

**Laporan Penelitian****Pengaruh radioterapi terhadap kadar TSH dan T<sub>4</sub>  
pada pasien tumor ganas kepala dan leher****Ade Chandra\*, Sukri Rahman\*, Al Hafiz\*, Eva Decroli\*\*, Hafni Bachtiar\*\*\***

\*Bagian Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher

\*\* Bagian Ilmu Penyakit Dalam

\*\*\*Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat

Fakultas Kedokteran Andalas/Rumah Sakit Dr. M. Djamil  
Padang**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Tumor ganas kepala dan leher adalah tumor ganas yang berasal dari epitel traktus aerodigestif atas. Radioterapi adalah salah satu modalitas tatalaksana pada tumor ganas kepala dan leher. Kelenjar tiroid akan terpapar radioterapi, yang selanjutnya dapat merangsang terjadinya kelainan pada kelenjar tiroid. Hipotiroid merupakan efek samping yang paling umum terjadi akibat radioterapi. Diagnosis hipotiroid ditegakkan melalui pemeriksaan laboratorium yaitu didapatkan peningkatan TSH dan penurunan T<sub>4</sub>. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh radioterapi terhadap kadar TSH dan T<sub>4</sub> pada pasien tumor ganas kepala dan leher di Rumah Sakit Dr. M. Djamil, Padang. **Metode:** Analitik *cross-sectional* dengan desain *pre and post test only* pada 10 responden tumor ganas kepala dan leher. Sampel berupa darah vena yang dihitung kadar TSH dan T<sub>4</sub> menggunakan alat Vidas 3. Data dianalisis dengan uji t berpasangan. Hasil analisis statistik dinyatakan bermakna bila didapatkan hasil  $p < 0,05$ . **Hasil:** Nilai rerata kadar TSH sebelum dan setelah radioterapi didapatkan  $0,57 \pm 0,512$   $\mu$ IU/ml. Nilai rerata kadar T<sub>4</sub> sebelum dan setelah radioterapi didapatkan  $0,721 \pm 0,508$   $\mu$ g/dL. Dengan uji t berpasangan didapatkan peningkatan rerata kadar TSH setelah radioterapi dengan  $p = 0,004$  yang menunjukkan peningkatan bermakna rerata kadar TSH setelah radioterapi. Juga didapatkan penurunan rerata kadar T<sub>4</sub> setelah radioterapi dengan  $p = 0,001$  yang menunjukkan penurunan bermakna rerata kadar T<sub>4</sub> setelah radioterapi. **Kesimpulan:** Terdapat peningkatan bermakna rerata kadar TSH, serta penurunan rerata kadar T<sub>4</sub> setelah radioterapi dibandingkan dengan sebelum radioterapi pada pasien tumor ganas kepala dan leher, walaupun belum melewati batas nilai normal.

**Kata kunci:** radioterapi, TSH, T<sub>4</sub>, tumor ganas kepala dan leher**ABSTRACT**

**Background:** Head and neck cancers are malignancies originating from upper aerodigestive tract epithelium. Radiotherapy is one of the modality treatments for head and neck cancers. Thyroid glands which are exposed to radiotherapy, eventually can stimulate changes or alterate the glands. Hypothyroidism is the most common side-effect after radiotherapy. Hypothyroidism diagnosis can be established through laboratory examination, obtained by an increased level of TSH and decreased level of T<sub>4</sub>. **Purpose:** To determine the radiotherapy effect on levels of TSH and T<sub>4</sub> in patients with head and neck cancers at Dr. M. Djamil Hospital, Padang. **Methods:** Cross sectional analytic study with pre and post test only, on 10 respondents with head and neck cancers. Samples were taken from venous blood, and afterwards the TSH and T<sub>4</sub> levels were counted with Vidas 3. Data was analyzed with paired t-test. The statistical result was significant with  $p < 0.05$ . **Result:** Mean value of TSH before and after radiotherapy was  $0.57 \pm 0.512$   $\mu$ UI/ml. Mean value of T<sub>4</sub> before and after radiotherapy was  $0.721 \pm 0.508$   $\mu$ g/dL. The paired t-test revealed an increase of TSH mean value after radiotherapy with  $p = 0.004$  which implies a significant enhancement of TSH mean value after radiotherapy and, a decrease of T<sub>4</sub> mean value after radiotherapy with  $p = 0.001$ , which implies a significant deflation of T<sub>4</sub> mean value after radiotherapy. **Conclusions:** There was a significant enhancement of TSH mean value and a significant deflation of T<sub>4</sub> mean value after radiotherapy compared to before therapy in patients with head and neck cancers, although they were still within normal values.

