
YODIUM DAN RESPONS AUTOIMUN¹

Johan S. Masjhur²

ABSTRACT

Iodine excess and iodine deficiency may trigger thyroid autoimmune response. Iodine excess exacerbates the thyroid autoimmunity as iodine induced hyperthyroidism which frequently found in iodine deficiency areas, meanwhile the iodine induced hypothyroidism may be found in normal iodine intake areas. This mechanism is mediated through thyrocid toxiety process and increasing thyroglobuline immunogenity.

Keywords: iodine, IDD, autoimmune

Yodium

Berdasarkan data epidemiologik dan hasil perco-baan binatang diketahui bahwa yodium berperan dalam memicu respons autoimun tiroid. Hal terse-but dapat dilihat antara lain dari temuan berikut ini: (i). Terdapat peningkatan infiltrasi limfositik pa-da kelenjar tiroid setelah pemberian garam beryo-dium; (ii). Antibodi antitiroid meningkat pada pasi-en di daerah endemik setelah penyuntikan minyak beryodium atau pemberian larutan KI per oral; dan (iii). Pasien penyakit jantung yang mendapat peng-obatan amiodarone menunjukkan peningkatan titer antibodi antitiroid dan disfungsi tiroid baik berupa hipo- maupun hipertiroidi.¹ Lebih lanjut Rose (1999) menemukan sel T pasien dengan tiroiditis limfosi-tik khronik berproliferasi bila ada

tiroglobulin yang teriodinasi (iodinated thyroglobulin), dan sebalik-nya tidak berproliferasi bila tiroglobulin tidak ter-iodinasi (non-iodinated thyroglobulin).² Di daerah cukup yodium, pemberian minyak ber-yodium pada struma kecil non-toksik, pada beberapa kasus akan diikuti peningkatan kadar antibodi tiroid dan infil-trasi limfositik di kelenjar tiroid.³

Diamati pula di daerah dengan asupan yodium tinggi, angka kejadian penyakit Graves dan Hashi-moto ternyata lebih tinggi dibandingkan di daerah dengan asupan yodium render, yang menunjukkan adanya korelasi antara kedua penyakit tersebut de-ngan asupan yodium.⁴ Walaupun ada petunjuk lain yang bertentangan.^{4,5} umumnya para ahli sependa-pat bahwa pemberian yodium

1 Disajikan dalam Temu Nasional GAKY, Semarang 4-5 Nopember 2001

2 Guru Besar FK Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Bandung

memang dapat me-micu respons imun dan disfungsi tiroid baik pada mereka yang berada di daerah endemik maupun cukup yodium.

Patogenesis penyakit tiroid autoimun dan peranan yodium

Pada manusia penyakit akibat proses autoimun berjalan sangat lambat, terdapat masa prodromal yang berlangsung lama sehingga tidak diketahui kapan awal dari prosesnya. Selama ini upaya mem-pelajari patogenesis proses autoimun hanya dapat dilakukan melalui percobaan binatang.

Penyakit autoimun dapat dikelompokkan menja-di "organ specific" dan "non-organ specific"; pada penyakit autoimun organ specific kelainan terjadi hanya pada organ tertentu atau sistem organ, se-dangkan pada penyakit autoimun "non-organ spe-cific" kelainan dan sasarannya tidak pada suatu or-gan. Pada penyakit autoimun organ specific ja-ringan sasaran umumnya memiliki karakteristik neuroendokrin, salah satu di antaranya adalah ke-lenjar tiroid. Contoh penyakit tiroid autoimun ada-lah tiroiditis Hashimoto, hipotiroidi primer, dan penyakit Graves.

