

Karya Ilmiah Akhir PPDS I Bedah Umum

**KEBERHASILAN AUTOTRANSPLANTASI SEGERA
JARINGAN TIROID PADA KELINCI**

PPDS.IB. 25/10

Rah

K



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Oleh:

Brotosari Rahayu, dr

Pembimbing:

R. Yoga Wijayahadi, dr. SpB

Sunarto Reksoprawiro, dr. SpB. (K) Onk

**Bagian Ilmu Bedah / SMF Ilmu Bedah Umum
FK. Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo
SURABAYA**

2004

KEBERHASILAN AUTOTRANSPLANTASI SEGERA JARINGAN TIROID PADA KELINCI

KARYA TULIS AKHIR PPDS I

Telah disetujui oleh
Panitia penguji pada tanggal 16 September 2004
Memenuhi persyaratan untuk mendapatkan keahlian
Di bidang Ilmu Bedah Umum PPDS I FK Unair / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Oleh:
Brotosari Rahayu, dr

Disetujui oleh

Pembimbing:

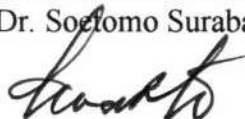


R. Yoga Wijayahadi, dr. SpB



Sunarto Reksoprawiro, dr. SpB. (K) Onk

Mengetahui:
Ketua Program Studi Ilmu Bedah Umum FK Unair /
RSUD Dr. Soetomo Surabaya



Sunarto Reksoprawiro, dr. SpB. (K) Onk

KEBERHASILAN AUTOTRANSPLANTASI SEGERA JARINGAN TIROID PADA KELINCI

KARYA TULIS AKHIR PPDS I

Telah disetujui oleh
Panitia penguji pada tanggal 16 September 2004
Memenuhi persyaratan untuk mendapatkan keahlian
Di bidang Ilmu Bedah Umum PPDS I FK Unair / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Panitia penguji karya akhir

Ketua:

Dr. Sunarto Reksoprawiro. SpB. (K) Onk

Anggota:

1. Prof. DR. Dr. med. Paul Tahalele. SpB. TKV
2. Dr. Urip Murtedjo. SpB. KL
3. Dr. Yoga Wijayahadi. SpB. KL

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to know the success rate of immediate autotransplantation of thyroid tissue in rabbit.

Design: This was an experimental study, with post test only control group design, using rabbit as laboratory animal (*Oryctolagus Cuniculus*). Hemithyroidectomy was performed on 10 rabbits, thyroid samples were divided into 2 groups, the first groups was immediately fixed in formalin for histopathologic examination, the other groups was implanted in the lower extremities muscle. After 28 days, the second groups was excised for histopathologic examination. The results of histopathologic examination of both groups were compared.

Results: Histopathologic examination the autotransplant of thyroid tissue in lower extremities muscle of the rabbit demonstrated that thyroid tissue was viable, with a layer of short cuboidal epithelium of follicles containing colloid.

Conclusions: Immediate procedure of thyroid tissue autotransplantation in lower extremities muscle of rabbits yielded viable follicles containing colloid. No histopathologic difference was encountered between the fresh and autotransplant thyroid tissues.

ABSTRAK

Tujuan: Penelitian ini untuk mengetahui tingkat keberhasilan autotransplantasi segera jaringan tiroid pada kelinci.

Metodologi: Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan desain *post test only control group*, menggunakan binatang coba kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). Menggunakan 10 ekor kelinci dan diberi perlakuan hemitiroidektomi. Spesimen paska hemitiroidektomi dibagi 2, spesimen pertama langsung disimpan dalam formalin dan diperiksa secara patologi anatomi sedangkan spesimen ke dua di tanam (autotransplantasi) di sela otot ekstremitas inferior. Setelah 28 hari spesimen ke dua di ambil (biopsi eksisi) dan diperiksa patologi anatomi. Hasil pemeriksaan patologi anatomi pada spesimen 1 dan 2 kemudian dibandingkan.

Hasil: Pemeriksaan patologi anatomi dari jaringan tiroid paska autotransplantasi pada kelinci terbukti hidup, menghasilkan jaringan folikel yang dilapisi selapis epitel kuboid pendek sampai pipih dan berisi koloid di dalamnya.

Kesimpulan: Tindakan autotransplantasi segera jaringan tiroid paska hemitiroidektomi pada ekstremitas bawah kelinci menghasilkan sel folikel hidup dengan kandungan koloid di dalamnya. Tidak ditemukan perbedaan patologi anatomi dari spesimen 1 dan 2.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa, karena anugerah dan penyertaanNya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini, yang merupakan salah satu persyaratan dalam pendidikan spesialisasi Ilmu Bedah Umum.

Pengarahan, dorongan dan bimbingan dari berbagai pihak sangat membantu dalam penyelesaian penelitian ini. Dalam kesempatan ini saya menyatakan rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. R. Yoga Wijayahadi, SpB, selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah Umum, dan sekaligus sebagai pembimbing dalam penelitian ini, yang telah dengan penuh pengertian membimbing kami.
2. Dr. Sunarto Reksoprawiro, SpB.Onk.KL, selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Umum, dan sekaligus sebagai pembimbing kami dalam penelitian ini, yang atas kesabaran dalam membimbing dan menanamkan disiplin kepada kami selama pendidikan
3. Prof. DR Dr med Paul Tahalele SpB TKV, selaku Kepala Lab. I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan selaku penguji penelitian ini yang memberikan arahan dan bimbingan sehingga penelitian ini terlaksana.
4. Dr. Urip Murtedjo Sp.KL, selaku penguji yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penelitian kami.
5. Dr. Heru Purwanto, MSC, SpB. Onk, selaku pembimbing dalam penelitian ini, yang telah dengan penuh pengertian membimbing kami.
6. Drh. Erni Sulistiawati, Sp.P1, selaku Kepala Laboratorium Patologi dan Lipida Pusat Studi Satwa Primata – LPPM Bogor, yang sudah meluangkan waktu membimbing kami dalam pelaksanaan percobaan pada hewan coba kelinci.
7. Drh. Yasmina A. Paramastri, selaku Kepala Laboratorium Percobaan pada Pusat Studi Satwa Primata – LPPM Bogor yang sudah membantu kami dalam pelaksanaan percobaan pada hewan coba kelinci.

8. Dr. Koesoemowardojo, MSc, SpPA, selaku Kepala Instalasi Patologi Anatomi, yang sudah memberikan ijin untuk dilakukan pemeriksaan patologi anatomi pada tiroid kelinci.
9. Dr. Tulus Panuwun MS, selaku Sekretaris Program Studi Patologi Anatomi sekaligus sebagai pembimbing kami dalam pemeriksaan patologi anatomi pada tiroid kelinci.
10. Dr. Budiono, Mkes, yang telah meluangkan waktu dan pikirannya dalam membimbing penelitian dan penulisan penelitian kami khususnya dalam bidang statistik dan metodologi penelitian.
11. Teman-teman residen dan seluruh paramedik di Lab / SMF Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membantu dan bekerja sama dengan baik selama masa pendidikan maupun selama penyelesaian penelitian ini.
12. Suami saya yang tercinta, anak saya yang tersayang serta orang tua saya yang telah memberikan dorongan, kesabaran dan pengertian selama saya mengikuti pendidikan dan juga dalam menyelesaikan penelitian ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih memberkati dan menyertai kita semua. Dan semoga penelitian ini bisa bermanfaat bagi kita semua. Amin

Surabaya, Agustus 2004

Penulis,

Dr. Brotosari Rahayu

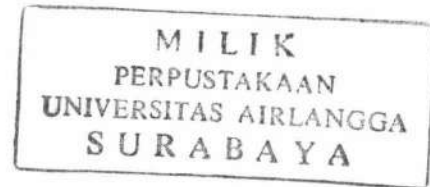
DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang masalah	1
1.2. Perumusan masalah	3
1.3. Tujuan penelitian	3
1.4. Manfaat penelitian	4
BAB 2 LANDASAN TEORI	
2.1. Pendahuluan	5
2.2. Fisiologi hormon tiroid	7
2.3. Pengaruh hormon tiroid pada reaksi biokimia dan fisiologi tubuh	9
2.4. Penelitian yang pernah dikerjakan	12
2.5. Aspek imunologi	15
2.6. Proses ' <i>take graft</i> '	15
2.7. Pemeriksaan laboratorium	18
2.8. Gambaran histologi kelenjar tiroid	23
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESA PENELITIAN	
3.1. Kerangka konseptual	26
3.2. Hipotesa penelitian	27

BAB 4	METODA PENELITIAN	
4.1.	Rancangan penelitian	28
4.2.	Subyek penelitian	28
4.3.	Variabel penelitian	29
4.4.	Definisi operasional	29
4.5.	Pelaksanaan penelitian	31
BAB 5	HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA	
5.1.	Distribusi menurut jenis kelamin dan berat badan	39
5.2.	Hasil pemeriksaan histopatologis jaringan tiroid autotransplantasi (spesimen II)	39
5.3.	Distribusi menurut jenis kelamin dan hasil histopatologis spesimen II	40
5.4.	Distribusi menurut berat badan dan hasil pemeriksaan histopatologis dari spesimen II	40
5.5.	Distribusi hasil pemeriksaan histopatologis kelenjar tiroid spesimen I dan spesimen II	41
BAB 6	PEMBAHASAN	42
BAB 7	RINGKASAN	53
BAB 8	KESIMPULAN	54
BAB 9	SARAN SARAN	55
	KEPUSTAKAAN	56

Lampiran

Lampiran 1. Lembar Pengumpulan Data	60
Lampiran 2. Jadwal Penelitian	61
Lampiran 3. Gambar hasil patologi anatomi spesimen I dan II	62

Bab 1**PENDAHULUAN****1.1.Latar belakang masalah**

Kondisi hipotirodi sangat menurunkan kualitas hidup seseorang, dan jika kadar hormon tiroid dalam tubuh terlalu rendah menimbulkan gejala-gejala keletihan, mengantuk, kedinginan, sulit konsentrasi, ingatan yang buruk, murung dan sedih, sulit menurunkan berat badan, nafsu makan hilang, kulit kering dan gatal, rambut rapuh dan mudah rontok, kuku patah, bengkak di sekeliling mata, suara serak, otot nyeri dan kram, konstipasi, kelenjar tiroid membesar, bradikardi, refleks menurun, kolesterol tinggi, kehilangan gairah seksual dan seterusnya.¹

Penyebab hipotiroidi ada beberapa macam seperti tiroiditis Hashimoto, terapi radioaktif untuk hipertirodi, terapi radiasi pada keganasan tubuh sisi atas seperti pada penyakit Hodgkin, hipotiroidi kongenital, hipotiroidi paska melahirkan, hipotiroidi sekunder, beberapa macam obat seperti lithium dan amiodaron, sampai hipotiroidi yang diakibatkan oleh tindakan pembedahan.¹ Laporan tahunan Seksi Kepala Leher di RS. Dr. Soetomo tahun 2002 menunjukkan tindakan tiroidektomi total sebanyak 36 kasus dengan berbagai penyebab, tetapi tidak dilaporkan pasien dengan gejala hipotiroidi.²

Dana yang dihabiskan untuk terapi hormon tiroid pada tiap penderita hipotiroidi lebih kurang satu juta rupiah dalam satu tahun, sehingga besar sekali dana yang harus dihabiskan sepanjang hidupnya.³ Belum lagi ketaatan dan kedisiplinan penderita untuk meminum obat atau jika tidak harus menghadapi resiko hipotiroidi.

Melihat fungsi tiroid demikian krusial dan tiroidektomi total menimbulkan hipotiroidi permanen, perlu dipikirkan autotransplantasi jaringan tiroid. Keuntungan autotransplantasi tidak hanya sekedar masalah pengeluaran biaya untuk pembelian obat ekstrak tiroid, juga untuk mencegah koma miksedema yang dapat terjadi dalam 6 minggu jika pengganti hormon tiroid tidak diberikan dan hal ini menjadi masalah utama penderita dengan hipotiroidi.¹

Shimizu pada tahun 2002 melakukan autotransplantasi tiroid pada 4 penderita Grave yang jatuh dalam hipotiroidi paska tiroidektomi total. Setelah jaringan tiroid dibekukan pada suhu -196°C dan setelah rata-rata lebih dari 1,5 tahun kemudian baru dikerjakan autotransplantasi pada lengan.^{4,5} Autotransplantasi segera jaringan endokrin yang pernah dikerjakan pada manusia adalah kelenjar paratiroid, Chung-yau Lo pada tahun 1995 sampai tahun 1997 melakukan autotransplantasi paratiroid pada 179 penderita paska tiroidektomi total.⁶ Penelitian pada binatang coba yaitu *allograft* jaringan tiroid pada tikus dan kelinci, belum ada penelitian apakah bisa dikerjakan autotransplantasi segera jaringan tiroid setelah tiroidektomi total pada binatang coba. Penelitian-penelitian diatas menunjukkan hasil yang menjanjikan meskipun masih jauh dari sempurna dan masih perlu penelitian selanjutnya untuk dapat diterapkan secara rutin. Berdasarkan hal diatas penelitian ini dikerjakan, yaitu untuk mengetahui apakah autotransplantasi segera jaringan tiroid paska tiroidektomi pada kelinci dapat berhasil hidup dan selanjutnya kemungkinannya diterapkan pada manusia.

Autotransplantasi tiroid pada manusia paska tiroidektomi total diharapkan dapat mengatasi kekurangan hormon tiroid, dapat dikerjakan segera setelah tiroidektomi total atau dikerjakan hanya jika penderita jatuh dalam kondisi hipotiroidi. Yang masih perlu

dusahakan adalah jika pengerjaan autotransplantasi tiroid ditunda kemudian setelah penderita jatuh dalam kondisi hipotiroidi, sehingga spesimen tiroid perlu disimpan pada suhu -196°C untuk dapat digunakan kembali. Di Pusat Biomaterial Bank Jaringan RS.Dr.Soetomo, proses pengawetan jaringan yang sudah dikerjakan hanya memerlukan suhu sampai -80°C sehingga untuk proses *cryopreserved* dari tiroid belum memungkinkan. Tetapi jika di kemudian hari hal ini memang menjadi kebutuhan tentunya dapat diusulkan untuk pengadaannya sekaligus mengembangkan kemampuan Bank Jaringan RS. Dr. Soetomo – Surabaya.

Kelinci dipilih sebagai binatang coba karena sudah pernah ada penelitian sebelumnya yang menggunakan kelinci. Selain itu kelinci memiliki antibodi poliklonal terhadap pemeriksaan T_3 , T_4 dan TSH yang dapat diperiksa menggunakan metoda *radioimmunoassay(RIA)*.⁷ Setelah pengerjaan hemitiroidektomi dan autotransplantasi segera jaringan tiroid pada ekstremitas inferior kelinci, diakhir penelitian jaringan transplan diambil, diperiksa secara histopatologis, untuk dilihat apakah folikel tiroid hidup dan berisi koloid.

1.2.Perumusan masalah

Apakah jaringan tiroid autotransplantasi segera paska hemitiroidektomi pada kelinci dapat hidup?

1.3.Tujuan penelitian

Untuk mengetahui tingkat keberhasilan autotransplantasi segera jaringan tiroid paska hemitiroidektomi pada kelinci.

1.4. Manfaat penelitian

- 1.4.1. Memberi wawasan kepentingan autotransplantasi segera jaringan tiroid paska tiroidektomi total.
- 1.4.2. Sebagai penelitian pendahuluan autotransplantasi segera jaringan tiroid paska tiroidektomi total pada manusia.

Bab 2

LANDASAN TEORI

2.1. Pendahuluan

Hormon tiroid mempengaruhi kecepatan tubuh memproduksi dan menggunakan energi. Otak, jantung, pembuluh darah, hati, otot, kulit dan sistem reproduksi, semuanya membutuhkan hormon tiroid untuk dapat berfungsi normal. Jenis dan beratnya gejala hipotiroidi bervariasi pada tiap penderita, hipotiroidi dapat berkembang lambat dan pada beberapa pasien bisa tidak menyadarinya. Koma miksedema jarang terjadi, merupakan bentuk hipotiroidi yang mengancam jiwa. Hal ini bisa terjadi baik karena tidak terdiagnosa, hipotiroidi yang tidak terobati atau pada pasien yang di diagnosa hipotiroidi tapi tidak memakan obatnya. Gejala karakteristik yang timbul berupa hipotermi, hipotensi, hipoventilasi, hiponatremi dan bradikardi. Jika tidak di intervensi gejalanya memburuk sampai kondisi hipotiroidi progresif berupa kegagalan pernafasan dan kehilangan kesadaran, sehingga memerlukan perawatan di ruang intensif, pemberian hormon tiroid intravena dan akhirnya sampai membutuhkan penunjang respirator.^{1,8,9}

Insiden tindakan tiroidektomi total yang dilaporkan sangat bervariasi. Laporan tahunan di Seksi Kepala Leher RS. Dr. Soetomo tahun 2002 menunjukkan tindakan tiroidektomi total sebanyak 36 kasus dengan berbagai penyebab dengan komplikasi yang dilaporkan sebanyak 5 kasus berupa perdarahan, hipokalsemi sampai tetani dan neuropraksi nervus rekuren. Tidak dilaporkan pasien dengan gejala-gejala hipotiroidi.² Penelitian retrospektif oleh Friguglietti mulai Juni 1990 sampai Desember 2000 di bagian bedah kepala leher di *Brazilian Institute of Cancer Control*, mendapatkan

sebanyak 1789 pasien dikerjakan tiroidektomi pada penyakit tiroid benigna. Tiroidektomi total dikerjakan pada 81,19% dari 456 penderita struma multinodosa nontoksik, 93,93% dari 33 penderita struma multinodosa toksika, dan 93,93% dari 66 penderita struma multinodosa rekuren, 49,18% dari 122 penderita Grave. Komplikasi berupa hipoparatiroidi permanen dan transien, hematoma yang memerlukan intervensi bedah, trauma pada nervus laryngeus rekuren permanen atau transien masing-masing sebesar 12,27%, 1,61%, 0,26%, 1,88% dan 0,35%.¹⁰ Tidak dilaporkan pasien dengan gejala-gejala hipotiroidi.

