

**HUBUNGAN KADAR SERUM TSH, T₃ DAN T₄ DENGAN TIPE
HISTOPATOLOGI NEOPLASMA TIROID DI RUMAH SAKIT UMUM
DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK**

(Skripsi)

Oleh:

**HELSA APTY TAMARA
1958011029**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

**HUBUNGAN KADAR SERUM TSH, T₃ DAN T₄ DENGAN TIPE
HISTOPATOLOGI NEOPLASMA TIROID DI RUMAH SAKIT UMUM
DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK**

Oleh

HELSA APTY TAMARA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2023**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN KADAR SERUM TSH, T₃ DAN T₄ DENGAN TIPE HISTOPATOLOGI NEOPLASMA TIROID DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK**

Nama Mahasiswa : **Helsa Apty Tamara**

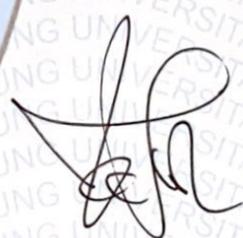
No. Pokok Mahasiswa : **1958011029**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**




dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp. PA.
NIP. 19790701 200812 1 003


dr. M. Yusran, S. Ked., M. Sc, Sp. M
NIP. 19800110 200501 1 004

2. Dekan Fakultas Kedokteran

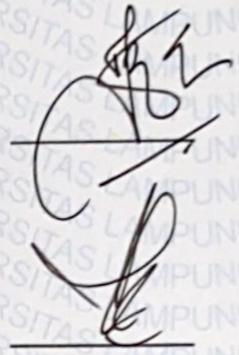


Prof. Dr. Dyah Wulan S.R.W., S. K.M., M. Kes.
NIP. 19720628 1997022 001

MENGESAHKAN

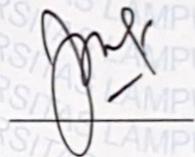
1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp. PA.**



Sekretaris : **dr. M. Yusran, S. Ked., M. Sc, Sp. M.**

Penguji
Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA.**

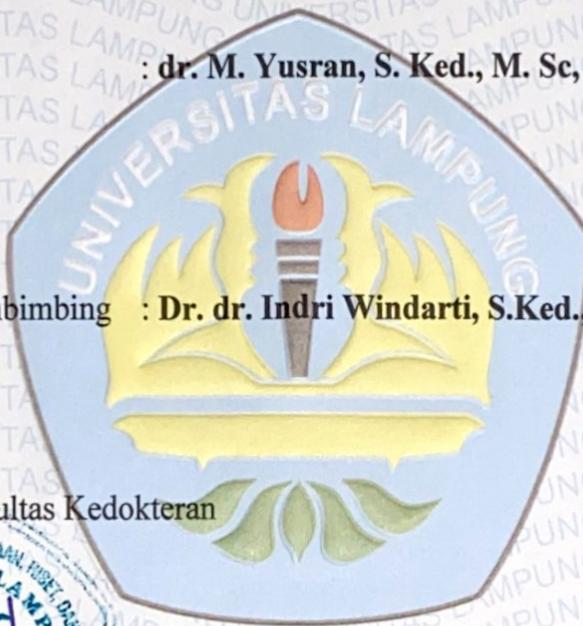


2. Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Dyan Wulan S.R.W., S. K.M., M. Kes.

NIP. 197206181997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **16 Januari 2023**



LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Helsa Apty Tamara
Nomor Pokok Mahasiswa : 1958011029
Tempat, Tanggal Lahir : Pringsewu, 4 April 2001
Alamat : Perumahan Bukit Kemiling Permai, Blok O no 15,
Kemiling, Bandar Lampung

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul **“Hubungan Kadar Serum TSH, T₃ dan T₄ Dengan Tipe Histopatologi Neoplasma Tiroid Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek”** adalah benar hasil karya penulis bukan menjiplak hasil karya orang lain. Jika kemudian hari ternyata ada hal yang melanggar ketentuan akademik universitas maka saya bersedia bertanggung jawab dan diberi sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya. Atas perhatiannya saya ucapkan terimakasih.

Bandar Lampung, Januari 2023

Penulis,



Helsa Apty Tamara

RIWAYAT HIDUP

Penulis merupakan anak ketiga dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Wiranto Basuki dan Ibu Siti Nurjanah yang dilahirkan di Pringsewu pada tanggal 04 April 2001. Riwayat pendidikan formal penulis dimulai dengan Sekolah Dasar (SD) di SD Muhammadiyah Pringsewu yang diselesaikan pada tahun 2013, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPIT Ar-Raihan Bandar Lampung pada tahun 2016, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Al-Kautsar Bandar Lampung lulus tahun 2019. Pada tahun 2019 penulis melanjutkan pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif pada beberapa organisasi diantaranya Bendahara Umum BEM FK Unila tahun 2022, Wakil Ketua PSM FK Unila tahun 2021, Anggota departemen Kemediain FSI Ibnu Sina tahun 2021, dan Asisten Dosen Departemen Fisiologi sejak tahun 2020-2022.