Penyakit tiroid autoimun, yang cenderung ber-sifat familial dan lebih sering ditemukan pada wa-nita, merupakan suatu penyakit multifaktorial poli-genik akibat interaksi antara faktor genetik, ling-kungan, dan respons imun; yodium merupakan sa-lah satu faktor lingkungan yang penting dalam proses autoimun tersebut⁴. Yodium yang berlebih-an secara tidak langsung mempengaruhi fungsi tiroid dengan memicu dan atau menGAKYbatkan eksaserbasi reaksi autoimunitas tiroid. Hipertiroidi yang diinduksi oleh yodium (iodine-induced hyper-thyroidism) sering ditemukan di daerah endemic defisiensi yodium setelah suplementasi yodium pada

individu yang rentan, umumnya individu de-wasa dengan otonomi kelenjar tiroid. Sedangkan hipotiroidi yang diinduksi oleh yodium (iodine-induced hypothyroidism) lebih sering di daerah cukup yodium.⁵⁻⁷

Berdasarkan percobaan binatang, Drexhage et al. (2000) mengemukakan konsep patogenesis pe-nyakit tiroid autoimun sebagai berikut.⁸ Proses autoimun berawal dari terakumulasinya APC (anti-gen presenting cells) pada organ sasaran, yang di-picu oleh berbagai stimulus inflamasi non-spesifik seperti nekrosis sel-sel sasaran oleh virus atau tok-sin, di samping perubahan metabolisme dan per-tumbuhan sel-sel sasaran itu sendiri. Proses auto-imun berlangsung dalam tiga tahap, yaitu tahap aferen (afferent stage), tahap sentral (central stage), dan tahap eferen (efferent stage). Pada ta-hap aferen terjadi peningkatan presentasi autoanti-gen, diikuti kemudian dengan tahap sentral yang ditandai oleh ekspansi dan maturasi yang berlebih-an dari sel-sel autoreaktif T dan B, serta akhirnya masuk pada tahap eferen yang memperlihatkan pe-ngaruh dari sel-sel autoreaktif T dan B tersebut pada organ/jaringan sasaran. Jaringan sasaran menjadi sangat rentan terhadap pengaruh auto-imun yang disebabkan sel-sel T autoreaktif dan autoantibodi yang terakumulasi dalam jumlah banyak di jaringan sasaran. Akibatnya, terjadi des-truksi jaringan atau hambatan fungsi atau per-tumbuhan, seperti yang terjadi pada tiroiditis Hashimoto dan hipotiroidi primer. Bentuk lainnya adalah rangsangan berlebihan terhadap jaringan sasaran dengan manifestasi berupa penyakit Gra-ves.⁸

Pada umumnya, kekurangan yodium akan me-nekan, sedangkan kelebihan yodium akan memacu tiroiditis autoimun pada individu yang rentan.⁹ De-ngan kata lain baik kekurangan

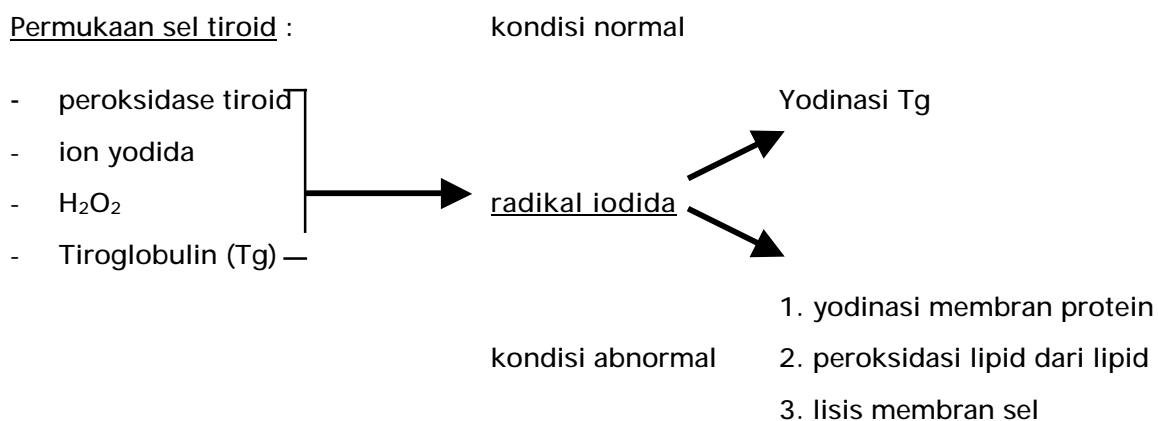
maupun kelebihan asupan yodium akan memberikan dampak terhadap fungsi maupun morfologi kelenjar tiroid.