Tujuan terapi hipotiroidi adalah tercapainya dan dipertahankannya kondisi eutiroid klinis dan biokimia sehingga terjadi resolusi gejala-gejala hipotiroidi. Salah satu tindakan untuk tercapainya kondisi ini adalah autotransplantasi jaringan tiroid. Autotransplantasi adalah tindakan transplantasi organ tubuh sendiri setelah sebelumnya diangkat. Pada kebanyakan kasus transplantasi organ, organ tubuh sendiri sudah rusak sehingga diperlukan transplantasi jaringan dari donor asing.⁴ Tindakan autotransplantasi yang sudah lazim dikerjakan adalah untuk kelenjar paratiroid dan lien. Autotransplantasi jaringan paratiroid dikerjakan umumnya pada tindakan tiroidektomi total karena ketidaksengajaan pengangkatan paratiroid, atau pada kasus hiperparatiroidi renal.^{6,11,12} Autotransplantasi lien setelah splenektomi rutin dikerjakan, ditanam pada omentum, daerah dengan banyak vaskularisasi. Tindakan ini pada umumnya dikerjakan pada kasus trauma abdomen untuk menghindari sepsis paska splenektomi.^{13,14}

Pada kasus-kasus struma endemik yang besar seringkali kedua lobus tiroid tampak patologis secara makroskopis, tetapi jika lebih teliti dilihat pada potongan jaringan, diantara nodul-nodul masih bisa ditemukan jaringan tiroid normal. Dalam hal ini kita

mempunyai kesempatan untuk mengambil sebagian jaringan tiroid normal tersebut dan langsung ditanam kembali misalnya pada muskulus sternokleidomastoideus.

2.2. Fisiologi hormon tiroid

2.2.1. Pengambilan dan metabolisme yodium

Yodium anorganik diabsorpsi secara cepat dan efisien dari traktus gastrointestinal menuju kelenjar tiroid dan masuk dalam tempat penyimpanan ekstrasel, bergabung dengan yodium dari hasil pemecahan hormon tiroid yang sudah terbentuk sebelumnya. Kurang dari 10% yodium total tubuh berada di ekstrasel sedangkan 90% berada dalam kelenjar tiroid, untuk selanjutnya yodium diambil dari ruang ekstrasel masuk ke dalam sel folikel melalui proses transport aktif.¹⁵

2.2.2. Sintesa hormon tiroid

Setelah di absorpsi dan masuk ke dalam sel folikel melalui membran basalis, yodium anorganik secara cepat mengalami oksidasi dan kemudian bergabung dengan residu tirosin membentuk *iodotyrosine* yaitu *monoiodotyrosine (MIT)* dan *diiodotyrosine (DIT)*. Oksidasi yodium dan yodinasi tirosin, seperti juga *coupling iodotyrosine* di katalisa oleh *thyroid peroxidase (TPO)*. Sekali terbentuk, hormon tiroid terikat dengan tiroglobulin, tersimpan dalam koloid sel folikel. Di dalam tempat penyimpanannya hormon tiroid tersedia banyak dan baru akan habis dalam beberapa minggu jika hormon baru tidak terbentuk. Pelepasan hormon tiroid kedalam darah perifer adalah hasil hidrolisa lisosom di dalam sel folikel. Hidrolisa lisosom menghasilkan reduksi ikatan disulfida, merangsang pelepasan T_3 dan T_4 melalui membran basalis ke dalam sirkulasi.¹⁵

2.2.3. Transpor dan metabolisme hormon tiroid di perifer

Dalam darah perifer, ke dua hormon tiroid terikat pada *thyroxine-binding globulin*(TBG), dalam jumlah sedikit T_4 juga terikat pada *thyroxine-binding prealbumin* dan juga albumin. TBG bertanggung jawab terhadap transpor lebih dari tiga per empat hormon tiroid dan jumlah ini secara signifikan di tingkatkan oleh estrogen, contohnya pada wanita hamil.¹⁵

2.2.4. Aksi perifer hormon tiroid

Hormon tiroid mempunyai efek yang bervariasi pada pertumbuhan dan perkembangan tubuh. Di perifer T_4 berada dalam bentuk tidak aktif dan perlu konversi menjadi bentuk aktif T_3 , tetapi hasil konversi ini kurang afinitasnya terhadap reseptor nukleus hormon tiroid (TR). Aksi hormon tiroid terutama adalah hasil interaksi T_3 dengan TR di dalam nukleus yang selanjutnya terikat dalam daerah pengaturan untuk beberapa gen. TR adalah superfamili reseptor hormon steroid, ada 2 gen TR yaitu α dan β , berlokasi pada kromosom 17 dan 3. Manifestasi klinik dari aksi hormon tiroid merupakan hasil aksi dari beberapa gen yang ekspresinya di atur oleh T_3 . Contohnya efek hormon tiroid terhadap kontraktilitas jantung dengan mempengaruhi transkripsi dari cincin berat beberapa miosin otot jantung.¹⁵

2.2.5. Regulasi hormon tiroid

Produksi dan pelepasan hormon tiroid dibawah kontrol aksis hipotalamus-pituitari-tiroid. *Thyroid stimulating hormone*(TSH) merupakan regulator utama aktivitas kelenjar tiroid. Kadar TSH tinggi menyebabkan hipertrofi dan meningkatnya vaskularisasi kelenjar tiroid, sedangkan kadar TSH rendah menyebabkan atrofi kelenjar. TSH terikat pada reseptor spesifik pada permukaan sel tiroid. Reseptor TSH berupa

protein-G, suatu reseptor yang berpasangan. Setelah di aktivasi oleh TSH, reseptor berinteraksi dengan *guanine nucleotide-binding protein (G-protein)*, yang mencetuskan protein cAMP. Kemudian cAMP ini menstimulasi sintesa dan sekresi hormon tiroid. TSH di sekresi dari pituitari anterior sebagai respon terhadap TRH dan juga untuk menurunkan level T_3 pituitari. TRH langsung menstimulasi sel tirotrroph meningkatkan sintesa dan pelepasan TSH. TRH merupakan tripeptida di sintesa di nukleus para ventrikuler hipotalamus dan kemudian di simpan dalam sistem portal hipofise. T_3 terutama berasal dari deiodinasi T_4 perifer dalam pituitari, yang secara langsung menghambat pelepasan dan sintesa TSH.¹⁵

2.2.6. Mekanisme autoregulasi hormon tiroid

Tiroid juga mempunyai mekanisme autoregulasi intrinsik dan mekanisme ini terutama tampil sebagai respon terhadap perubahan dari ketersediaan yodium. Contohnya, pemasukan yodium yang berlebihan membuat mekanisme autoregulasi bekerja dengan menghambat ambilan yodium ke dalam sel folikel dan sebaliknya.¹⁵

2.3. Pengaruh hormon tiroid pada reaksi biokimia dan fisiologi tubuh

Hormon tiroid mengatur bermacam-macam reaksi biokimia pada hampir semua jaringan. Idealnya, kecukupan suplai hormon haruslah dinilai dari respon jaringan, daripada menggunakan parameter aktivitas kelenjar tiroid atau konsentrasi hormon tiroid serum. Sayangnya, respon jaringan tidak spesifik karena dipengaruhi oleh variasi mekanisme fisiologi dan patologi yang tidak terkait dengan kekurangan atau kelebihan hormon tiroid. Perubahan fisiologi dan biokimia yang diperantarai hormon tiroid, adalah seperti berikut.¹⁶

2.3.1. Kecepatan metabolisme basal (*BMR*)

Hormon tiroid menstimulasi kecepatan metabolisme pada hampir semua jaringan tubuh dengan meningkatkan kecepatan respirasi sel yaitu dengan meningkatkan efisiensi mitokondria menghasilkan ATP. Konsumsi oksigen kemudian diukur pada kondisi basal sepanjang malam, bebas dari masalah mental dan kegiatan fisik. Pemeriksaan ini secara tidak langsung mengukur pengeluaran energi metabolik atau produksi panas, dikenal sebagai efek kalori dari hormon tiroid. Nilai rendah mengarah pada kondisi hipotiroidi dan nilai yang tinggi merefleksikan kondisi tirotoksikosis. Banyak penyakit non tiroid yang mempengaruhi pemeriksaan sehingga hanya digunakan pada bidang penelitian.¹⁶

2.3.2. Waktu relaksasi refleks tendon dalam. (*Photomotogram*)

Pada kondisi hipotiroidi terjadi perpanjangan waktu relaksasi dari refleks tendon dalam. Tetapi karena adanya variasi diurnal, perbedaan seks, perubahan oleh usia, paparan dingin, panas, latihan, obesitas dan kehamilan, juga karena skala rentang yang luas dan tumpang tindih antara pasien eutiroid dan penyakit non tiroid membuat pemeriksaan ini tidak valid sehingga hanya dipakai dalam bidang penelitian.¹⁶

2.3.3. Pemeriksaan yang berhubungan dengan fungsi kardiovaskuler.

Hormon tiroid menginduksi perubahan sistem kardiovaskuler dan dapat diperiksa dengan teknik noninvasif. Salah satunya adalah pengukuran interval waktu mulai dari kompleks elektrokardiografi QRS kompleks(Q) sampai gerakan gelombang pada arteri brakialis, dikenal sebagai suara *Korotkoff* (*K*) pada fosa antekubiti. Lainnya adalah pemeriksaan *systolic time interval* (*STI*), dengan mengukur *preejection period* (*PEP*), diperoleh dengan mengurangi *left ventricular ejection time* (*LVET*) dari *total electromechanical systole*(*Q-A2*). *LVET* yang juga dipengaruhi kondisi tiroid dapat

diukur menggunakan *ekokardiogram mode M*. Rasio PEP/LVET berguna untuk penentuan aksi hormon tiroid pada sistem kardiovaskuler, tetapi hasilnya sering terganggu oleh penyakit nontiroid sehingga hanya digunakan pada bidang penelitian.¹⁶

Secara ringkas aksi hormon tiroid dapat dilihat pada tabel 1.

Sistem atau organ yang terpengaruh	Aksi dari T ₃ /T ₄
Metabolisme basal	<ul style="list-style-type: none"> • meningkatkan kecepatan metabolisme basal • meningkatkan suhu tubuh (<i>calorigenesis</i>) • meningkatkan nafsu makan
Metabolisme karbohidrat, lemak dan protein	<ul style="list-style-type: none"> • meningkatkan katabolisme glukosa untuk energi • stimulasi sintesa protein • meningkatkan lipolisis • meningkatkan ekskresi kolesterol dalam empedu
Jantung	<ul style="list-style-type: none"> • meningkatkan fungsi jantung
Sistem saraf	<ul style="list-style-type: none"> • meningkatkan perkembangan neuron fetus dan infan • meningkatkan fungsi neuron pada dewasa • meningkatkan efek dari sistem saraf simpatis
Muskuloskeletal	<ul style="list-style-type: none"> • meningkatkan perkembangan tubuh dan maturasi dari skeletal • meningkatkan fungsi dan perkembangan otot
Reproduksi	<ul style="list-style-type: none"> • meningkatkan kemampuan reproduksi wanita dan laktasi

Tabel 1 : Sistem dan organ yang terpengaruh aksi T₃ dan T₄
(Diambil dari : Crimando J. Thyroid. Gate Way Com. Coll.Phoenix A2, Fall. 1998. Netscape 3X. Dikutip dari: <http://www.gwc.maricopa.edu/class/bio202/thyro/thyroid.htm>.)¹⁷

2.4. Penelitian yang pernah dikerjakan

Shimizu K pada tahun 2002 di *Nippon Medical School* melakukan percobaan klinik pada 4 penderita Grave yang mengalami hipotiroidi paska tiroidektomi total, yang kemudian dilakukan autotransplantasi jaringan tiroid, 1,8 - 2,8 - 3,4 dan 3,5 tahun dari operasi pertama. Alasan dikerjakan pada penderita Grave adalah karena kelenjar tiroid sebenarnya dalam kondisi normal, disfungsi sistem imun menyebabkan aktifitas berlebihan sel tiroid tetapi ini terjadi hanya pada fase aktif penyakitnya. Sebanyak 2,5 sampai 3,5 gram jaringan tiroid yang sudah dibekukan pada kondisi -196°C ditanam di otot lengan. Pada pemeriksaan laboratorium T_4 , T_3 dan TSH menunjukkan kadar normal, sedangkan pada 1 penderita jatuh dalam hipotiroidi kembali setelah 6 bulan. Pada semua kasus, jaringan tiroid menunjukkan sel folikel yang baik dan mampu memproduksi tiroglobulin dalam jumlah cukup. Pemeriksaan ambilan yodium radioaktif menunjukkan kemampuan sel menyerap yodium dan mengubahnya menjadi hormon tiroid dan terjadi pada semua kasus.^{4,5}

Chung-yau Lo mulai 1 Januari 1995 sampai 31 Desember 1997 melakukan penelitian terhadap 179 penderita, dikerjakan autotransplantasi paratiroid segera setelah tiroidektomi total yang disebabkan oleh terangkatnya jaringan paratiroid secara tidak sengaja atau karena vaskularisasi yang tidak adekuat setelah tiroidektomi total. Hasilnya menunjukkan bahwa autotransplantasi segera dapat mencegah terjadinya hipoparatiroidi permanent.⁶

Wataru Kitagawa tahun 2003 meneliti tentang prosedur rutin autotransplantasi paratiroid untuk mengobati penderita hiperparatiroidisme renal setelah paratiroidektomi total. Dipilih jaringan paratiroid hiperplasia difus sebanyak 30 potong dengan ukuran

1x1x3 mm, ditransplantasikan pada 30 kompartemen otot lengan. Indikasi paratiroidektomi untuk mengobati hiperparatiroidi renal menurut Tominaga adalah 1) kadar PTH serum tinggi, 2) kelenjar paratiroid membesar, 3) adanya kistik fibrosa osteitis yang tampak pada pencitraan atau adanya *turnover* tulang tinggi yang terdeteksi oleh petanda metabolik atau skintigrafi tulang, 4) menetapnya gejala setelah terapi medikamentosa. Hasilnya menunjukkan kadar hormon paratiroid plasma dapat dipertahankan pada level normal.¹¹

Ulrich Neyer dan Helmut Hörandner pada tahun 2003 meneliti tentang autotransplantasi jaringan paratiroid setelah tindakan paratiroidektomi pada penderita hiperparatiroidi renal. Jaringan paratiroid berukuran 1x1x2 mm sebanyak 20-25 potong di implantasikan pada 4-5 kompartemen otot lengan dimana pemilihan jaringan paratiroid *A-region* dengan alat *stereomagnifier*, hal ini untuk menghindari rekurensi hiperparatiroid akibat ketidak layakan jaringan yang diambil. Pemilihan daerah lengan dengan alasan dapat mempresentasikan kompartemen hemodinamik terbatas, mudah dikerjakan pemeriksaan klinis *in vivo* dan jika diperlukan operasi kembali dapat dikerjakan dengan anestesi lokal. Hasilnya menunjukkan kadar hormon paratiroid plasma dapat dipertahankan pada level normal.¹²

Wang X tahun 1996 mengerjakan allotransplantasi jaringan tiroid pada kelinci dan meneliti pengaruh dari pemberian *HX-I* (suatu tanaman tradisional Cina) pada hasil transplantasi. Dikerjakan allotransplantasi jaringan tiroid pada 28 kelinci (dibagi dalam 4 grup), setelah tiroidektomi total pada daerah otot pretrakea. Pada hari ke 7,14,21 dan 28 di periksa T_3 dan T_4 menggunakan RIA dan pada hari ke 28 *graft* diangkat untuk pemeriksaan patologi. Hasilnya menunjukkan kenaikan kadar T_3 dan T_4 dengan $P < 0,05$

pada grup yang diberi *HX-I* dibanding grup yang diberi deksametason, dan pemeriksaan patologi pada kelompok yang diberi *HX-I* menunjukkan *take* dari *graft* pada 4 jaringan tiroid.¹⁸

Heinicke EA tahun 1980 meneliti permeabilitas vaskuler dan regenerasi akson ke dalam jaringan yang di transplantasikan ke otak, dimana potongan kelenjar tiroid, kelenjar submandibula, otot, tendon, saraf perifer dan kulit di autotransplantasikan pada otak tikus. Setelah 5 minggu tikus dibunuh dan 1 jam sebelum mati disuntikkan *fluorescently labeled albumin* intravena dan potongan jaringan implantasi diperiksa dibawah mikroskop cahaya. Hasilnya menunjukkan bahwa regenerasi akson dari otak ke dalam jaringan yang diimplantasikan paling banyak terjadi pada jaringan tiroid dan vagus, hal ini diperkirakan karena adanya protein ekstrasvaskuler di dalam jaringan yang diimplantasikan.¹⁹