**Keywords:** radiotherapy, TSH, T<sub>4</sub>, head and neck cancers

**Alamat korespondensi:** dr. Sukri Rahman, Sp.THT-KL(K).FICS. Bagian Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Rumah Sakit Dr. M. Djamil, Padang. Telp: 081266404069 Email: sukri\_rahman@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Tumor ganas kepala dan leher merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel saluran aerodigestif atas.<sup>1</sup> Etiologi tumor ganas kepala leher bersifat multifaktorial, antara lain genetik, bahan karsinogenik, dan infeksi virus.<sup>2,3</sup>

Tumor ganas kepala dan leher merupakan 6% dari seluruh kejadian tumor ganas. Diperkirakan terdapat 650.000 penderita tumor ganas kepala leher baru setiap tahunnya dan terdapat 350.000 kematian per tahunnya. Usia rata-rata terdiagnosisnya tumor ganas kepala leher adalah dekade ke enam. Lebih dominan terjadi pada laki-laki.<sup>1</sup> Insiden tumor ganas kepala dan leher bervariasi di seluruh dunia.<sup>4</sup>

Radioterapi merupakan pilihan modalitas penting pada penatalaksanaan tumor ganas kepala dan leher.<sup>1,2</sup> Kedekatan hubungan anatomi kepala dan leher menyebabkan jaringan yang tidak terkena tumor ganas akan tetap terkena radiasi.<sup>2,5</sup> Kemajuan teknik radiasi juga belum dapat menghindarkan organ nontarget terpapar oleh radiasi.<sup>6</sup> Kelenjar tiroid sebagai organ yang terletak di anterior leher akan terkena radiasi baik sebagian atau seluruhnya.<sup>7</sup> Kelenjar tiroid juga merupakan organ yang sensitif terhadap radiasi.<sup>8</sup> Kerusakan kelenjar tiroid akibat radioterapi akan menimbulkan efek yang tersembunyi dan berbahaya.<sup>5</sup> Kerusakan kelenjar tiroid ini dapat menginduksi kelainan kelenjar tiroid berupa hipotiroid, penyakit Grave dan lain-lain.<sup>7,9</sup> Menurut Lin<sup>7</sup> radioterapi juga dapat menyebabkan terjadinya hipertiroid. *Transient* hipertiroid juga mungkin terjadi akibat pelepasan tiroksin dari kelenjar tiroid

ke dalam sirkulasi. Kerusakan kelenjar tiroid dapat menyebabkan gangguan penyembuhan luka, hemostasis dan lain-lain.<sup>5</sup> Kelainan ini bersifat *irreversible*.<sup>10</sup> Jika tidak ditatalaksana akhirnya dapat memengaruhi kualitas hidup pasien.<sup>11</sup>

Hipotiroid adalah salah satu efek samping yang paling umum terjadi setelah radioterapi pada pasien tumor ganas kepala dan leher. Hipotiroid ini sering tidak dikenali karena keluhan yang ditimbulkan tumpang tindih dengan keluhan tumor ganas kepala dan leher, sehingga kemudian tidak diobati.<sup>10</sup> Hal ini juga diperberat dengan banyak dokter mengabaikan pentingnya hipotiroid, sehingga tidak melakukan pemeriksaan rutin fungsi tiroid.<sup>12</sup>

Hipotiroid akibat radioterapi dipengaruhi oleh banyak faktor.<sup>11</sup> Pembedahan pada daerah leher akan meningkatkan kejadian hipotiroid.<sup>8</sup> Dosis radiasi dan radiasi pada kedua sisi leher akan meningkatkan kejadian hipotiroid.<sup>13</sup> Gizi pasien juga memengaruhi kejadian hipotiroid setelah radiasi.<sup>14</sup> Usia, jenis kelamin, dan kemoterapi tidak memengaruhi risiko terjadinya hipotiroid setelah radioterapi pada daerah kepala dan leher.<sup>15</sup> Jadwal pemberian juga tidak memengaruhi kejadian hipotiroid.<sup>6</sup>

Patofisiologi terjadinya hipotiroid setelah radioterapi pada pasien tumor ganas kepala dan leher masih kontroversi.<sup>5</sup> Hipotiroid setelah radioterapi dikaitkan dengan kerusakan sel tiroid dan vaskuler kecil pada kelenjar tiroid, serta terjadinya fibrosis pada kapsul kelenjar tiroid.<sup>9,12</sup> Kerusakan vaskuler menyebabkan terjadinya penyempitan lumen vaskuler yang selanjutnya menyebabkan hipoksemia pada sel tiroid, sehingga sel

akan kekurangan nutrisi, yang akhirnya akan mengurangi kemampuan sintesis dan produksi hormon tiroid.<sup>16</sup> Hipotiroid setelah radioterapi pada pasien tumor ganas kepala dan leher juga diduga terjadi akibat mediasi imun.<sup>5</sup> Radioterapi dosis tinggi pada kelenjar tiroid dapat merangsang peradangan pada kelenjar tiroid dan dapat merangsang produksi anti *thyroid peroxidase* (TPO).