سَمِ اللَّهُ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Jika mereka berpaling (dari keimanan), maka katakanlah (Muhammad), “Cukuplah Allah bagiku; tidak ada tuhan selain Dia. Hanya kepada-Nya aku bertawakal, dan Dia adalah Tuhan yang memiliki 'Arsy (singgasana) yang agung

(QS. At-Taubah Ayat 129).

Sebuah persembahan sederhana untuk Mimi, Bapak, dan Keluarga tercinta

Segala Puji bagi Allah SWT, Tuhan semesta alam yang telah melimpahkan rahmatNya dan yang telah memberi aku kekuatan, serta Kedua Orang Tuaku, Keluarga Besar, dan Sahabat – sahabatku yang telah mendukung aku selama ini

Terimakasih atas doa dan dukungannya selama ini
Terimakasih atas kasih sayangnya selama ini
Terimakasih untuk semua pengorbanan yang telah dilakukan selama ini, yang tidak bisa dibalas satu persatu

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Kadar Serum TSH, T₃ dan T₄ Dengan Tipe Histopatologi Neoplasma Tiroid Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek”. Selawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
2. dr. Rizki Hanriko, S. Ked., Sp. PA. selaku Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. dr. M. Yusran, S. Ked., M. Sc, Sp. M. selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini;
4. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA. selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, serta memberikan masukan, kritik dan saran dalam proses penyusunan skripsi ini;
5. Seluruh Dosen Pengajar, Staff dan Karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses

perkuliahan serta dalam proses penyusunan skripsi ini;

6. Dokter dan Karyawan Rumah Sakit Daerah Dr. H. Abdul Moeloek yang telah membantu dalam proses penelitian dan penyelesaian dalam skripsi ini;
7. Terimakasih kepada kedua orang tua tercinta, untuk Bapak dr. Wiranto Basuki, Sp.PK, Mimi Dra Siti Nurjanah, M.M. terima kasih atas doa, cinta, ridha dan kasih sayang serta dukungan dan motivasi yang bapak dan mimi berikan kepada Yaya sampai detik ini yang sangat berarti dalam proses penyusunan skripsi ini. Terimakasih atas kepercayaan yang sudah diberikan sehingga Yaya bisa menyelesaikan skripsi ini;
8. Terimakasih kepada kakak pertamaku Mas dr. Hardha Pandu Winata, Sp B yang sudah menjadi tempat berkonsultasi dikala kebingungan selama di FK dan kakak keduku Mbak Psiari Kusuma Wardhani yang selalu menjadi tempat berkeluh kesah, terimakasih atas dukungan dan doa yang selalu diberikan kepada Yaya;
9. Segenap keluarga besar penulis yang memberikan doa dan dukungan kepada penulis;
10. Paisal Fadhillah yang selalu menemaniku sejak semester 1 hingga akhir masa preklinik. Sobat Cantikku yaitu Haliza, Nanda, Karen, Sista, Sherly dan Avisia yang selama 3,5 tahun di FK selalu menemani dan menjadi penyemangat dan penghibur dikala sedih.
11. Presidium yaitu Nabil, Naya, Sultan dan Amari serta BPH BEM FK Unila Kabinet Mozaik Asa yang menjadi tempat Helsa belajar dan berkembang baik tentang organisasi dan juga pelajaran hidup lainnya yang tidak akan di dapatkan selama perkuliahan. Terimakasih guys atas pengalamannya!;
12. Terimakasih untuk Rumpi No Secret, Andong, Tece, Anri, Berlinda, Chika, Deffan, Hanie, Mulia, Tusyifa, Nida, Revina, Sera dan Fira serta Jeje dan Bile yang sudah memberikan semangat dan dukungan sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini;
13. Teman seperbimbingan skripsi, Naufal Aswan, Zalfa dan Nadhira yang selalu menyemangati dan membantu dalam penyusunan skripsi serta mengajak bertemu dosen pembimbing bersama-sama;

14. Terimakasih untuk teman-teman L19AMENTUM L19AND Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2019 yang telah menjadi teman seperjuangan selama ini;
15. Terima kasih kepada diriku sendiri Helsa Apty Tamara yang sudah berjuang sampai di titik ini tanpa memilih berhenti sejak hari pertama.

Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan. Peneliti berharap agar skripsi ini dapat dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandar Lampung, Januari 2023

Penulis

Helsa Apty Tamara

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LEVELS OF TSH, T₃ AND T₄ WITH HISTOPATHOLOGICAL TYPE OF THYROID NEOPLASM AT GENERAL HOSPITAL Dr. H. ABDUL MOELOEK

By

HELSA APTY TAMARA

Background: Thyroid neoplasms are abnormal growths originating from the thyroid gland, which can be benign or malignant neoplasms. Thyroid neoplasms that are often found are generally benign. TSH is the primary factor controlling thyroid cell growth and thyroid hormone synthesis and secretion. TSH secretion is stimulated by low levels of T₃ and T₄. T₃ and T₄ circulating in the plasma are mostly bound to protein, and a small part is in free form, namely Free Triiodothyronine (FT₃) and Free Thyroxine (FT₄).