Maddocks dan Setchell BP tahun 1988 meneliti tentang reaksi penolakan dari *allograft* tiroid pada testis sapi. Setelah 4 minggu dikerjakan pemeriksaan patologi, dan ditemukan bahwa jaringan *allograft* tiroid secara efektif ditolak, sedangkan kontrol berupa *autograft* tiroid menunjukkan gambaran sel folikel baik dan berisi koloid.²⁰

FE Domann tahun 1999 dalam penelitiannya tentang pemulihan dari fungsi tiroid setelah tiroidektomi total yang dilanjutkan transplantasi sel tiroid kuantitatif, diinokulasikan pada *sc fat pad* tikus Donor berasal dari tikus *syngeneic*, diambil jaringan tiroid dan secara enzimatik disebarkan dan sel dihitung kemudian dikerjakan dilusi serial sebelum akhirnya di inokulasikan. Sampel darah di ambil tiap minggu, T₃, T₄ dan TSH diperiksa menggunakan RIA. Hasilnya menunjukkan pola restorasi fungsi tiroid yang

berbeda tergantung jumlah dari sel yang di inokulasikan dan asupan makanan yang mengandung yodium.²¹

2.5. Aspek imunologi

Pertahanan terhadap transplantasi dapat digambarkan sebagai kesenjangan genetik antara donor dan resipien, *graft* dapat dikategorikan sebagai *autograft*, *isograft*, *allograft* dan *xenograft*. *Autograft* dari satu bagian tubuh di transplantasikan ke bagian tubuh yang lain bukanlah suatu benda asing sehingga tidak menimbulkan reaksi penolakan, serupa dengan *isograft* antara individu *isogeneik* (secara genetik identik) seperti pada monozgotik (kembar genetik).²²

Meskipun demikian Sugihara tahun 1993 menulis dalam suatu jurnal imunologi mengenai “*Autoimmune thyroiditis induced in mice depleted of particular T cell subsets-characterization of thyroiditis-inducing T cell lines and clones derived from thyroid lesions*”, dimana pada percobaan tikus dimungkinkan terjadinya proses autoimun organ spesifik yang di induksi oleh hilangnya pengaturan dari sel T setelah tikus menerima transfer dari sel-sel limfoid *syngeneic* dimana unsur *CD5bright T lymphocytes* sudah dihilangkan.²³

2.6. Proses “take graft”

Awalnya jaringan transplan menempel pada *new bed* oleh fibrin dan kebutuhan segera nutrisi diperoleh dari difusi yang berasal dari plasma yang menetes dari *bed*, yang disebut sirkulasi plasma. Peneliti awal mengatakan, sebenarnya yang terjadi adalah imbibisi plasma ke dalam pembuluh darah transplan yang terbuka, jadi bukan sirkulasi yang sebenarnya. Jaringan transplan secara pasif menyerap semua nutrien seperti spons

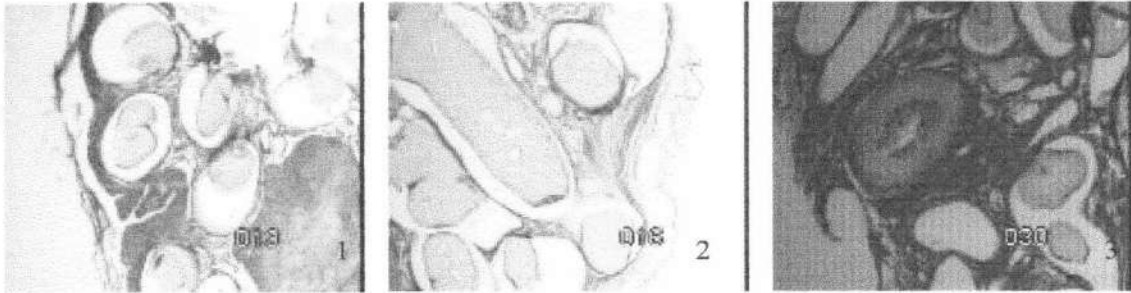
sehingga membengkak, bisa mencapai berat 140% dari awal karena akumulasi cairan dalam ekstrasel. Hal ini kemudian diperkuat oleh pertumbuhan keluar dari *capillary buds* yang berasal dari resipien kemudian menyatu dengan sisi dalam transplan. Hubungan ini akan tampak pada hari ke tiga. Hubungan ini kemudian diperkuat oleh pertumbuhan pembuluh darah baru transplan sehingga pola vaskuler pembuluh darah jaringan transplan terbentuk kembali, tetapi peranannya disini tidak penting. Kemudian fibrin di infiltrasi oleh fibroblas dan secara bertahap terjadi perubahan, dari yang awalnya berupa perlekatan bekuan fibrin yang rapuh dan renggang menjadi jaringan fibrosa yang menghasilkan perlekatan yang lebih kuat. Kekuatan perlekatan ini meningkat cepat, dalam 4 hari membentuk *anchored* sehingga *graft* aman dirawat jika kita cukup hati-hati. Secara lebih lambat pembuluh limfe kemudian terbentuk diikuti oleh pertumbuhan jaringan saraf.²⁴

Dari beberapa proses ini, yang paling penting adalah ketersediaan vaskularisasi dan fiksasi oleh jaringan fibrosa. Cepat dan efektifnya proses ini juga tergantung karakteristik *bed*, karakteristik *graft* nya sendiri dan kondisi waktu ditempelkan pada *bed*. Harus cukup banyak suplai darah untuk menghidupi *graft* secepat mungkin dan juga menyediakan kebutuhan untuk *fibrin anchorage*. Makin cepat dan banyak pertumbuhan keluar *capillary buds* makin ideal permukaannya untuk *grafting*. Pertumbuhan keluar kapiler juga merupakan faktor kunci dari produksi jaringan granulasi, juga mencerminkan efektivitasnya proses. Jaringan lunak seperti otot dan fascia pada umumnya mudah menerima *graft*, setiap permukaan yang ideal untuk *grafting* karena vaskularisasinya secara karakteristik mempunyai fibrinogen dan enzim yang mengubahnya menjadi fibrin

dalam jumlah yang cukup untuk keperluan perlekatan, kecuali permukaannya dipenuhi organisme yang menghancurkan fibrin.²⁴

Composite grafts terdiri dari dua atau lebih jaringan di transplantasikan, sebagai contoh transfer dari kartilago septum disertai mukosa untuk membentuk kembali baik fungsi penunjang dan sekresi dari mata. *Composite grafts* mempunyai keterbatasan, hidup tidaknya tergantung dari *bridging phenomenon*, dimana vaskularisasi terbentuk dari tepi yaitu dari *bed* membentuk jalinan (*link-up*) dengan jalinan vaskular dari donor, karena *bridging* tidak dapat terjadi jika vaskularisasi hanya berasal dari invasi kapiler *graft bed*. Kebanyakan *graft* jenis ini dikerjakan pada daerah wajah karena kaya vaskularisasi. Untuk alasan ini, *composite grafts* harus kecil, ukuran maksimal aman adalah sekitar diameter 1,5 cm, juga daerah donor sedapat mungkin terhindar dari trauma sehingga tidak terjadi avulsi. Istilah *graft take* sinonim dengan terjadinya revaskularisasi dimana *graft* sudah memperoleh vaskularisasi yang cukup untuk bertahan sebagai “parasit” di tempat barunya.^{24,25}

Sabelman EE dalam penelitiannya mengenai penggunaan *graft* semi sintetik sebagai pengganti flap pembedahan, mereka menggunakan matriks yang berisi asam hialuronik dalam gel kolagen, kemudian ditransplantasikan pada tempat yang mengalami defek sampai kedalaman subkutan, yang terjadi pada penderita yang berbaring lama. Mereka menemukan pertumbuhan cepat kapiler keluar (*capillary out-growth*) ke dalam matriks dalam 3 minggu dan kolagen kemudian digantikan dengan jaringan ikat fibrosa.²⁶



Gambar 1,2,3 : Implantasi invivo matriks kolagen – asam hialuronik
Tampak inflamasi minimal dengan pertumbuhan cepat kapiler keluar (*capillary out growth*) ke dalam matriks dalam 3 minggu. (Diambil dari : Sabelman EE, Diep N, Lineaweaver W. Collagen/Hyaluronic Acid Matrices for Connective Tissue Repair. Stanford University. Division of Plastic & Reconstructive Surgery. Dikutip dari: <http://www.guide.stanford.edu/Projects/collagen/collagen.2003.html>)²⁶

Eugene AW dan Seza AG dalam penelitiannya mengenai *three-dimensional ex-vivo angiogenesis system*, pada percobaan in-vitro dimana dikerjakan implantasi fragmen jaringan tiga dimensi pada matriks, ditemukan terjadinya proliferasi pembuluh darah dan bertambahnya masa sel sehingga meningkatkan kesempatan keberhasilan transplantasi. Hal ini kemudian juga dapat diterapkan pada transplantasi autologus atau reimplantasi pituitari, adrenal, pankreas dan jaringan endokrin lain.²⁷

2.7. Pemeriksaan laboratorium.

2.7.1 Klasifikasi pemeriksaan laboratorium

Beberapa jaringan tubuh seperti kelenjar liur, kelenjar payudara, kelenjar lakrimal, pleksus koroideus dan sel parietal lambung dapat mengekstraksi yodium dari darah dan menghasilkan gradien yodium jaringan positif terhadap serum, tetapi hanya kelenjar tiroid yang memproduksi dan menyediakan yodium cukup banyak untuk periode waktu beberapa lama. Selain itu pengalaman klinik untuk pengukuran hormon tiroid dan metabolitnya dalam tubuh selain dalam serum sangat terbatas untuk beberapa alasan.

Sebenarnya jaringan lain dengan kandungan hormon tiroid yang dapat diperiksa adalah dalam urin, cairan amnion, cairan serebrospinal, cairan susu, saliva dan cairan efusi.¹⁶

Banyak pilihan pemeriksaan laboratorium untuk menilai fungsi dan penyakit tiroid dengan sensitivitas dan spesifisitas yang dapat meningkatkan deteksi dini penyakit tiroid yang tersembunyi dengan tampilan klinis minimal atau tertutupi oleh penyakit lain, dan diklasifikasikan menjadi:

1. Pemeriksaan untuk menilai tingkat aktifitas dan integritas biosintesa hormon, seperti pemeriksaan ambilan radio yodium tiroid.
2. Pengukuran kadar hormon tiroid dan transpornya dalam darah (*in-vitro*).
3. Pengukuran langsung pengaruh hormon tiroid pada jaringan perifer, sayangnya pemeriksaan yang tersedia tidak spesifik dan sering di pengaruhi penyakit nontiroid, misalnya pemeriksaan *BMR*, *photomotogram* dan aksi hormon pada fungsi jantung.
4. Pemeriksaan beberapa substansi seperti autoantibodi tiroid sampai dengan prosedur invasif seperti biopsi untuk pemeriksaan histologi atau enzimatik kadang-kadang diperlukan untuk menetapkan diagnosis definitif.
5. Integritas dari aksis tiroid pituitari hipotalamus dapat di evaluasi dengan menilai: (a) respon kelenjar pituitari terhadap kelebihan dan kekurangan hormon tiroid; (b) kemampuan kelenjar tiroid berespon terhadap tirotropin(TSH); dan (c) respon pituitari terhadap TRH. Pemeriksaan-pemeriksaan ini untuk mengidentifikasi apakah disfungsi tiroid primer(tiroid), sekunder(pituitari), atau tersier(malfungsi hipotalamus).
6. Pemeriksaan untuk mengetahui kelainan biosintesa hormon sejak lahir.¹⁶

2.7.2 Pemeriksaan T₄, T₃ dan TSH

Pengukuran T₄ dan T₃ serum merupakan pemeriksaan yang umum digunakan untuk evaluasi status metabolik. Selain itu pemeriksaan ini sensitif, spesifik, murah, hanya memerlukan sedikit contoh darah dan cepat, meskipun memiliki kelemahan yaitu adanya pengaruh fluktuasi dari konsentrasi protein pengikat. Dalam sirkulasi perifer T₃ dan T₄ terikat dengan plasma protein:

<i>Binding protein</i>	<i>% total hormone bound</i>	
	T₄	T₃
<i>Thyroxine binding globulin</i>	70%	77%
<i>Thyroxine binding pre-albumin</i>	10%	8%
<i>Albumin</i>	20%	15%

Nilai T₃ dan T₄ bebas sangat rendah yaitu FT₄ 0,03% sedangkan FT₃ hanya 0,3%. Kelenjar tiroid merupakan sumber utama hormon yang mengandung yodium dan prekursornya, sedangkan jaringan perifer merupakan sumber dari degradasi produk. Penting diingat bahwa konsentrasi dari tiap substansi tidak hanya tergantung pada jumlah yang di sintesa dan di sekresikan tapi juga tergantung afinitas pada protein serum pembawa, distribusinya di jaringan, kecepatan degradasi dan klirensnya.^{16,28}

Perkembangan metode RIA untuk pemeriksaan rutin TSH serum dan ketersediaan TRH sintetis meningkatkan ketepatan pemeriksaan yang berguna dalam menilai kontrol fungsi tiroid oleh pituitari-hipotalamus, sehingga memungkinkan untuk memeriksa bentuk subklinik disfungsi tiroid dan bisa membedakan kegagalan kelenjar tiroid antara kelainan primer, sekunder(pituitari) atau hipotalamus (tersier).¹⁶

Struktur kimia dan konsentrasi normal dalam serum dapat dilihat pada tabel 2.

Name	Abbreviation	Molecular Weight	Normal Concentration	
			ng/dl	pmol/L
3,5,3',5'-tetraiodothyronine (Thyroxine)	T ₄	777	5,000-12,000	64,000-154,000
3,5,3'-triiodothyronine (Levothyronine)	T ₃	651	80-190b	1,200-2,900
3,3',5'-triiodothyronine (Reverse T ₃)	rT ₃	651	14-30	220-460
3,5-diodothyronine	3,5-T ₂	525	0,20-0,75b	3,6-14
3,3'-diodothyronine	3,3'-T ₂	525	1-8b	18-150
3',5'-diodothyronine	3'5'-T ₂	525	1,5-2,0b	30-170
3'-monoiodothyronine	3'-T ₁	399	0,8-4	15-100
3-monoiodothyronine	3-T ₁	399	<3,5-7,5	<13-190
3,5,3',5'-tetraiodothyroacetic acid (TETRAC)	T ₄ A	748	<8-60	<105-800
3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAC)	T ₃ A	622	1,6-3	28-48
3,5-diodothyrosine	DIT	433	1-2	23-530
thyroglobulin	Tg	660,000	<100-2,500	1,5-38

Tabel 2. Komponen dengan kandungan yodium pada serum dewasa.

Diambil dari: *The Thyroid and Its Disease*. Dikutip dari: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter6/6.text.htm>.¹⁶

2.7.3. Metoda Radioimmunoassay(RIA)

Untuk mengerti dasar fisiologi dari setiap pemeriksaan, satu hal yang harus diingat adalah bahwa yodium merupakan bagian integral molekul hormon tiroid. Jika suatu radio-yodium diberikan, secara cepat tercampur dalam yodium ekstra tiroid sebagai isotop stabil, sehingga kandungan radio-yodium tiroid meningkat sampai tidak ada lagi yodium bebas tertinggal, normalnya tercapai antara 24 sampai 72 jam. Metoda RIA mengalami perkembangan pesat, juga untuk pengukuran sejumlah substansi yang

mengandung yodium dalam jumlah kecil atau paling tidak punya aktivitas tiromimetik, yang merupakan hasil degradasi T_4 dan T_3 di jaringan perifer. Karena mereka sama sekali tidak memiliki aktifitas metabolik, pemeriksaan ini akhirnya hanya mempunyai nilai dalam riset.¹⁶

Konsentrasi hormon tiroid dalam serum dapat diukur dengan RIA. Prinsipnya adalah kemampuan kompetisi suatu hormon(H) yang diukur, dengan campuran kimia yang sama yang diberi label isotop(H^*) untuk mengikat suatu kelompok khusus molekul IgG yang didapatkan dalam antiserum [antibody (Ab)]. Hormon(H) merupakan *ligand* dan Ab tersebut bisa berupa antiserum poliklonal terhadap H atau suatu IgG monoklonal. Reaksi ini memenuhi hukum aksi masa. Sehingga pada suatu keseimbangan, jumlah H^* yang terikat $AbH^* + [H]AbH + H^*$ pada Ab untuk membentuk kompleks $Ab-H^*$, berbanding terbalik dengan konsentrasi H, yang membentuk kompleks $Ab-H$, asalkan jumlah Ab dan H^* tetap konstan.