Pemeriksaan biokimia dapat digunakan untuk mengkonfirmasi kelainan tiroid. Pemeriksaan fungsi tiroid dapat dilakukan dengan pemeriksaan *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), *thyroxine* (T<sub>4</sub>), dan *triiodothyronine* (T<sub>3</sub>).<sup>5</sup> Kelenjar tiroid yang terkena radioterapi bergantung pada tumor primer dan metastasis lokoregional.<sup>8</sup> Kejadian paling cepat terjadinya hipotiroid setelah radioterapi tumor ganas kepala dan leher adalah 4–6 minggu setelah pengobatan selesai.<sup>5</sup>

## METODE

Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi peningkatan kadar TSH dan penurunan kadar T<sub>4</sub> pasien tumor ganas kepala dan leher setelah radioterapi. Sepuluh pasien dewasa yang menderita tumor ganas kepala dan leher yang ditatalaksana dengan radioterapi eksternal dengan rentang waktu November 2016–Desember 2017. Rentang usia pasien 21–70 tahun yang terdiri 4 orang laki-laki dan 6 orang perempuan. Semua pasien mendapatkan radioterapi dengan rentang dosis 60–75 Gray. Teknik radioterapi yang dilakukan pada pasien tumor ganas kepala leher ini antara lain 2 *Dimensional (D) conventional* 5 orang, 3D *conformal* 1 orang, dan *Intensity-modulated radiotherapy* IMRT 4 orang. Semua pasien memenuhi kriteria inklusi antara lain penderita yang bersedia ikut serta dalam penelitian dengan memberikan persetujuan secara tertulis (*inform consent*), pasien tumor ganas kepala dan leher yang mendapatkan

radioterapi dengan dosis minimal 30 Gy dan fungsi tiroid normal sebelum dilakukan tindakan radioterapi, serta tidak memenuhi kriteria eksklusi yaitu penderita dengan tumor kelenjar tiroid, penderita yang tidak mampu menyelesaikan radioterapi, penderita dengan riwayat pengobatan radioterapi di kepala dan leher sebelumnya, penderita yang telah dilakukan tindakan pembedahan pada leher, pasien yang telah memiliki kelainan tiroid sebelum dilakukan radioterapi.

Fungsi tiroid dinilai dengan menggunakan kadar serum TSH dan T<sub>4</sub> dengan metode *Enzyme-Linked Fluorescent Assay* menggunakan alat Vidas 3 serial number VN03655. *Follow up* pasien dilakukan dalam 3 bulan pertama setelah selesai radioterapi.

Dari penelitian ini didapatkan peningkatan bermakna kadar TSH dan penurunan bermakna kadar T<sub>4</sub> sebelum dan setelah radioterapi. Pada penelitian ini dilakukan uji *t test* berpasangan untuk menilai peningkatan kadar TSH dan penurunan kadar T<sub>4</sub>.

## HASIL

Pada pemeriksaan TSH didapatkan peningkatan kadar TSH setelah radioterapi pada seluruh sampel (100%) dibandingkan sebelum radioterapi, dan pada pemeriksaan T<sub>4</sub> didapatkan penurunan kadar T<sub>4</sub> pada seluruh sampel (100%) setelah radioterapi. (tabel 1 dan tabel 2)

Pada tabel 1 didapatkan nilai rerata TSH sebelum radioterapi adalah 1,042±0,575 µIU/ml, sedangkan nilai rerata TSH setelah radioterapi adalah 1,612±0,854 µIU/ml. Perbedaan rerata kadar TSH sebelum dan setelah radioterapi adalah 0,570±0,512 uIU/ml. Setelah dilakukan uji normalitas didapatkan TSH sebelum radioterapi tidak terdistribusi normal dan dilanjutkan dengan transformasi, sehingga didapatkan

**Tabel 1. Kadar TSH sebelum dan setelah radioterapi**

Pasien	Kadar TSH sebelum radioterapi (μIU/ml)	Kadar TSH setelah radioterapi (μIU/ml)
Pasien 1	1,37	1,96
Pasien 2	1,99	2,18
Pasien 3	1,85	2,91
Pasien 4	1,48	2,38
Pasien 5	0,78	2,48
Pasien 6	0,61	0,73
Pasien 7	0,58	1,04
Pasien 8	0,74	0,99
Pasien 9	0,52	0,85
Pasien 10	0,50	0,60
X ± SD	1,042 ± 0,575	1,612 ± 0,854

perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p=0,004$ ) nilai rerata kadar TSH sebelum dan setelah radioterapi.