Terdapat bukti-bukti tidak langsung, yang sejalan dengan hasil percobaan binatang, bahwa kelebihan yodium secara menahun akan memodulasi ekspresi penyakit tiroid autoimun pada individu yang secara genetik rentan. Sebaliknya yodium secara de novo tidak akan memicu autoimunitas pada individu normal, terutama bila diberikan dalam waktu singkat. Efek yodium pada individu yang tidak rentan autoimun (non-autoimmune prone) berbeda-beda. Kekurangan yodium akan mempresipitasi reaksi autoimun ringan (fisiologis), sedangkan kelebihan yodium akan merangsang perkembangan timus.⁹ Yodium atau obat-obat yang mengandung yodium dalam dosis farmakologik dapat menginduksi tirotoksikosis selintas (transient) atau permanen dan/atau hipotiroidi pada pasien dengan atau tanpa penyakit autoimun yang mendasari dan kelainan non-autoimun.⁴

Bagaimana mekanisme yodium memodulasi reaksi autoimun? Berdasarkan percobaan binatang, ada dua penjelasan atau mekanisme yang saat ini banyak dianut, yaitu: (1) yodium akan menimbulkan toksisitas terhadap tirosit; dan (2). peningkatan imunogenisitas

tiroglobulin yang mengandung yodium tinggi (highly iodinated thyroglobulin), seperti diuraikan berikut ini.

Sel-sel tiroid yang hiperplastik pada struma akibat kekurangan yodium, sangat aktif secara metabolik dan sangat rentan terhadap yodium. Ion yodida dalam jumlah yang berlebihan dengan cepat akan dioksidasi di dalam tirosit yang hiperplastik oleh enzim TPO, menghasilkan bahan reaktif asam hipoyodat dan radikal oksigen, serta akan merusak membran sel tiroid melalui oksidasi lipid dan protein membran. Efek oksidatif tersebut akan diperkuat pada kasus dengan defisiensi selenium, karena selenium merupakan komponen dari protein yang mengandung selenocysteine, suatu antioksidan alam yang penting dari kelompok glutathione peroksidase.⁹ Yodium yang diberikan dalam dosis tinggi pada keadaan defisiensi selenium dan kurang yodium akan menyebabkan nekrosis hebat tirosit, meningkatkan infiltrasi makrofag, disertai peningkatan transforming growth factor- β (TGF- β) dan fibrosis/atrofi tiroid.⁹ Terdapat pula petunjuk bahwa kelebihan yodium yang berlangsung dalam waktu lama mempunyai efek toksik terhadap tirosit pada individu yang mempunyai bakat autoimun (auto-immune-prone).



Gambar 1. Skema hipotetik kerusakan sel tiroid akibat yodida

Sumber : Sundick et al. 1990¹

Terbentuknya epitop imunogenik pada molekul tiroglobulin setelah mendapat yodium dalam jumlah besar, dapat pula menjelaskan fenomena auto-imun tiroid yang diinduksi oleh yodium (iodine-induced thyroid autoimmunity phenomenon). Tiro-globulin yang mengandung yodium tinggi (highly iodinated) merupakan imunogen yang lebih baik dibandingkan tiroglobulin yang mengandung yodium rendah (low iodinated).⁹ Menurut Rose (1999) respons imun tersebut bersifat spesifik terhadap tiroglobulin, baik menyangkut respons antibody maupun proliferasi sel T; bahkan munculnya lesi dapat diprediksi melalui adanya antibody tiroglobulin spesifik IgG2b.² Selain itu ada laporan bahwa yodium secara langsung merangsang sel-sel imun seperti makrofag, sel-sel T, sel-sel dendritik, dan sel-sel B, dan memegang peranan pula dalam perkembangan proses autoimun tiroid.⁹