Kadar radioisotop dalam $Ab-H^*$ atau dalam H^* yang tidak terikat (bebas) ditentukan setelah pemisahan mereka melalui presipitasi kompleks antibodi *ligand* atau penyerapan dari *ligand* bebas. Beberapa metode RIA dikerjakan dengan memfiksir Ab ke media yang padat, yang bereaksi dengan H dan H^* dalam larutan. Jumlah H yang terukur ditambahkan secara bertahap pada serangkaian reaksi untuk membangun suatu kurva standar yang menggambarkan hubungan stoikiometrik kurvalinier antara $Ab-H^*$ dan H. Ini dapat dikonversikan menjadi garis lurus melalui sejumlah transformasi matematika, contohnya rancangan/peta *logit-log*. Sensitifitas pemeriksaan tergantung pada afinitas Ab dan aktifitas spesifik dari H^* . Dalam kondisi optimal, sejumlah minimal H sampai 1 pg dapat diukur. Untuk pemeriksaan hormon tiroid, hormon tersebut harus dibebaskan dari

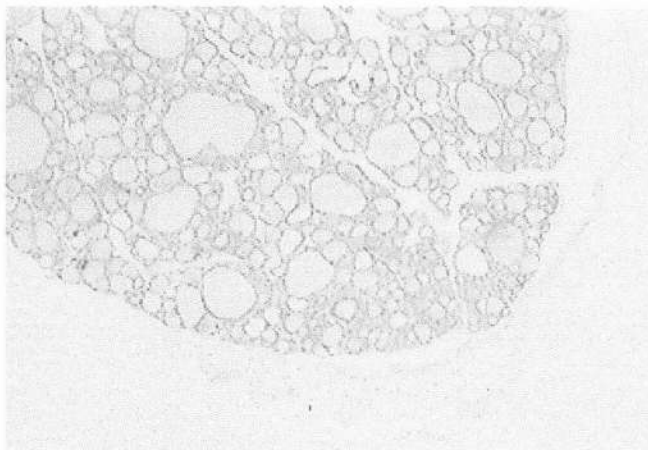
protein pengikat dalam serum, terutama TBG. ~~Metoda yang digunakan untuk~~ memungkinkan hal ini termasuk ekstraksi, pergeseran kompetitif dari hormon yang diukur, atau inaktivasi dari TBG. Jarang, beberapa pasien membentuk Ab dalam sirkulasi yang bekerja melawan tironin sehingga mengganggu pemeriksaan RIA yang dilakukan terhadap sampel serum yang tidak diekstraksi. Tergantung pada metoda yang digunakan untuk pemisahan ikatan dari *ligand* bebas, maka nilai-nilai hasil pemeriksaan bisa rendah palsu atau tinggi dengan adanya Ab tersebut. Pemeriksaan RIA juga sudah diadopsi untuk pengukuran T_4 dalam sampel-sampel kecil bercak-bercak darah kering pada kertas saring dan digunakan untuk skrining hipotiroidi neonatal.¹⁶

2.8. Gambaran histologi kelenjar tiroid

Kelenjar tiroid diselaputi kapsul fibrovaskuler, kemudian membentuk septa fibrosa dan melanjutkan diri meluas berjalan masuk membagi parenkim ke dalam bentuk-bentuk lobulus irregular, tampak jelas jika kelenjar membesar. Parenkimnya sendiri berwarna kecoklatan karena kandungan koloid gelatin di dalam folikel yang menyerupai kista, dimana ukuran terbesar folikel dapat dilihat dengan mata telanjang. Setiap folikel di kelilingi oleh jalinan pleksus kapiler dan pembuluh limfe yang dipisahkan dari epitel folikel oleh membran basalis yang tipis. Folikel berbentuk spheris dengan ukuran bervariasi rata-rata dengan diameter 200 micron. Epitel dari folikel biasanya berupa lapisan tunggal, menempel di membran basalis. Dengan mikroskop elektron tampak membran basalis membungkus keseluruhan folikel, disepanjang dasar sel folikel dan tidak pernah masuk ke dalam ruang inter-sel. Tepi lateral dan dasar sel di tutupi membran plasma dan membran antar sel berdekatan dipisahkan oleh celah dengan ketebalan yang

tetap. Pada permukaan koloid sel terletak *brushborder*, terdiri dari perluasan sitoplasmik atau mikrovili yang menjorok ke dalam koloid.²⁹

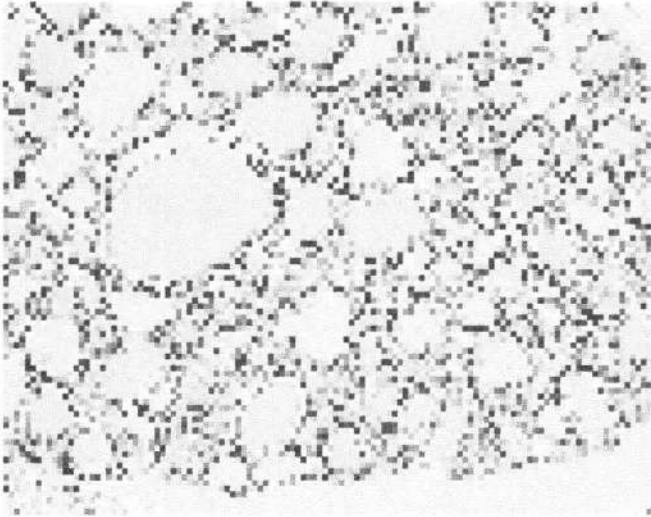
Pada kondisi istirahat, nukleus terletak di sentral berbentuk sferis kasar dengan diameter sepertiga diameter sel. Nukleolus tidak prominen. Mitokondria tersebar dalam sitoplasma, berbentuk batang. Retikulum endoplasmik tampak menyolok mata, tersebar luas dengan permukaan yang kasar. Ribosom tersebar luas dalam sitoplasma dan disepanjang sisterna. Koloid mempunyai densitas homogen dan sedikit asidofil, di dalam folikel, koloid di sekresi oleh epitel dan kandungan utamanya yaitu glikoprotein tiroglobulin dan merupakan tempat dimana asam amino teriodinasi tiroksin dan 3,5,3'-triiodotironin, hormon utama tiroid dibentuk dan disimpan. Pada kondisi aktif, folikel mengecil, koloid menghilang, sel folikel berbentuk kolumnar tinggi, nukleus membesar dan terletak dekat pada dasar, juga terjadi peningkatan retikulum endoplasmik dan ribosom, apparatus Golgi mengalami hipertrofi, mikrovilli bertambah banyak dan panjang. Dengan menurunnya aktifitas, sel folikel membesar dan mengakumulasi banyak



koloid, epitel berubah menjadi kuboid pendek atau gepeng.²⁹

Gambar 4. Pembesaran 25X

Kelenjar tiroid terdiri dari banyak folikel, yang terlihat sebagai globul-globul bulat (Diambil dari : Crimando J.Thyroid. Gate Way Com. Coll. Phoenix A2, Fall, 1998. Netscape 3X. Dikutip dari: <http://www.gwc.maricopa.edu/class/bio202/thyro/thyroid.htm>)¹⁷

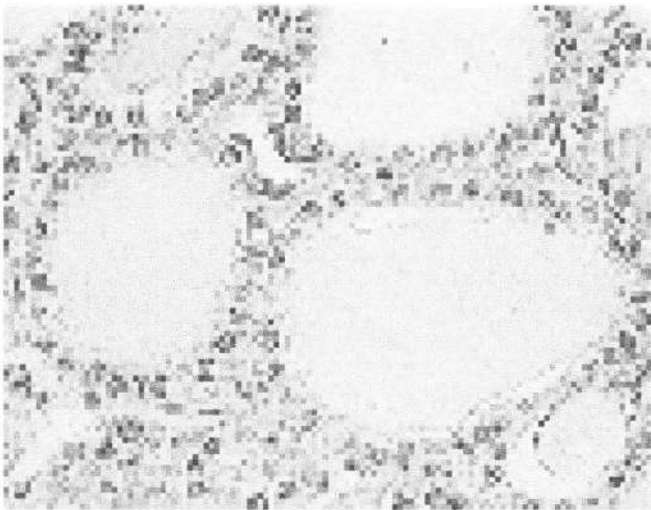


Gambar 5. Pembesaran 100X

Setiap folikel terdiri dari koloid tiroglobulin sentral (daerah merah jambu pucat) yang dikelilingi oleh 1 lapis sel folikel

(Diambil dari : Crimando J. Thyroid. Gate Way Com. Coll. Phoenix A2, Fall, 1998. Netscape 3X.

Dikutip dari: <http://www.gwc.maricopa.edu/class/bio202/thyro/thyroid.htm>)¹⁷



Gambar 6. Pembesaran 400X

Setiap folikel tampak seperti sebuah cincin dari sel-sel yang mengelilingi 1 koloid tiroglobulin (daerah merah jambu pucat).

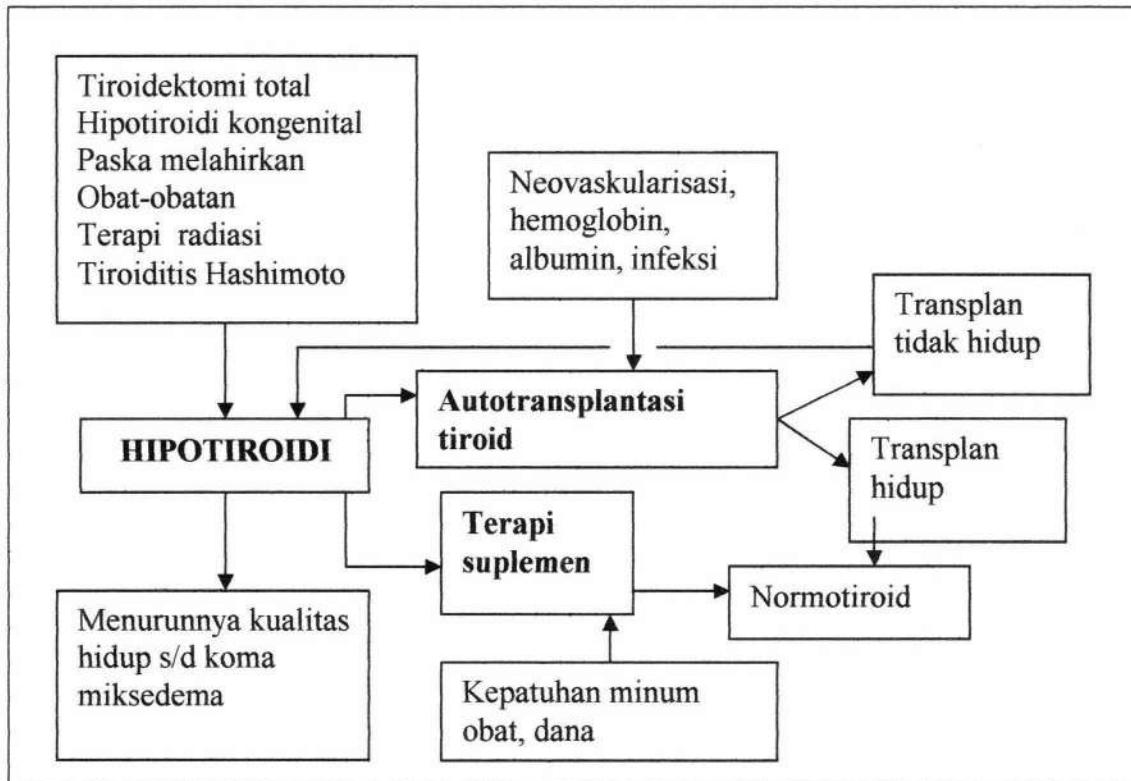
(Diambil dari : Crimando J. Thyroid. Gate Way Com. Coll. Phoenix A2, Fall, 1998. Netscape 3X.

Dikutip dari: <http://www.gwc.maricopa.edu/class/bio202/thyro/thyroid.htm>)¹⁷

Bab 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESA PENELITIAN

3.1. Kerangka konseptual



Skema 1. Kerangka konseptual tindakan autotransplantasi segera jaringan tiroid paska hemitiroidektomi pada kelinci sebagai alternatif pengganti terapi suplemen hormon tiroid

Penderita paska tiroidektomi total akan kehilangan semua jaringan tiroid, sedangkan jaringan tiroid merupakan tempat utama penghasil hormon tiroid, dan meskipun jaringan ekstraintiroid seperti kelenjar lakrimal, kelenjar payudara, kelenjar liur, pleksus koroideus dan sel epitel lambung dapat mengekstraksi yodium dari darah dan menghasilkan gradien yodium jaringan positif terhadap serum, tetapi hanya kelenjar tiroid yang memproduksi dan menyediakan kecukupan hormon untuk waktu lama.¹⁶

Selain jaringan ekstratiroid, beberapa faktor yang mempengaruhi kadar hormon tiroid yaitu yang berasal dari jaringan ekstra tiroid, status gizi, obat-obatan, berat-badan, jenis kelamin, umur dan makanan. Sedangkan makanan yang mengandung yodium adalah garam, makanan laut dan roti.¹⁶

Penelitian yang pernah dikerjakan pada kelinci dengan membuat kondisi hipotiroidi dengan cara tiroidektomi total ataupun dengan pemberian propylthiourasil(PTU), ternyata kelinci dapat bertahan lebih dari 3 bulan dan tidak mempengaruhi hasil penelitian, dan pengerjaan pemeriksaan contoh darah sudah dapat dikerjakan mulai pada hari ke 7.³⁰

Sebagian jaringan tiroid paska hemitiroidektomi kemudian dilakukan autotransplantasi dan diharapkan akan tumbuh folikel dengan kandungan koloid didalamnya.

3.2.Hipotesa penelitian

Autotransplantasi segera jaringan tiroid pada kelinci menghasilkan sel folikel hidup dengan kandungan koloid di dalamnya.

Bab 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan desain *post test only control group*, menggunakan binatang coba kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*).

4.2. Subyek penelitian

4.2.1. Populasi

Pada penelitian ini yang menjadi populasi adalah kelinci di Unit Hewan Coba Laboratorium Farmasi FK Universitas Airlangga Surabaya

4.2.2. Sampel penelitian

Sebagai sampel penelitian adalah kelinci jantan atau betina dewasa usia 13-17 minggu, dengan berat diatas 4000 gram. Diambil usia kelinci diatas 12 minggu karena dibawah usia ini kelinci sulit menyesuaikan diri dengan lingkungan baru.³¹

4.2.3. Besar sampel penelitian

Besar sampel didapat dari rumus kontrol dan perlakuan berpasangan,

yaitu:

$$N = \frac{(z\alpha + z\beta)^2 \cdot Q^2}{D^2}$$

Karena "pair" dimana $Q^2/D^2 = 1$, sehingga $N = (z\alpha + z\beta)^2$

Untuk $z\alpha 0,05 = 1,96$ dan $z\beta 0,20 = 0,842$

Didapat besar sampel 7,85 yang dibulatkan menjadi 10.

4.2.4. Kriteria putus uji

Hewan coba mati selama penelitian

Hewan coba sakit selama penelitian

Autotransplantasi jaringan tiroid mengalami infeksi secara klinis

4.3. Variabel penelitian

4.3.1. Variabel bebas adalah tindakan pembedahan hemitiroidektomi dan autotransplantasi sebagian jaringan tiroid pada otot ekstremitas inferior kelinci.

4.3.2. Variabel terikat adalah hidup dan berfungsinya jaringan tiroid yang ditransplantasikan.

4.4. Definisi operasional

4.4.1. Hemitiroidektomi

Adalah pengangkatan satu lobus dari jaringan tiroid, yaitu dengan melakukan insisi pada garis tengah leher, memotong mulai dari kulit sampai fascia dibawahnya. Tetap pada garis tengah, kemudian dilakukan *splitting* otot-otot longitudinal tipis yang dikenal sebagai *strap (ribbon) muscle*, sampai kelenjar tiroid tampak jelas dan dikerjakan hemitiroidektomi.³²

4.4.2. Autotransplantasi jaringan tiroid

Adalah tindakan transplantasi organ tubuh sendiri setelah sebelumnya diangkat, yaitu dengan memotong sebagian dari jaringan tiroid, dan diletakkan

dilipatan muskulus ekstremitas inferior, tempat penanaman transplan ditandai dengan jahitan menggunakan benang sutera 3.0

4.4.3. Pemeriksaan histopatologis jaringan tiroid dari hemitiroidektomi (spesimen I)

Adalah dengan cara mengambil sebagian potongan jaringan tiroid, dibuat sediaan dan dilakukan pengecatan dengan hematoksin-eosin kemudian dilihat dibawah mikroskop cahaya adanya folikel dengan kandungan koloid di dalamnya.