Pada tabel 2 didapatkan nilai rerata T<sub>4</sub> sebelum radioterapi adalah  $8,071 \pm 1,242$  μg/dL, sedangkan nilai rerata T<sub>4</sub> setelah radioterapi adalah  $7,350 \pm 1,125$  μg/dL. Perbedaan rerata kadar T<sub>4</sub> sebelum dan setelah radioterapi pada responden adalah  $0,721 \pm 0,508$  μg/dL. Terdapat perbedaan bermakna secara statistik ( $p=0,001$ ) nilai rerata kadar T<sub>4</sub> sebelum dan setelah radioterapi.

## DISKUSI

Pada penelitian ini diperoleh rerata kadar TSH sebelum dan setelah radioterapi adalah  $0,570 \pm 0,512$  μIU/ml dan setelah dilakukan uji statistik didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ), serta rerata kadar T<sub>4</sub> sebelum dan setelah radioterapi adalah  $0,721 \pm 0,508$  μg/dl dan setelah dilakukan uji statistik didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ). Perbedaan bermakna ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh radioterapi terhadap kadar TSH dan T<sub>4</sub> pada pasien tumor ganas kepala dan leher. Pada penelitian ini ditemukan peningkatan kadar TSH dan penurunan kadar T<sub>4</sub>, namun tidak ada yang mengalami hipotiroid klinis

**Tabel 2. Kadar T<sub>4</sub> sebelum dan setelah radioterapi**

Pasien	Kadar T <sub>4</sub> sebelum radioterapi (μg/dL)	Kadar T <sub>4</sub> setelah radioterapi (μg/dL)
Pasien 1	9,32	9,15
Pasien 2	7,11	6,84
Pasien 3	9,21	7,39
Pasien 4	8,70	8,14
Pasien 5	6,68	6,25
Pasien 6	6,09	5,32
Pasien 7	8,04	7,48
Pasien 8	7,05	6,61
Pasien 9	9,21	8,35
Pasien 10	9,30	7,97
X ± SD	8,071 ± 1,242	7,350 ± 1,125

maupun subklinis. Lin dkk.<sup>9</sup> mendapatkan adanya sedikit peningkatan TSH pada 3 bulan pertama setelah radioterapi yaitu rentang dari 1,62-1,66 μIU/ml yang masih dalam rentang normal (nilai normal 0,27-4,2 μIU/ml), dan sedikit penurunan T<sub>4</sub> setelah 6 bulan radioterapi yaitu dengan rentang 14,16-16,73 pmol/L yang juga masih dalam batas normal (nilai normal 12-22 pmol/L). Alterio dkk.<sup>6</sup> yang melakukan penelitian secara retrospektif pada pasien tumor ganas kepala dan leher dalam rentang waktu dari bulan Juli 1995 sampai Mei 2003 dengan median *follow up* 24,19 bulan mendapatkan 12 dari 14 pasien memiliki TSH normal setelah radioterapi.

Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya pasien yang mengalami hipotiroid. Penelitian yang dilakukan Lin dkk.<sup>7</sup> mendapatkan kadar TSH mulai meningkat pada bulan ketiga setelah radioterapi dan terus mengalami peningkatan sampai bulan kedua belas yang selanjutnya akan stabil, sedangkan T<sub>4</sub> mengalami penurunan pada bulan ketiga setelah selesai radioterapi dan akan mengalami puncak penurunan pada bulan kedua belas setelah radioterapi. Hal berbeda dilaporkan oleh Lin dkk.<sup>17</sup> dimana kadar TSH akan menurun secara tajam pada bulan kedua belas dan menjadi stabil pada bulan kedelapan belas setelah radioterapi,

serta kadar T<sub>4</sub> akan mulai menurun pada bulan ketiga setelah radioterapi dan akan stabil pada pada bulan kedua belas.

Pada penelitian ini, radioterapi dilakukan dengan teknik 2D *convensional*, 3D-CRT, dan IMRT. Lin dkk.<sup>17</sup> yang melakukan evaluasi efek teknik radioterapi mendapatkan kejadian gangguan fungsi tiroid tidak dipengaruhi oleh teknik radioterapi karena kelenjar tiroid bukan merupakan organ yang dipreservasi selama radioterapi. Menurut Diaz dkk.<sup>18</sup> kejadian hipotiroid tidak berbeda antara IMRT dengan 2D *convensional* atau 3D-CRT, disebabkan pada 2D konvensional atau 3D-CRT lapangan tengah leher dilindungi selama radioterapi.