Implikasi klinik

Khususnya di daerah defisiensi yodium, program yodisasi dapat menimbulkan efek samping berupa: 1. Hipertiroidi yang diinduksi yodium. Nodul toksik yang terjadi kemungkinan bersifat selintas dengan angka kejadian yang menurun, namun angka kejadian penyakit Graves kemungkinan meningkat secara permanen; 2. Hipotiroidi yang diinduksi yodium; 3. Autoimunitas yang diinduksi yodium, baik dalam bentuk penyakit Hashimoto maupun Graves; dan 4. Peningkatan angka kejadian karsinoma tiroid papiler.¹⁰

Di daerah cukup yodium, pemberian yodium

akan menimbulkan efek yang berbeda antara lain tergantung pada individu yang bersangkutan mempunyai kelainan tiroid yang mendasari atau tidak, serta berapa lama dan banyak yang bersangkutan terpapar pada yodium yang berlebihan.

Penutup

Yodium yang merupakan unsur esensial dalam hormonogenesis hormon tiroid, ternyata juga bersifat imunogenik. Terdapat bukti-bukti epidemiologik yang didukung oleh hasil percobaan binatang, yang menunjukkan bahwa yodium berperan dalam proses autoimun tiroid. Temuan-temuan tersebut di atas menimbulkan dilema dalam upaya pencegahan GAKY. Di satu sisi suplementasi yodium dalam program pencegahan GAKY mutlak harus dilaksanakan, di sisi lain harus pula diwaspadai dan dicegah efek samping yang mungkin terjadi. Namun demikian hendaknya diyakini bahwa manfaat yang diperoleh dari program penanggulangan GAKY jauh melebihi risiko akibat pemberian yodium.

Daftar Pustaka

1. Sundick RS, Bagchi N, and Brown TR. Mechanism by which iodine induces autoimmunity. In Drexhage et al. (Eds.) *The Thyroid Gland: Environment and Auto-immunity*. Elsevier Science Publishers (Biomedical Division) 1990:13-22.
2. Rose NR. Linking iodine with autoimmune thyroiditis. *Environ Health Perspect* 1999;Suppl. 5:749-52.

-
3. Papanatasiou L. The effect of iodine administration on the development of thyroid autoimmunity in patients with nontoxic goiter. *Thyroid* 2000;10:493-7.
 4. Mariotti S, Loviselli A, Cambosu A, et al. The role of iodine in autoimmune thyroid disease in humans. *The Thyroid and Iodine*. Stuttgart, Schattauer 1996:155-68.
 5. Roti E and Vagenakis AG. Effect of Excess Iodide : Clinical Aspects. In Braverman LE and Utiger RD (Eds.). *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 6th edition. Philadelphia JB Lippincott Comp. 1996:390-402.
 6. Wiersinga WM, Prummel MF, and Strieder TGA. In Peter F, Wiersinga W, Hostalek U (Eds.). *The Thyroid and Environment*. Stuttgart Schattauer, 2000:179-84.
 7. Delange F, de Benoist B, Pretell E, and Dunn JT. Iodine deficiency in the world : Where do we stand at the turn of the century ? *Thyroid* 2001;11(5):437-48.
 8. Drexhage HA, de Wit HJ, and Mooij P. Iodine and thyroid autoimmune disease . In Peter F, Wiersinga W, and Hostalek U (Eds.). *The Thyroid and Environ-ment*. Stuttgart, Schattauer 2000:163-77.
 9. Ruwhof C and Drexhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid* 2001;11:427-36.
 10. Koutras DA. Control of efficiency and results, and adverse effects of excess iodine administration on thyroid function. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57(6):463-9.