4.4.4. Pemeriksaan histopatologis jaringan tiroid spesimen II (transplan)

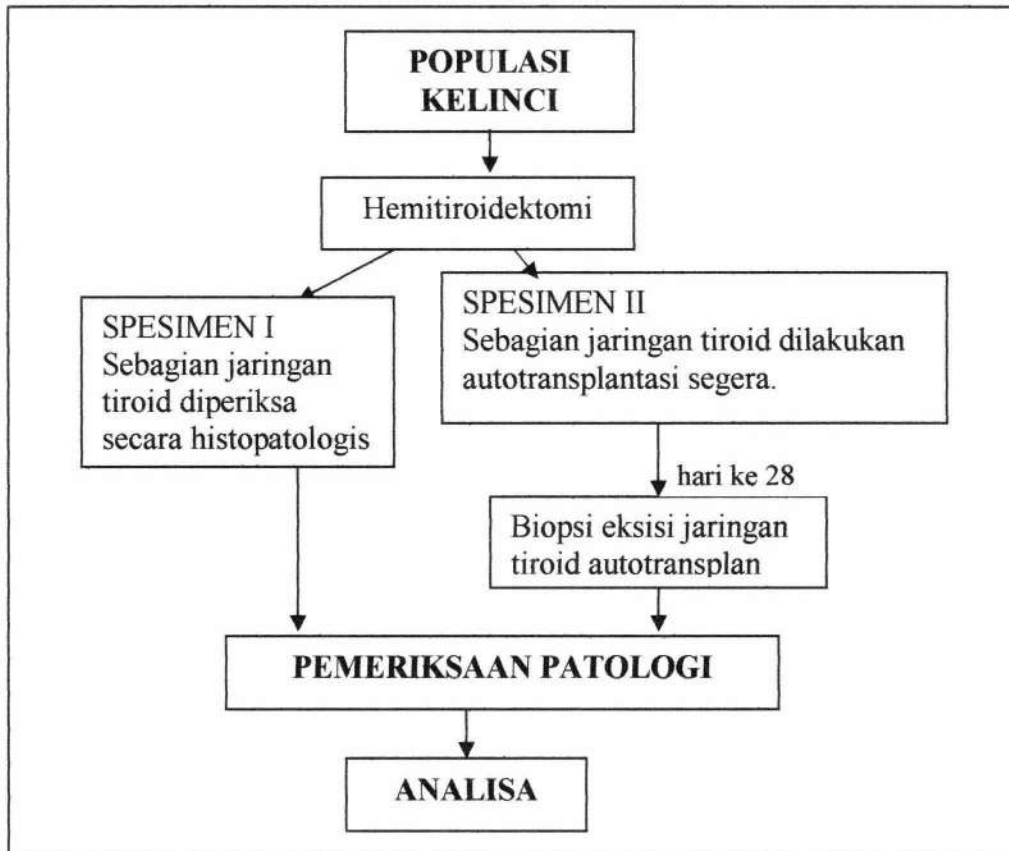
Adalah dengan mengambil jaringan tiroid yang di transplantasikan pada otot ekstremitas inferior setelah hari ke 28, dibuat sediaan dan dilakukan pengecatan dengan hematoksin-eosin dan dilihat dibawah mikroskop cahaya adanya folikel yang dilapisi epitel dengan kandungan koloid di dalamnya.

4.4.5. Kriteria penilaian patologi anatomi

Jaringan tiroid transplan (spesimen II) dikatakan hidup adalah dengan ditemukannya folikel dengan ukuran dan jumlah tertentu yang berisi koloid di dalamnya pada pemeriksaan histopatologis. Folikel yang hidup ini kemudian dibandingkan dengan kondisi folikel jaringan tiroid pada spesimen I, dibandingkan baik bentuk dan ukuran folikel serta kandungan koloid di dalamnya.

4.5. Pelaksanaan penelitian

4.5.1. Kerangka operasional



Skema 2. Kerangka operasional.

Pada hari ke 28 setelah hemitiroidektomi jaringan tiroid autotransplan kemudian diambil, diperiksa secara histopatologis, dan dibawah mikroskop cahaya dilihat apakah ditemukan folikel hidup yang berisi koloid.

4.5.2. Alur penelitian dan cara kerja:

4.5.2.1. Persiapan hewan coba

Secara fisik masing-masing kelinci dalam keadaan sehat, kemudian diadaptasikan dalam kandang selama 3 hari. Adaptasi terhadap lingkungan baru dan makanan perlu dikerjakan karena kelinci muda rentan terhadap perubahan lingkungan dan makanan yang tiba-tiba. Enteropati mukoid berupa diare dapat

terjadi dan merupakan penyakit yang fatal pada kelinci muda, dan biasanya terjadi karena perubahan lingkungan dan makanan mendadak.³¹ Kelinci tersebut kemudian dilakukan pengukuran berat badan sebelum dilakukan penelitian.

4.5.2.2. Persiapan alat dan bahan

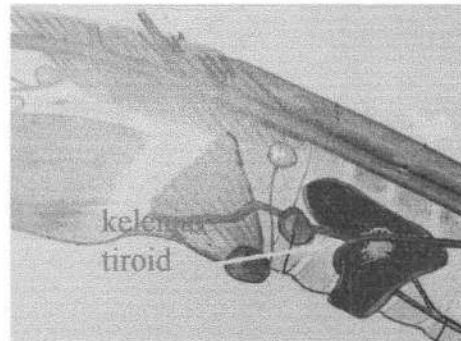
Peralatan dan bahan yang diperlukan untuk operasi adalah sebagai berikut: pisau bedah, klem, korentang, gunting, duk lubang, sarung tangan, kasa, benang sutra, jarum, pemegang jarum, alkohol, pinset bedah dan anatomis, povidone iodine 10%, panci untuk tempat alat-alat, larutan ketamin, larutan sulfas atrofín, meja dan perlak untuk operasi, *disposable spuit*, formalin 10%, alkohol 70% dan tabung tempat spesimen I dan II. Alat dan bahan untuk operasi disiapkan dalam keadaan suci hama (steril).

4.5.2.3. Tahap perlakuan

1. Kelinci di adaptasikan dengan lingkungan yang baru selama lebih kurang 3 hari, diberi makan sayur-sayuran, sedangkan asupan air dikurangi.



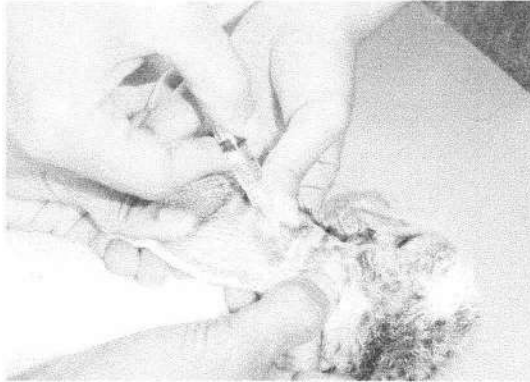
Gambar 7. Kelinci I, ♀, 3,2 kg



Gambar 8. Skematik tiroid kelinci

2. Sebelum operasi dimulai, kelinci dipuaskan selama 5-6 jam. Setengah jam sebelum di anestesi diberikan atropine 1-3 mg/kg BB, intramuskuler dan diazepam 5 mg, intramuskuler. Kemudian disuntikkan ketamin

hidroklorid dengan dosis 40 mg/kg BB secara intravena pada daun telinga kelinci. Diberikan ampicillin 400 mg parenteral pada vena perifer daun telinga kelinci.



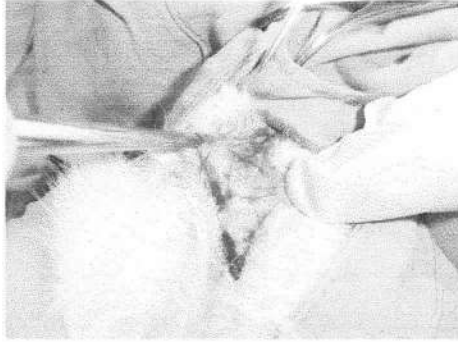
Gambar 9. Pembiusan lewat vena perifer pada daun telinga

3. Setelah kelinci dibius dan diposisikan terlentang, kemudian leher dibersihkan dan dicukur, kedua kaki dan lengan difiksasi dan leher diposisikan semiekstensi sehingga paparan daerah operasi baik.



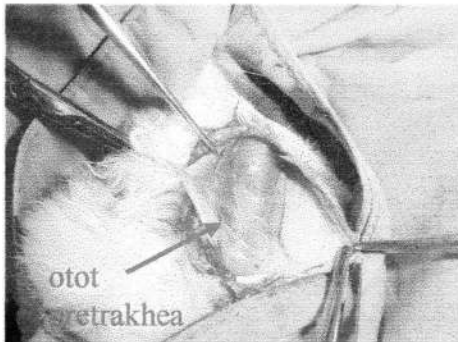
Gambar 10. Kelinci diposisikan terlentang dan leher dicukur.

4. Dilakukan tindakan aseptis pada lapangan operasi mulai dari dagu sampai dasar leher. Kemudian dilakukan insisi tepat pada garis tengah leher, memotong mulai dari kulit sampai fascia dibawahnya sepanjang 4-5 cm.



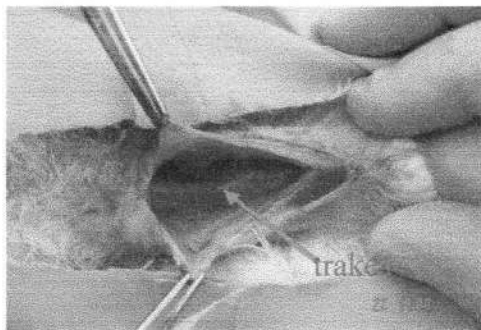
Gambar 11. Insisi pada garis tengah leher

5. Setelah lemak subkutis dan fasia disisihkan tampak muskulus pretrakea yang menutupi cincin trakea.



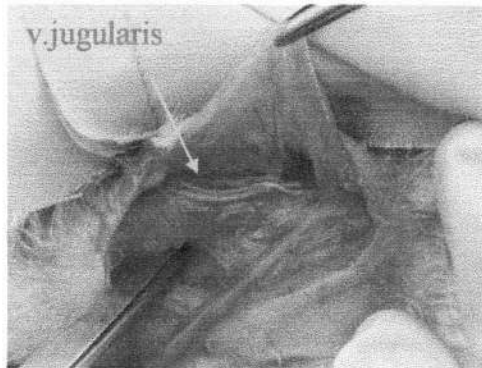
Gambar 12. Otot pretrakea sebelum dibuka

6. Tetap pada garis tengah, kemudian dilakukan *splitting* otot-otot longitudinal tipis yang dikenal sebagai *strap (ribbon) muscle*. Tampak trakea di tengah, dan di tepi tampak *strap muscle* yang sudah dibuka.



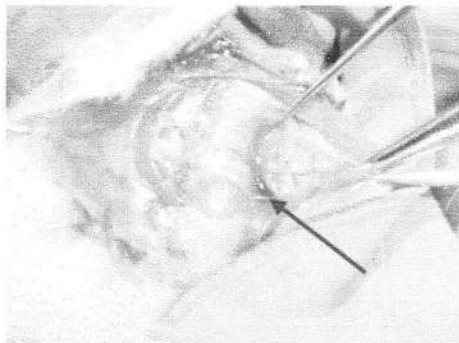
Gambar 13. Otot pretrakea dibuka dan dipegang dengan kocher

7. Hati-hati pada tiap sisi kanan-kiri trakea terletak arteri karotis dan v.jugularis, untuk memperluas lapangan operasi dimobilisasi dengan diseksi tumpul.



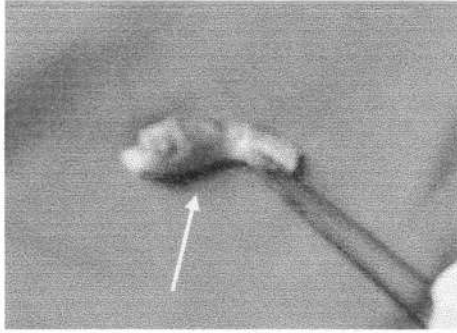
Gambar 14. Tampak vena jugularis

8. Tampak kelenjar tiroid, berwarna merah dengan konsistensi lunak dan berbentuk seperti kupu-kupu, menempel pada trakea di bawahnya, terletak tepat di bawah tulang krikoid. Gambar dibawah ini menunjukkan posisi kelenjar tiroid.



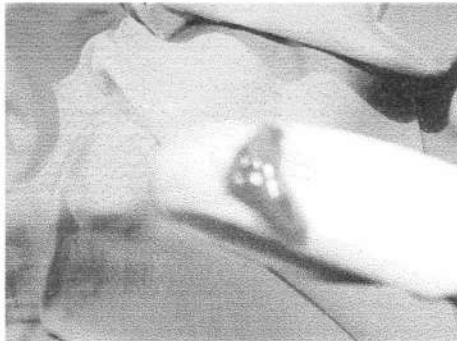
Gambar 15. Kelenjar tiroid pada tiap sisi trakea, dibawah krikoid

9. Identifikasi tiroid tampak jelas setelah trakea diangkat dengan mengikut sertakan jaringan tiroid yang melekat di atasnya.



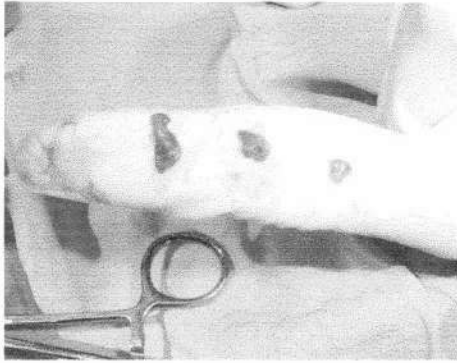
Gambar 16. Identifikasi tiroid dengan mengangkat trakea

10. Kemudian dikerjakan hemi tiroidektomi, jaringan tiroid berbentuk hampir segitiga, berukuran tebal 1,5mm, lebar 5 mm dan bagian terpanjang 7 mm, konsistensi lunak dan berwarna merah.

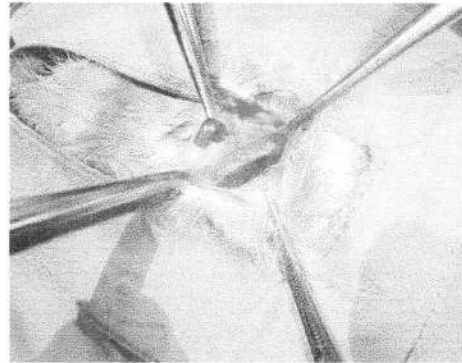


Gambar 17. Jaringan tiroid setelah dikerjakan hemitiroidektomi

11. Sediaan tiroid dibagi dua, sebagian dimasukkan dalam formalin dan di kirim ke bagian patologi anatomi untuk pemeriksaan dibawah mikroskop cahaya dengan pengecatan hematoksilin-eosin. Sebagian jaringan dikerjakan autotransplantasi, dimana jaringan diletakkan dalam lipatan muskulus ekstremitas inferior dan di fiksasi menggunakan benang sutera
- 3.0



Gambar 18. Jaringan tiroid dibagi dalam spesimen I dan II



Gambar 19. Dikerjakan autotransplantasi dari spesimen II

12. Dua puluh delapan hari kemudian jaringan tiroid autotransplantasi diambil, dibuat pemeriksaan histopatologis dan diperiksa dibawah mikroskop cahaya dengan pewarnaan hematoxilin-eosin, dilihat bentuk folikel, epitel yang melapisinya serta kandungan koloid di dalamnya

13. Hasil pemeriksaan histopatologis dari spesimen II (jaringan autotransplantasi) kemudian dibandingkan dengan pemeriksaan histopatologis dari spesimen I.

4.5.3. Waktu dan Tempat Penelitian

4.5.3.1. Waktu penelitian

Dikerjakan mulai dari November 2003 sampai dengan Juli 2004

4.5.3.2. Tempat penelitian

Lokasi penelitian adalah Unit Hewan Coba Laboratorium Farmasi FK Universitas Airlangga Surabaya.

4.5.4. Teknik analisa data

Pelaporan data berupa gambaran kondisi jaringan folikel tiroid yang dilapisi epitel baik ukuran, bentuk, serta ada tidaknya kandungan koloid di dalamnya. Data yang diperoleh akan dibandingkan menggunakan uji *Mc Nemar*.

Bab 5**HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA**

Dikerjakan autotransplantasi tiroid pada ekstremitas inferior paska hemitiroidektomi terhadap 10 ekor kelinci. Spesimen paska hemitiroidektomi dibagi 2, spesimen pertama langsung dimasukkan dalam formalin dan diperiksa secara histopatologis sedangkan spesimen ke dua di tanam (autotransplantasi) di sela otot ekstremitas inferior. Setelah 28 hari spesimen ke dua diambil (biopsi eksisi) dan diperiksa secara histopatologis. Hasil pemeriksaan histopatologis pada spesimen I dan II kemudian dibandingkan.

Tabel 1. Distribusi menurut jenis kelamin dan berat badan

NO	Jenis Kelamin	Berat Badan (kg)
1	Betina	3,2
2	Betina	2,9
3	Jantan	3,3
4	Jantan	3,2
5	Jantan	2,7
6	Jantan	3,5
7	Jantan	3,6
8	Jantan	3,1
9	Betina	3,6
10	Betina	3,2

Tabel 2. Hasil pemeriksaan histopatologis jaringan tiroid autotransplantasi (spesimen II).

Gambaran histopatologis	Frekuensi	Persen
Baik	8	80,0
Baik + Keradangan	2	20,0
Total	10	100,0

Pemeriksaan histopatologis jaringan tiroid autotransplantasi (spesimen II) menunjukkan hasil yang baik, yaitu sebanyak 80%, sedangkan sisanya sebanyak 20% dengan hasil baik disertai gambaran peradangan minimal.

Tabel 3. Distribusi menurut jenis kelamin dan hasil histopatologis spesimen II

Jenis Kelamin:	Hasil PA Spesimen II		Total
	Baik	Baik + Keradangan	
Jantan (%)	5 83,3%	1 16,7%	6 60,0%
Betina (%)	3 75,0%	1 25,0%	4 40,0%
Total	8 80,0%	2 20,0%	10 100,0%

Dari penelitian pada hewan coba yang menggunakan kelinci berjenis kelamin jantan sebanyak 6 ekor(60%) dan betina 4 ekor (40%) ditemukan, pada kelinci berjenis kelamin jantan didapatkan angka peradangan sebanyak 1 ekor (16,7%) dan pada jenis kelamin betina juga sebanyak 1 ekor (25,0%).