Kesimpulan pada penelitian ini adalah terdapat peningkatan yang bermakna kadar TSH sebelum dan setelah radioterapi pada pasien tumor ganas kepala dan leher, tetapi masih dalam batas normal. Terdapat penurunan yang bermakna kadar T<sub>4</sub> sebelum dan setelah radioterapi pada pasien tumor ganas kepala dan leher, tetapi masih dalam batas normal.

Berdasarkan hasil penelitian ini perlu dipertimbangkan kemungkinan gangguan fungsi tiroid sebagai salah satu penyebab penurunan kualitas hidup pasien keganasan kepala dan leher pasca radioterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cognetti DM, Weber RS, Lai SY. Head and neck cancer: an evolving treatment paradigm. *Cancer*. 2008;113(70): 1911–32.
- Tariq A, Mehmood Y, Jamshaid M, Yousaf H. Head and neck cancer: incidence, epidemiological risk, and treatment options. *IJPRAS*. 2015;4(3): 21–34.
- Maruyama H, Yasui T, Fujiwara TI, Morii E, Yamamoto Y, Yoshii T et al. Human papillomavirus and p53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma among Japanese population. *Cancer Sci*. 2014;105(4): 409–17.
- Pannone G, Santoro A, Papagerakis S, Muzio L, Rosa G, Bufo P. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infect Agent Cancer*. 2011;6(4):1–11.
- Miller MC, Agrawal A. Hypothyroidism in postradiation head and neck cancer patients: incidence, complications, and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:111–5.
- Alterio D, Jereczek BA, Franchi B, D'Onofrio A, Piazzini V, Rondi E et al.. Thyroid disorder in patient treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a retrospective analysis of seventy-three patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2007;67(1):144–50.
- Lin Z, Chen L, Fang Y, Cai A, Zhang T, Wu VW. Longitudinal study on the correlations of the thyroid antibody and thyroid hormone levels after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma with radiation-induced hypothyroidism. *Head and Neck*. 2014;36(2):171–5.
- Bonato CC, Dias HB, Alves M, Duarte LO, Dias TM, Dalenogare MO et al. In vivo dosimetry of thyroid doses from different irradiated sites in children and adolescents: a cross sectional study. *Radiat Oncol*. 2014;9(40):1–8.
- Lin Z, Wu C, Lin J, Feng H, Chen L. A longitudinal study on the radiation-induced thyroid gland change after external beam radiotherapy on nasopharyngeal carcinoma. *Mary Ann Liebert*. 2011;21(1):19–24.
- Boomsma MJ, Bijl HP, Christianen ME, Beetz I, Chouvalova O, Steenbakkers RJ et al. A prospective cohort study on radiation-induced hypothyroidism: development of an NCTP model. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2012;84(3): 351–6.
- Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo MV, Petersen PM, Specht L. Risk factor for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. *Cancer*. 2011;117(23): 5250–60.
- Kim MY, Yu T, Wu HG. Dose-volumetric parameters for predicting hypothyroidism after radiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44:331–7.
- Bernat L, Hrusak D. Hypothyroidism after radiotherapy of head and neck cancer. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42:356–61.

14. Fujiwara M, Kamikonya N, Odara S, Sizuki H, Niwa Y, Takada Y et al. The threshold of hypothyroidism after radiation therapy for head and neck cancer: a retrospective analysis of 116 patients. *J Radiat Res.* 2015;56(3):557–82.
15. Sachdev S, Refaat T, Bacchus ID, Sathiaseelan V, Mittal BB. Thyroid V50 highly predictive of hypothyroidism in head-and-neck cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2017;40(4):413–7.
16. Tetik O, Yetkin U, Calli AO, Ilhan G, Gurbuz A. Occlusive arterial disease after radiotherapy for testicular cancer: case report and review of the literature. *Vascular.* 2008;16(4):239–41.
17. Lin Z, Wang X, Xie W, Yang Z, Che K, Wu WC. Evaluation of clinical hypothyroidism risk due to irradiation of thyroid and pituitary gland in radiotherapy of nasopharyngeal cancer patient. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57:713–8.
18. Diaz R, Jaboin JJ, Paliza MM, Koehler E, Phillips JG, Stinson S et al. Hypothyroidism as a consequence of intensity-modulated radiotherapy with concurrent taxane-based chemotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):468–76.