Menggunakan *Fisher Exact Test* ($p=1.000$) menunjukkan tidak adanya hubungan antara jenis kelamin dengan angka kejadian peradangan.

Tabel 4. Distribusi menurut berat badan dan hasil pemeriksaan histopatologis dari spesimen II.

Gambaran Histopatologis	Jumlah	Rata-rata Berat badan	Standar Deviasi
Baik	8	3,3375	0.1996
Baik + Keradangan	2	2,8000	0.1414

Pemeriksaan histopatologis dari jaringan tiroid autotransplan(spesimen II), ditemukan baik pada kelinci dengan berat badan rata-rata 3,3375 kg, sedangkan pada kelompok kelinci dengan berat badan rata-rata 2,8000 kg ditemukan baik dengan disertai peradangan ringan. Dengan menggunakan *regresi logistik* $p = 0,997$ menunjukkan bahwa berat badan tidak berpengaruh terhadap angka kejadian peradangan.

Tabel 5. Distribusi hasil pemeriksaan histopatologis kelenjar tiroid spesimen I dan spesimen II.

Hasil PA Spesimen I	Hasil PA Spesimen II	
	Baik	Baik + Keradangan
Baik	8	2
Baik + Keradangan	0	0

Hasil pemeriksaan histopatologis dari kelenjar tiroid spesimen I ditemukan baik pada 10 kelinci, sedangkan hasil histopatologis pada autotransplan(spesimen II) ditemukan 8 jaringan tiroid dengan hasil baik dan pada 2 jaringan tiroid ditemukan hasil yang baik tapi dengan peradangan minimal. Dengan menggunakan uji *McNemar* : $p = 0,500$ ditemukan, tidak ada perbedaan hasil histopatologis antara kelenjar tiroid pada spesimen I dan spesimen II ($p > 0,05$)

Bab 6

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian autotransplantasi tiroid paska hemitiroidektomi pada lipatan otot ekstremitas bawah terhadap 10 ekor kelinci ditemukan bahwa, hasil pemeriksaan histopatologis jaringan tiroid setelah 28 hari paska autotransplantasi menunjukkan 80 % dengan hasil baik dan 20% baik tapi disertai peradangan minimal. Dengan menggunakan uji *Mc Nemar* : $p = 0,500$ ditemukan, tidak ada perbedaan hasil histopatologis antara spesimen I kelenjar tiroid(sebagian dari hemitiroidektomi) dan spesimen II jaringan tiroid(autotransplantasi) ($p > 0,05$). Hasil pemeriksaan histopatologis dari jaringan tiroid spesimen I dan jaringan tiroid spesimen II pada 10 ekor kelinci tidak menunjukkan banyak perbedaan (lihat pada lampiran 3), masing-masing memiliki gambaran folikel yang berbentuk bulat sampai dengan oval dengan ukuran dan jumlah yang sangat bervariasi, tergantung dari lokasi potongan pada pembuatan *slide*. Folikel dilapisi selapis epitel kuboid pendek sampai pipih, berisi koloid (warna merah muda dalam pewarnaan) dengan lapisan stroma tipis diantaranya yang berisi gambaran pembuluh darah. Pada 2 jaringan tiroid hasil autotransplantasi ditemukan sekelompok kecil serbukan makrofag dengan pigmen hemosiderin di dalamnya.

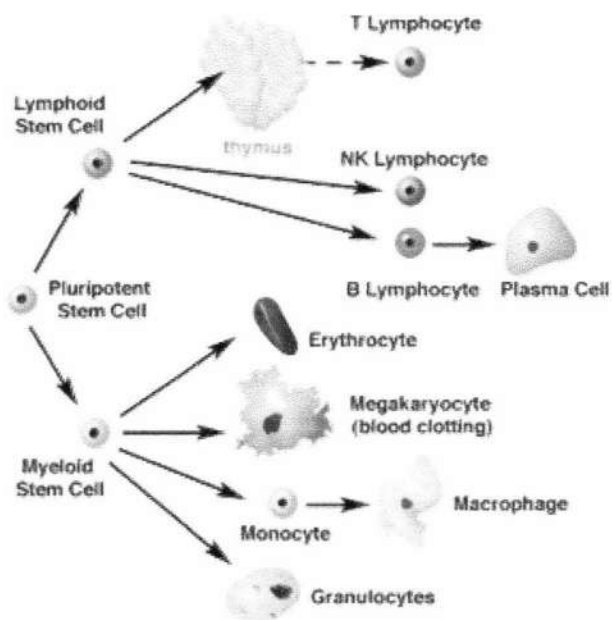
Gambaran histopatologis kelenjar tiroid normal berupa kumpulan folikel-folikel yang dilapisi epitel, dimana diantara folikel dipisahkan oleh membran basalis tipis. Epitel folikel biasanya berupa lapisan tunggal, menempel di membran basalis. Pada kondisi istirahat nukleus terletak di sentral berbentuk sferis kasar dengan diameter sepertiga diameter sel. Kandungan koloid di dalam folikel mempunyai densitas homogen dan

sedikit asidofil. Pada kondisi aktif, folikel mengecil, koloid menghilang, epitel berbentuk kolumnar tinggi, nukleus membesar dan terletak dekat pada dasar. Dengan menurunnya aktifitas, folikel membesar dan mengakumulasi banyak koloid, epitel berubah menjadi kuboid pendek atau gepeng.²⁹ Gambaran seperti dijabarkan diatas ditemukan pada semua spesimen I dan II pada penelitian ini, demikian juga pada 2 jaringan tiroid spesimen II yang disertai gambaran peradangan ringan.

Sistem imun mempertahankan tubuh dari serangan musuh dengan kemampuan mengenalinya sebagai benda asing bagi tubuh. Hal ini terjadi melewati serangkaian proses yang kompleks dan melibatkan sel-sel sistem imun yang bermacam-macam. Pada dasarnya sistem imun merupakan kemampuan tubuh untuk mengenal dan berespon terhadap substansi yang disebut antigen, baik itu berupa *agent* infeksius atau bahkan merupakan bagian dari tubuh sendiri (*self antigen*). *Autograft* dari satu bagian tubuh ditransplantasikan ke bagian tubuh yang lain bukanlah suatu benda asing, demikian pula pada penelitian ini, sehingga tidak menimbulkan reaksi penolakan tubuh.²²

Pada manusia, sistem imun dimulai dan berkembang saat embrio dan dimulai dari sel-sel stem hematopoietik. Sel-sel stem ini kemudian berdiferensiasi, menjadi sistem imun utama (granulosit, monosit dan limfosit) dan juga berdiferensiasi menjadi sel-sel darah yang tidak terlibat dalam fungsi imun seperti eritrosit dan megakariosit. Sel-sel stem terus di produksi dan mengalami diferensiasi sepanjang hidup. Waktu bayi lahir sistem imun sudah terbentuk, merupakan sekumpulan jaringan yang meliputi darah, sistem limfatik, timus, lien, kulit dan mukosa.²² Kebanyakan sel-sel sistem imun adalah sel-sel darah putih, limfosit merupakan salah satu diantaranya dimana sel T dan sel B merupakan 2 klas utama dari limfosit. Limfosit T mamalia berkembang dalam

timus sedangkan limfosit B berkembang terutama dalam hepar dan sumsum tulang sejak di kandungan dan berlanjut sampai lahir dan dewasa. Makrofag merupakan salah satu jenis sel darah putih yang lain. Makrofag beredar dalam darah dan mencari benda asing. Adanya antigen seperti bakteri akan dihancurkan dengan cara membentuk molekul toksik seperti *reactive oxygen intermediate molecules*. Jika produksi molekul ini tidak terkontrol, tidak hanya antigen asing yang akan dihancurkan tapi juga jaringan disekitar



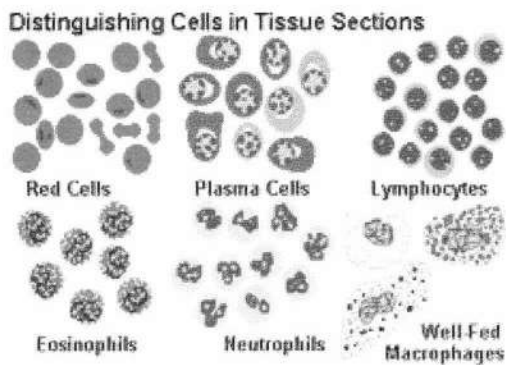
makrofag ikut dihancurkan. Sistem imun spesifik ini bekerja hanya terhadap bakteri dan zat racun spesifik, melibatkan proses pengenalan dan ingatan, sistem ini lebih canggih dari sistem imun non-spesifik dan terdiri dari immunitas seluler (sel-T) dan immunitas humoral(sel-B).^{22,23.}

Gambar 20. Sel-sel stem hematopoietik menghasilkan sel-sel dalam darah dan limfe. (Diambil dari: Baxter LA, Beth WC. Histocompatibility Testing. In : Tristram GP(ed), Medical Immunol. McGraw-Hill, New York, 2001 : 270-10)²²

Pada penelitian ini pada 2 jaringan tiroid hasil autotransplantasi ditemukan serbukan ringan makrofag, yang ternyata tidak merusak jaringan tiroid autotransplan. Hal ini terjadi karena jaringan ini tidak dianggap sebagai benda asing sehingga folikel kemudian tumbuh menghasilkan koloid di dalamnya.

Banyak mekanisme pertahanan tubuh bekerja tanpa melibatkan sistem imun spesifik, jadi tidak perlu paparan sebelumnya dan tidak perlu proses ingatan. Sebagai contoh adalah mekanisme pertahanan oleh kulit dan mukosa, pH tubuh, enzim anti mikrobia, silia pada paru-paru dll. Misalnya pada trauma akut jaringan akan mencetuskan timbulnya respon vaskuler sehingga timbul kemerahan, hangat pada perabaan dan pembengkakan pada jaringan yang terkena. Beberapa jenis sel tuan rumah bermigrasi ke daerah trauma sehingga terlihat sebagai infiltrat seluler pada mikroskop. Waktu substansi patogen atau iritan kontak pada permukaan mukosa, sel-sel epitel glandula secara dramatis dapat meningkatkan produksi mukus, bahkan pada trauma berat, fibroblas dan sel-sel endotel pada lokasi trauma sering berproliferasi dan membentuk skar permanen.²²

Inflamasi adalah hasil dari kerja sistem imun non spesifik, melibatkan netrofil, monosit, sel mast, basofil dan makrofag. Setiap sel yang berpartisipasi dalam reaksi inflamasi disebut sel-sel inflamasi. Beberapa diantaranya ditemukan normal pada jaringan(contohnya makrofag) ; sedangkan lainnya sel-sel yang terdapat dalam sirkulasi (limfosit, netrofil, eosinofil, basofil) dan hanya masuk ke jaringan sebagai respon terhadap inflamasi.^{22,23}



Gambar 21. Macam-macam sel pada potongan jaringan. (Diambil dari: Baxter LA, Beth WC. Histocompatibility Testing. In : Tristram GP(ed), Medical Immunol. McGraw-Hill, New York, 2001 : 270-10)²²

Pada kerusakan jaringan seperti pada trauma operasi menimbulkan perubahan seluler, vaskuler dan keluarnya mediator, dimana semuanya ini terjadi selama proses inflamasi. Perubahan seluler berupa serbuk netrofil (*highly phagocytic leukocytes*) yang mencernakan benda asing. Sel monosit (bentuk imatur makrofag) menyerbu kemudian, dimana sebelumnya beredar dalam darah dan perlu 3 hari untuk menjadi *fixed macrophage*. Seperti pada penelitian ini, ditemukannya makrofag bisa timbul karena trauma operasi dan benda asing lain selain jaringan autotransplan yang menimbulkan reaksi jaringan dan akan hilang dengan berjalannya waktu.

Pada penelitian ini gambaran histopatologis jaringan tiroid yang baik didapatkan pada 8 kelinci yang mempunyai berat badan rata-rata 3,3375 kg sedangkan gambaran histopatologis jaringan tiroid yang baik disertai peradangan ringan didapatkan pada 2 kelinci yang mempunyai rata-rata berat badan 2,8000 kg. Dengan menggunakan analisa regresi logistik $p = 0,997$ menunjukkan bahwa berat badan tidak berpengaruh terhadap angka kejadian peradangan. Sistem imun yang efisien tergantung dari interaksi antara komponen humoral dan seluler, yang berkembang dalam kecepatan yang berbeda selama fetus dan selama kehidupan paska kelahiran dini. Reaksi imun terhadap infeksi bakteri sangat kompleks karena bermacam-macam faktor virulensi yang digunakan bakteri untuk meningkatkan daya tahan bakteri. Pada awalnya pertahanan tidak spesifik terhadap infeksi bakteri dilakukan oleh granulosit yang akan menelan dan membunuh kebanyakan patogen penting. Reaksi imun spesifik diperlukan terhadap bakteri intrasel yang berkapsul.²² Netrofil dan monosit mengandung lisosom (berisi *lytic enzyme*) yang membantu menelan benda asing. Penggunaan enzim ini meningkatkan penggunaan O_2 oleh sel, yang menghasilkan peroksida dan super-peroksida yang berguna untuk

membunuh bakteri. Inflamasi akut berlangsung singkat (beberapa menit sampai beberapa hari), ditandai oleh serbukan netrofil, jika proses ini tidak selesai menjadi kronis dan ditandai oleh serbukan sel makrofag. Seperti pada penelitian ini tampak serbukan ringan makrofag. Jika proses inflamasi ini tidak terselesaikan dengan baik diantaranya akan terjadi proses supurasi, yang ditandai oleh timbulnya kumpulan pus yang merupakan campuran dari sel netrofil mati, bakteri, febris seluler dan kadang-kadang globul lipid. Tidak ditemukan proses supurasi pada penelitian ini.

Penelitian ini menggunakan 4 kelinci betina dan 6 kelinci jantan sebagai binatang coba. Pada kelinci berjenis kelamin jantan didapatkan angka peradangan sebanyak 16,7% sedangkan pada jenis kelamin betina sebanyak 25,0%. Analisa menggunakan *Fisher Exact Test* ($p = 1.000$) menunjukkan tidak adanya hubungan antara jenis kelamin dengan angka kejadian peradangan. Pada penelitian hewan salah satu hal yang mengganggu adalah ternyata sulit menjaga kondisi steril dikarenakan antara lain bulu binatang yang berterbangan selama jalannya operasi, sedangkan kita hanya bisa mencukur bulu pada daerah yang terbatas karena jika terlalu luas akan mempengaruhi pertahanan hidup kelinci paska operasi. Daerah *graft* yang terletak di ekstremitas bawah sering kali basah oleh urin kelinci, sehingga mempengaruhi kesterilan di daerah autotransplantasi. Meskipun demikian otot ekstremitas inferior tetap dipilih dengan pertimbangan masa otot yang besar dibandingkan ekstremitas superior, sehingga menjamin vaskularisasi dan ketersediaan fibrin untuk hidupnya *graft*. Dengan adanya kekurangan seperti diatas, ternyata jaringan tiroid autotransplantasi dapat hidup, dibuktikan dengan adanya folikel yang dilapisi selapis epitel dan berisi koloid di dalamnya, tidak ditemukan jaringan tiroid hasil autotransplantasi yang nekrotik ataupun bentukan atrofi dari folikel yang tidak

berisi koloid dalam penelitian ini. Reaksi imun non spesifik terhadap infeksi bakteri tampaknya berperan disini karena hanya ditemukan reaksi peradangan ringan pada 2 jaringan tiroid.

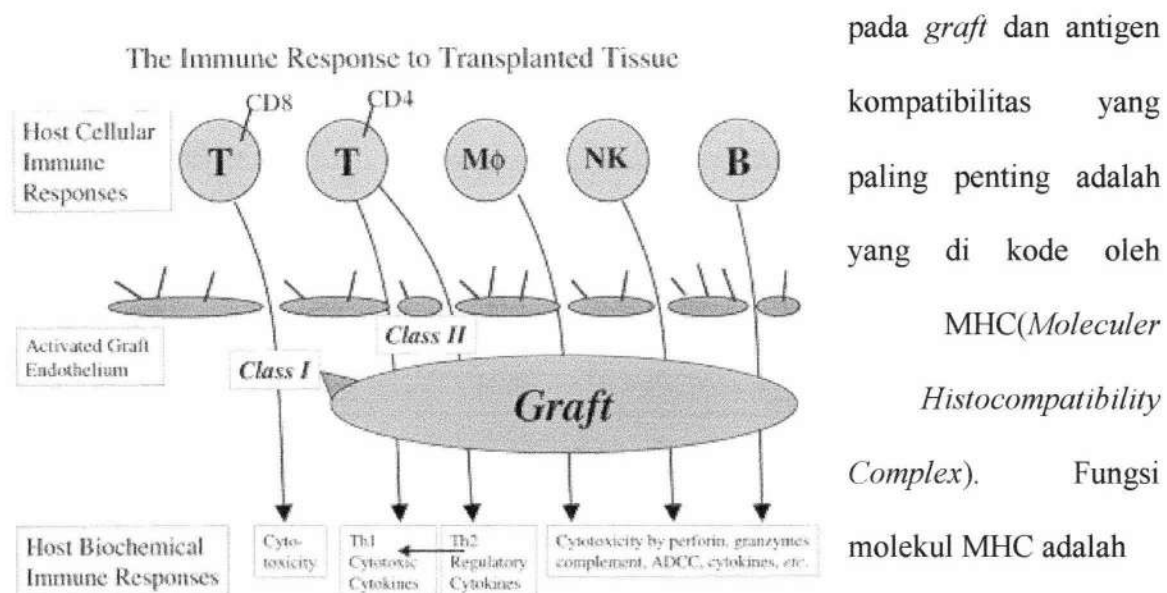
Pada beberapa penelitian transplantasi tiroid pada hewan coba, baik secara allotransplantasi ataupun autotransplantasi, peneliti sudah mulai mengambil pemeriksaan T_3 , T_4 dan TSH pada minggu pertama paska transplantasi, sedangkan pemeriksaan histopatologis dikerjakan setelah pengambilan darah untuk pemeriksaan laboratorium T_3 , T_4 , TSH selesai yaitu pada minggu ke empat.^{19,20,21,22} Hasil dari ke empat penelitian pada hewan ini menunjukkan kenaikan kadar T_3 , T_4 dan TSH^{19,22}, dan gambaran histopatologis yang baik.^{19,20,21} Dari ke 4 penelitian ini, seorang peneliti menggunakan testis sapi, peneliti lainnya menggunakan jaringan otak tikus sebagai media meletakkan jaringan tiroid transplan^{19,20}, dikarenakan ke 2 jaringan ini kaya vaskularisasi. Peneliti lain menggunakan *HX-I*, suatu tanaman tradisional Cina untuk meningkatkan keberhasilan transplan.¹⁸ Dari ke 4 penelitian ini menunjukkan mereka berupaya supaya jaringan transplan dapat diterima di tempat barunya dan berfungsi.

Dengan memperhitungkan kemungkinan reaksi tubuh dari kelinci terhadap jaringan tiroid autotransplan, juga terhadap manipulasi operasi dan juga terhadap adanya benda asing lain akibat sulitnya memperoleh keadaan steril selama operasi, dikerjakan biopsi eksisi pada hari ke 28. Diharapkan jika ternyata jaringan tiroid autotransplan ditolak dan dianggap sebagai benda asing, atau jika terjadi infeksi hebat, tentunya tidak akan ditemukan jaringan tiroid berupa sel-sel folikel yang berisi koloid. Hewan coba kelinci ternyata merupakan hewan yang rentan terhadap perubahan lingkungan dan

perubahan jenis makanan, dan juga terhadap manipulasi operasi dan pembiusan, tapi ternyata jaringan tiroid autotransplantasi dapat hidup di tempat barunya.

Autotransplantasi paratiroid pada manusia sudah lazim dikerjakan^{6,11,12}, diletakkan pada otot sternokleidomastoideus, dan keberhasilan autotransplantasi paratiroid yang merupakan kelenjar endokrin memberi harapan keberhasilan autotransplantasi jaringan tiroid yang juga merupakan kelenjar endokrin.

Penolakan terhadap jaringan transplan terjadi karena sistem imun resipien mengenali dan berespon terhadap antigen kompatibilitas jaringan asing yang tereksresi



pada *graft* dan antigen kompatibilitas yang paling penting adalah yang di kode oleh MHC(Moleculer Histocompatibility Complex). Fungsi molekul MHC adalah

Gambar 22. The Immune response to transplanted tissue. Sugihara S, Fujiwara H, Shearer GM. Autoimmun thyroiditis induced in mice depleted of particular T cell subsets. Characterization of thyroiditis-inducing T cell lines and clones derived from thyroid lesions. J Immunol. 1993, 150 : 683-694²³

presentasi antigen terhadap sel-T resipien, sel-T ini merupakan hal yang utama pada proses rejeksi transplan.²² Barrier terhadap transplantasi dapat digambarkan sebagai kesenjangan genetik antara donor dan resipien. *Graft* dapat dikategorikan sebagai *autograft*, *isograft*, *allograft* atau *xenograft*. *Autograft* dari satu bagian tubuh

ditransplantasikan ke bagian tubuh yang lain bukanlah suatu benda asing, sehingga tidak menimbulkan reaksi penolakan tubuh.²³

Berhasil tidaknya suatu *graft*, yang paling penting adalah ketersediaan vaskularisasi dari *graft bed*. Pemilihan tempat untuk diletakkannya jaringan transplan adalah hal yang penting, pada penelitian ini jaringan tiroid diletakkan diantara otot ekstremitas inferior dimana asupan vaskularisasi terjamin. Hal lain yang juga penting adalah fiksasi jaringan tiroid *graft* oleh jaringan fibrosa. Awalnya jaringan tiroid *graft* menempel pada *new bed* oleh fibrin, dan kebutuhan segera nutrisi diperoleh dari difusi yang berasal dari plasma *new bed*. Proses ini diikuti oleh pertumbuhan keluar dari *capillary buds* yang berasal dari resipien. Jalinan vaskularisasi baru ini kemudian menyatu dengan jalinan vaskuler *graft* yang baru tumbuh. Fibrin kemudian di infiltrasi oleh fibroblas dan secara bertahap terjadi perubahan, dari yang awalnya berupa perlekatan bekuan fibrin yang rapuh dan renggang menjadi jaringan fibrosa yang menghasilkan perlekatan yang lebih kuat. Kekuatan perlekatan ini meningkat cepat, dalam 4 hari sudah membentuk *anchored* sehingga kemungkinan migrasi diperkecil. Jadi pemilihan lokasi untuk diletakkannya jaringan transplan harus memikirkan ketersediaan vaskularisasi yang memadai dan suplai fibrin yang memungkinkan jaringan transplan menempel. Pada dasarnya setiap permukaan yang ideal untuk *grafting* karena ketersediaan vaskularisasinya secara karakteristik juga mempunyai fibrinogen dan enzim yang mengubahnya menjadi fibrin dalam jumlah yang cukup untuk keperluan perlekatan dari jaringan yang di transplantasikan, kecuali permukaan resipien dipenuhi organisme yang menghancurkan fibrin. Oleh karena itu kesterilan lapangan operasi perlu dijaga. Cepat dan efektifnya proses transplantasi juga tergantung karakteristik *graft* nya sendiri

dan kondisi waktu di tempelkan pada *bed*. Setelah jaringan tiroid *graft* dapat *take* dimana sudah memperoleh vaskularisasi yang cukup, akhirnya kemudian dapat bertahan hidup sebagai “parasit” di tempat barunya.^{24,25}

Tidak diketahui dengan tepat dalam berapa hari jaringan tiroid akan mengalami pembusukan dan mati, tapi jika menggunakan patokan perubahan-perubahan yang terjadi setelah manusia meninggal, proses dekomposisi sudah dimulai setelah 48 jam. Tentunya setelah 28 hari jika jaringan tiroid autotransplantasi nekrotik dan mati, maka tidak akan ditemukan folikel-folikel yang berisi koloid dalam penelitian ini.

Kelenjar tiroid bekerja dengan mekanisme umpan balik oleh *thyroid stimulating hormone*(TSH), yang merupakan regulator utama. Autotransplantasi tiroid pada kelinci ini menghasilkan folikel-folikel yang berisi koloid, menunjukkan bahwa jaringan *graft* tersebut sudah bereaksi terhadap rangsangan TSH dan menghasilkan koloid di tempat barunya.

Pengalaman operasi pada binatang ternyata tidak terpikirkan sebelumnya. Mulai dari proses pembiusan dimana untuk memperoleh vena pada telinga cukup sulit dikarenakan vena pada kelinci sangat rapuh sehingga rentan terjadi ekstrasvasasi dari obat. Proses pencukuran dan desinfeksi daerah operasi juga menimbulkan permasalahan tersendiri karena bulu-bulu kelinci yang halus dan panjang, selain kita hanya mungkin mencukur pada daerah yang terbatas supaya tidak mempengaruhi ketahanan kelinci paska operasi, bulu-bulu ini sering beterbangan dan masuk pada daerah operasi. Identifikasi tiroid kelinci juga ternyata tidak mudah meskipun ada gambar anatomi leher kelinci dan struktur di dalamnya. Pengalaman ini tentunya perlu dipikirkan bagi peneliti berikutnya jika akan menggunakan hewan coba. Untuk keperluan identifikasi tiroid pada kelinci

kami bekerja sama dengan Drh. Erni Sulistiawati Sp.P1 dan Drh. Yasmina A. Paramastri dari Pusat Sudi Satwa Primata – LPPM Bogor.

Perawatan kelinci paska hemitiroidektomi selama 28 hari juga merupakan masalah tersendiri, kelinci membutuhkan makanan yang tidak terlalu berbeda dari kebiasaan awalnya di peternakan sebelumnya, yaitu sayur-sayuran dengan kandungan air sedikit dan tidak diberi minum. Kelinci sulit beradaptasi dengan lingkungan baru, pada penelitian ini satu ekor kelinci mati sebelum dilakukan operasi dan dua ekor mati 5 hari setelah hemitiroidektomi.

Bab 7

RINGKASAN

1. Hasil pemeriksaan histopatologis dari jaringan tiroid paska autotransplantasi pada kelinci terbukti hidup, menghasilkan folikel yang dilapisi selapis epitel kuboid pendek sampai pipih dan berisi koloid di dalamnya.
2. Berat badan kelinci tidak berpengaruh terhadap angka kejadian peradangan.
3. Tidak ditemukan adanya hubungan antara jenis kelamin dengan angka kejadian peradangan.
4. Tidak ada perbedaan hasil pemeriksaan histopatologis antara kelenjar tiroid pada spesimen pertama (hemitiroidektomi) dengan kelenjar tiroid pada spesimen ke dua (autotransplantasi).

Bab 8

KESIMPULAN

Tindakan autotransplantasi segera jaringan tiroid paska hemitiroidektomi pada lipatan muskulus ekstremitas inferior kelinci menghasilkan sel folikel hidup yang dilapisi selapis epitel kuboid pendek dengan kandungan koloid di dalamnya.

Bab 9

SARAN SARAN

1. Jika pemeriksaan laboratorium untuk T_3 , T_4 dan TSH pada kelinci dimungkinkan, dapat dikerjakan penelitian lanjutan untuk mengetahui sampai seberapa banyak jaringan tiroid yang perlu di transplantasikan untuk memenuhi kebutuhan hormon tiroid. Jika nantinya hal ini memungkinkan diterapkan pada manusia, hasil transplantasi seyogyanya bisa memenuhi kebutuhan hormon tiroid pada penderita paska tiroidektomi total.
2. Pada penelitian hewan, perlu dikerjakan operasi pendahuluan, dalam hal ini identifikasi tiroid, sehingga tidak menjadi penghalang penelitian.
3. Jika melakukan percobaan pada hewan, perlu antisipasi cara pembiusan yang tepat sehingga tidak mengganggu jalannya operasi.
4. Sterilitas adalah hal yang perlu diperhitungkan pada percobaan hewan untuk mencegah terjadinya infeksi paska bedah.
5. Perlunya dijalin kerjasama dengan laboratorium kedokteran hewan yang sudah terbiasa berkecimpung dalam penelitian. Hal ini tentunya akan sangat berguna jika dibutuhkan pada penelitian-penelitian berikutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shomon M. Hypothyroidism. Thyroid disease. Available on URL: [http://www.thyrolink.com/literature/report 95](http://www.thyrolink.com/literature/report%2095), 14 Desember 2003
2. Seksi Bedah Kepala Leher. Lab/SMF Ilmu Bedah. FK Unair/ RSUD Dr.Soetomo/Surabaya, Laporan Tahunan, 2002
3. Orgiazzi J. Hypothyroidism: Causes, mechanism, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Thyroid International* 1996; 3 : 3-11
4. Moore Elaine. Thyroid transplants following thyroidectomy. Grave's disease. Available on URL: <http://www.Suite101.com>, 25 Desember 2003
5. Shimizu K, Kumita S, Kitamura Y, Nagahama M, Kitagawa W, Akasu H, Oshina T, Kumasaki T, Tanaka S. Trial of autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue for postoperative hypothyroidism in patients with Grave' disease. *J. Am Coll Surg.* 2002; 194 : 14-22
6. Chung-yau Lo, King-yin Lam. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Is frozen section necessary? *Arch of Surg.* 1999; 134 : 15-27
7. Polyclonal and monoclonal antibodies. Available on URL: <http://www.hyperdictionary.com/dictionary/Polyclonal>. Copyright 2000-2003, 1 Desember 2003
8. Levothyroxine. Available on URL: <http://www.rxlist.com/cgi/generic/levothy>, 4 Desember 2003
9. Levothyroxine sodium. Focus on thyroid. Available on URL: <http://www.medicinenet.com>, 4 Desember 2003

10. Friguglietti. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope*. 2003; 113 : 1820-6
11. Kitagawa, Shimizu, Akasu. Endocrine Surgery: The Tenth Report Diagnosis, Surgical Indications and Operative Strategy of Renal Hyperparathyroidism. *J Nippon Med School*. 2003; 70 : 278-282
12. Neyer. U, Hörander. H. Parathyroidectomy in Renal Hyperparathyroidism. In: 3th Congress of Nephrology in Interne. Department of Nephrology and Dialysis, LKH Feldkirch, Austria, 2003
13. Hennemann G, Krenning EP. Systemic inflammatory response syndrome. Available on URL: <http://www.emedicine.com/edu/byname/systemic-inflammatory-response-syndrome.htm>, 31 Desember 2003
14. Ajmi S, Hassine H, Essabbah H. Autotransplantation of splenic tissue after splenic injury. Scintigraphic evaluation. *Clin Nucl Med*. 2003; 28 : 402-9
15. Leigh W, Delbridge. Thyroid Physiology. In Clark, Duh(ed), *Textbook of Endocrine Surgery*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997: 3-7
16. The thyroid and its disease. Available on URL: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter6/6.text.htm>, 28 November 2003
17. Crimando J. Thyroid. Gate Way Community College Phoenix A 2, Fall, 1998 Netscape 3 X. Available on URL: <http://www.gwc.maricopa.edu/class/bio202/thyro/thyroid.htm>, 1 Januari 2004
18. Wang X, Shen W, Tan J, Du C, Li K, Huang X. The influence of HX-I on rabbit thyroid allografts. Available on URL: <http://www.heipflanzen-welt.de/s.../9208620.ht>, 27 Desember 2003

19. Heinicke EA. Vascular permeability and axonal regeneration in tissue autotransplanted into the brain. *Acta Neuropathol.* 1980; 49 : 177-85
20. Maddocks S, Setchell BP. The rejection of thyroid allografts in the ovine testis. *Immunol Cell Biol.* 1988 ; 66 : 1-8
21. Domann FE, Mitchen JM, Clifton. Restoration of thyroid function after total thyroidectomy and quantitative thyroid cell transplantation. *Endocrinol.* 1990; 127 : 2673-8
22. Baxter LA, Beth WC. Histocompatibility Testing. In : Tristram GP(ed), *Medical Immunol.* McGraw-Hill, New York, 2001 : 270-1
23. Sugihara S, Fujiwara H, Shearer GM. Autoimmun thyroiditis induced in mice depleted of particular T cell subsets. Characterization of thyroiditis-inducing T cell lines and clones derived from thyroid lesions. *J Immunol.* 1993, 150 : 683-694
24. Mc Gregor. Free skin grafts. *Fundamental techniques of plastic surgery and their surgical applications.* Churchill Livingstone, 1980 : 55-63
25. Porras-Reyes BH, Mustoe AM. Wound healing. In : Mimis C(ed), *Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery.* Little, Brown and Company, 1994 : 3-12
26. Sabelman EE, Diep N, Lineaweaver MD. Collagen/hyaluronic acid matrices for connective tissue repair. Stanford University. Division of Plastic & Reconstructive Surgery. Available on URL: <http://www.guide.stanford.edu/Projects/collagen/collagen.2003.html>, 17 Januari 2004
27. Woltering EA, Gulec SA. Three-dimensional ex-vivo angiogenesis system. LSU Health Sciences Center. New Orleans. Available on URL:

<http://www.Lsuhsc.edu/no/administration/otd/Licensable%20T.../3DExVivo-Angiogenesis.1997.ht>, 14 November 2003

28. Mak Tony, Thyroid. Chemical Pathology CUHK. Available on URL: <http://www.cpy.cuhk.edu.hk/lecture/Thyroid.1999.htm>, 14 November 1999
29. Goudie RB. The thyroid gland. In : James O(ed), Oxford Textbook of Pathology. Oxford University Press, Oxford, 1992 : 1940-50
30. Kakita T, Laborde NP, Odell WD. Autoregulatory control of thyrotropin in rabbits. *Endocrinol.* 1984; 114 : 2301-2305
31. Lumley JSP, Green CJ, Lear P, Angell-James JE. Essentials of Experimental Surg. Butterworth & Co, 1990 : 19-20, 53-54, 63-64,197-198
32. The Rabbit Page. Available on URL: <http://www.minterleyvets.4mg.com/Dog%20000.Page.htm>, 4 Januari 2004

Lampiran 1. Lembar pengumpulan data.

Dicatat data yang diperoleh mulai dari kelinci 1 s/d 10:

Kelinci ke

Dengan berat badan gram, jenis kelamin

Spesimen I:

Segera setelah hemitiroidektomi, diambil sebagian kecil jaringan tiroid dan langsung dimasukkan dalam botol yang berisi formalin dan kemudian diperiksa secara histopatologis, di analisa bentuk folikel dan kandungan koloidnya:

- Bentuk dan ukuran folikel :
- Kandungan koloid di dalam folikel :
- Ada/ tidaknya infeksi :

Spesimen II:

Dikerjakan autotransplantasi segera sebagian jaringan tiroid paska hemitiroidektomi didalam lipatan muskulus ekstremitas inferior, dan setelah 28 hari dikerjakan biopsi eksisi. Potongan jaringan tiroid diperiksa secara histopatologis, di analisa bentuk folikel dan kandungan koloidnya:

- Bentuk dan ukuran folikel
- Kandungan koloid di dalam folikel :
- Ada/ tidaknya infeksi :

Lampiran 2. Jadwal Penelitian

KEGIATAN	BULAN – TAHUN 2004								
	Nov	Des	Jan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Juli
Penelusuran kepastakaan									
Penyusunan proposal									
Ujian proposal									
Pengambilan sampel									
Penyusunan karya ilmiah									
Ujian karya akhir									

Lampiran 3. Gambar histopatologis spesimen I dan II

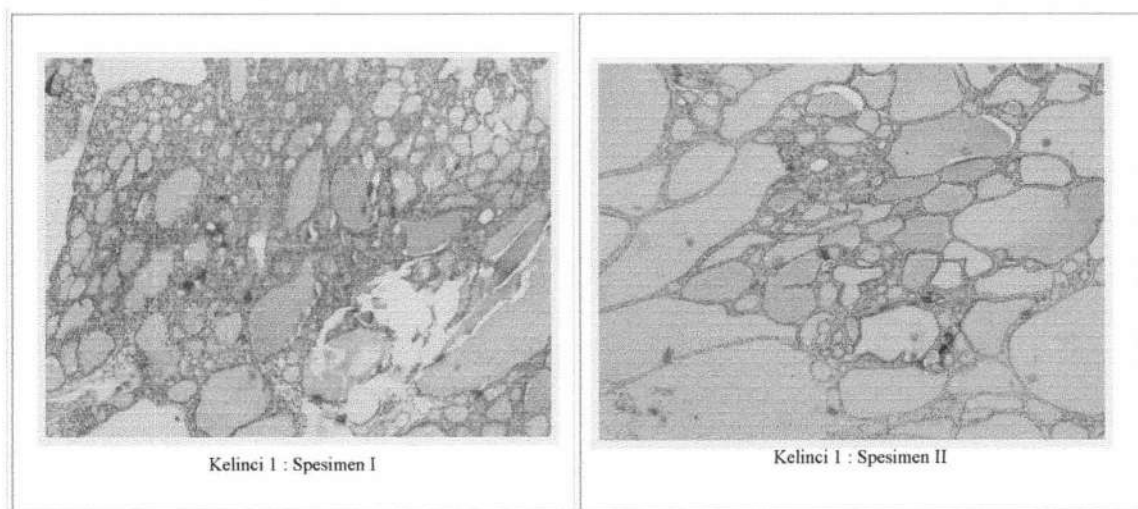
Gambar-gambar dibawah ini adalah hasil dari pemeriksaan histopatologis dari spesimen I (gambar sisi kiri) dan spesimen II(gambar sisi kanan), mulai dari kelinci 1 sampai dengan kelinci 10.

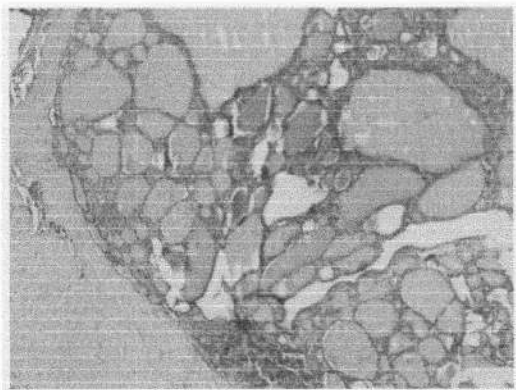
Pada spesimen I: Tampak folikel dengan ukuran yang sangat bervariasi, berbentuk bulat sampai dengan oval, dilapisi selapis epitel kuboid pendek sampai pipih dan berisi koloid di dalamnya(tampak warna merah dalam pewarnaan). Jumlah tidak dapat dihitung karena banyaknya dan juga sangat tergantung potongan jaringan. Tampak diantara stroma yang tipis adanya gambaran pembuluh darah.

Pada spesimen II : Hasil autotransplantasi jaringan tiroid menunjukkan gambaran yang sama dengan spesimen I, dimana tampak folikel dengan ukuran dan jumlah yang sangat bervariasi, berbentuk bulat sampai dengan oval, dilapisi selapis epitel kuboid pendek sampai pipih dan berisi koloid di dalamnya(tampak warna merah dalam pewarnaan). Diantara stroma yang tipis tampak adanya gambaran pembuluh darah.

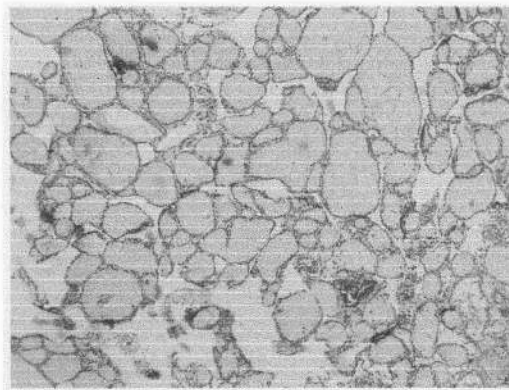
Pada spesimen II (slide 2 dan 5): Tampak folikel bentuk bulat sampai oval dengan jumlah dan ukuran yang sangat bervariasi. dilapisi selapis epitel kuboid pendek, berisi koloid di dalamnya. Tampak sebukan sel makrofag minimal dengan pigmen hemosiderin di dalamnya pada tepi jaringan.

Gambar histopatologis dari spesimen pertama(sisi kiri)jaringan tiroid dan spesimen ke dua(sisi kanan) hasil autotransplantasi.

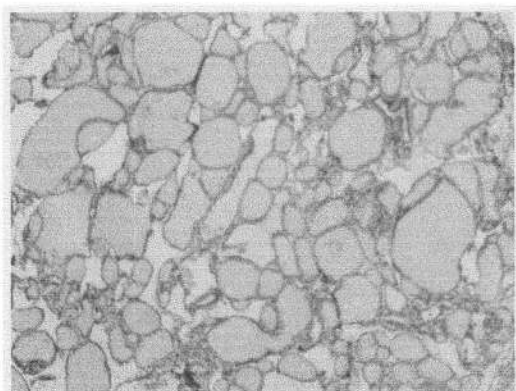




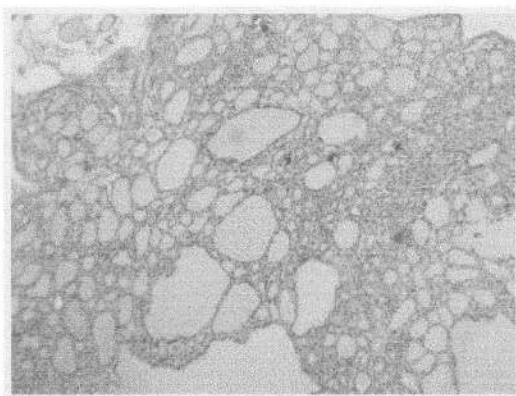
Kelinci 2: Spesimen I



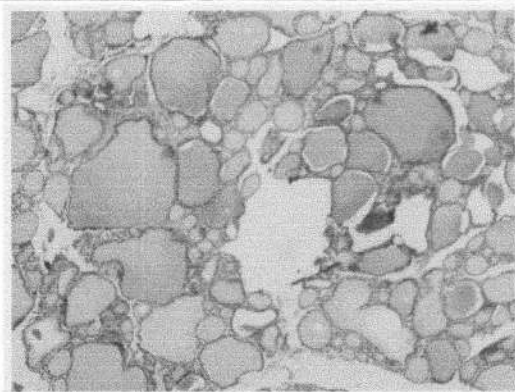
Kelinci 2: Spesimen II



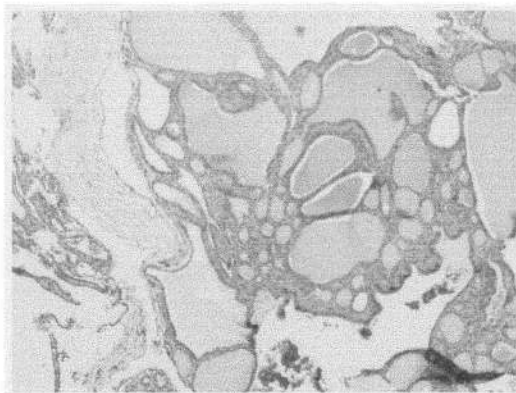
Kelinci 3: Spesimen I



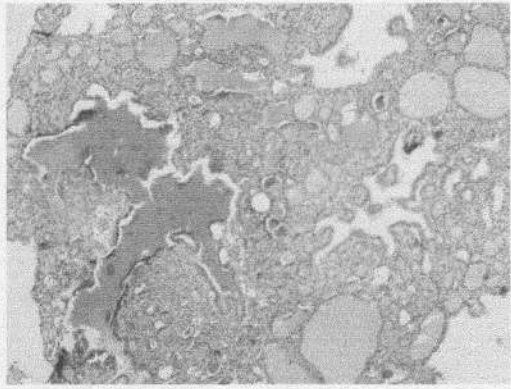
Kelinci 3: Spesimen II



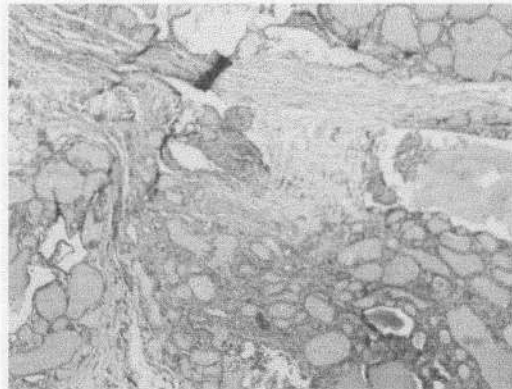
Kelinci 4: Spesimen I



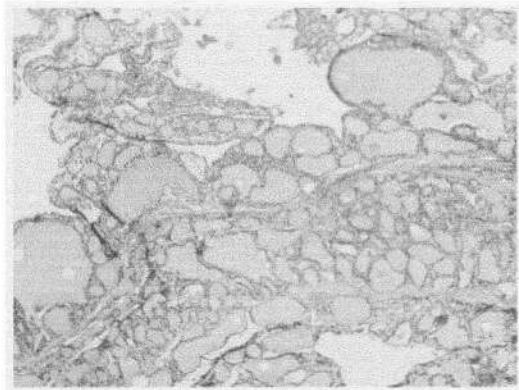
Kelinci 4: Spesimen II



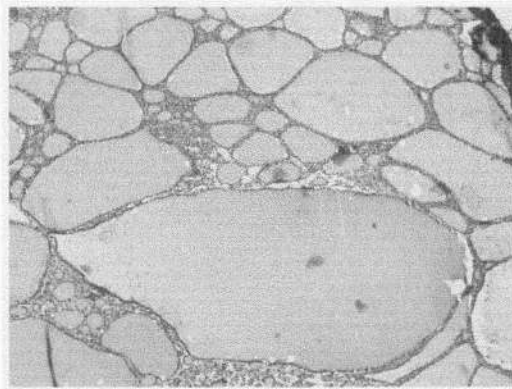
Kelinci 5 : Spesimen I



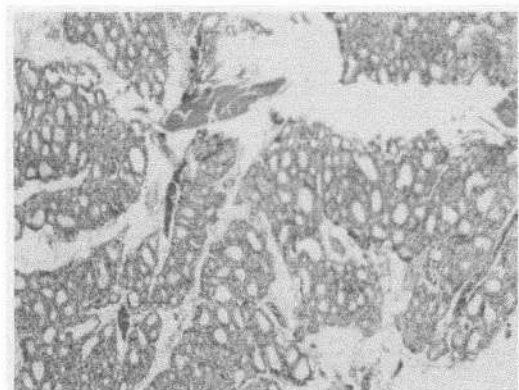
Kelinci 5 : Spesimen II



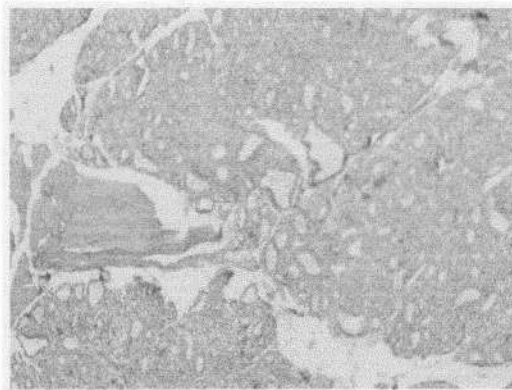
Kelinci 6 : Spesimen I



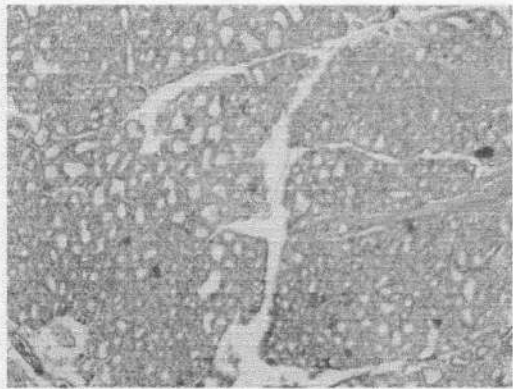
Kelinci 6 : Spesimen II



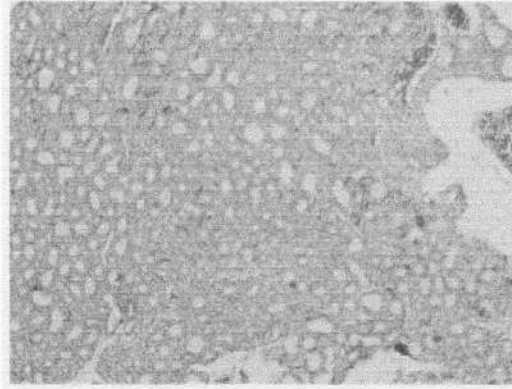
Kelinci 7 : Spesimen I



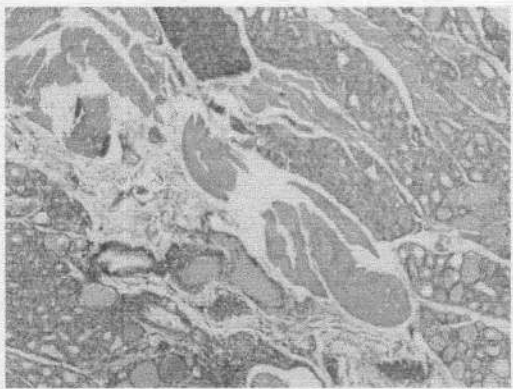
Kelinci 7 : Spesimen II



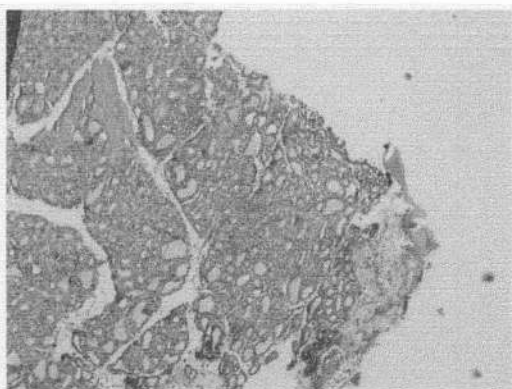
Kelinci 8 : Spesimen I



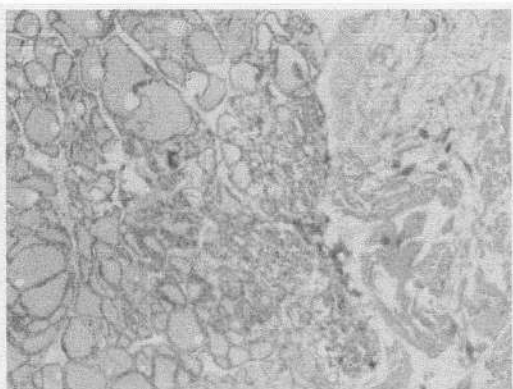
Kelinci 8 : Spesimen II



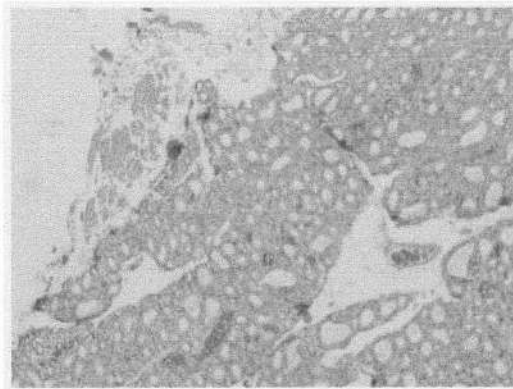
Kelinci 9 : Spesimen I



Kelinci 9 : Spesimen II



Kelinci 10 : Spesimen I



Kelinci 10 : Spesimen II