Method: This research was an analytic observational study with a cross-sectional approach. The research was conducted at Dr. H Abdul Moeloek Hospital. The data studied was the relationship between serum levels of TSH, T₃, and T₄ with the histopathological type of thyroid neoplasm taken from medical records. Thyroid neoplasms were grouped into follicular adenomas, papillary carcinomas, follicular carcinomas, and other neoplasms. Meanwhile, serum levels of TSH, T₃, and T₄ were grouped into low and high. Furthermore, the data were analyzed using the Chi-square test.

Result: The results of the study from 86 respondents were dominated by women as many as 69 respondents (80.2%), which were dominated by the histopathological type of follicular adenoma as many as 32 cases (37.2%) and serum TSH, T₃, and T₄ levels were low respectively as many as 58 cases (67.4%), 54 cases (32%) and 59 cases (68.6%). There was a relationship between serum TSH and T₃ levels and the histopathological type of thyroid neoplasm ($p=0.022$ and $p=0.008$) and there was no relationship between serum T₄ levels and the histopathological type of thyroid neoplasm at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital ($p=0.054$).

Conclusion: There was a relationship between TSH and T₃ serum levels and the histopathological type of thyroid neoplasms and there was no relationship between T₄ serum levels and the histopathological type of thyroid neoplasms at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital.

Keywords: Thyroid neoplasm, serum levels of TSH, T₃, and T₄, histopathological features

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR SERUM TSH, T₃ DAN T₄ DENGAN TIPE HISTOPATOLOGI NEOPLASMA TIROID DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK

Oleh

HELSA APTY TAMARA

Latar Belakang: Neoplasma tiroid ialah pertumbuhan abnormal yang berasal dari kelenjar tiroid, dapat berupa neoplasma jinak ataupun neoplasma ganas. Neoplasma tiroid yang sering ditemukan umumnya merupakan jinak. TSH merupakan faktor primer yang mengendalikan pertumbuhan sel tiroid dan sintesis serta sekresi hormon tiroid. Sekresi TSH dirangsang oleh kadar T₃ dan T₄ yang rendah. T₃ dan T₄ yang bersirkulasi dalam plasma yang sebagian besar diikat dengan protein, dan sebagian kecil dalam bentuk bebas yaitu *Free Triiodotironine* (FT₃) dan *Free Thyroxine* (FT₄).

Metode: Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Data yang diteliti adalah hubungan antara kadar serum TSH, T₃ dan T₄ dengan tipe histopatologi neoplasma tiroid yang diambil dari rekam medik. Neoplasma tiroid dikelompokkan menjadi adenoma folikuler, karsinoma papilari, karsinoma folikuler, dan neoplasma lainnya. Sedangkan kadar serum TSH, T₃ dan T₄ dikelompokkan menjadi rendah dan tinggi. Selanjutnya data dianalisis menggunakan uji *Chi-square*.

Hasil: Hasil penelitian dari 86 responden didominasi oleh perempuan sebanyak 69 responden (80,2 %) yang didominasi oleh tipe histopatologi adenoma folikuler sebanyak 32 kasus (37,2%) dan kadar serum TSH, T₃ dan T₄ dalam kadar yang rendah masing-masing sebanyak 58 kasus (67,4 %), 54 kasus (32 %) dan 59 kasus (68,6%). Terdapat hubungan antara kadar serum TSH dan T₃ dengan tipe histopatologi neoplasma tiroid ($p= 0,022$ dan $p= 0,008$) serta tidak terdapat hubungan antara kadar serum T₄ dengan tipe histopatologi neoplasma tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek ($p=0,054$).

Simpulan: Terdapat hubungan antara kadar serum TSH dan T₃ dengan tipe histopatologi neoplasma tiroid serta tidak terdapat hubungan antara kadar serum T₄ dengan tipe histopatologi neoplasma tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Kata Kunci: Neoplasma tiroid, kadar serum TSH, T₃ dan T₄, gambaran histopatologi

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bagi Peneliti.....	4
1.4.2 Bagi Masyarakat	4
1.4.3 Bagi Institusi.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi Kelenjar Tiroid	5
2.2 Histologi Kelenjar Tiroid	6
2.3 Fisiologi Kelenjar Tiroid	7
2.4 Neoplasma Tiroid.....	8
2.4.1 Definisi Neoplasma Tiroid	8
2.4.2 Epidemiologi Neoplasma Tiroid	9
2.4.3 Etiologi dan Faktor Risiko Neoplasma Tiroid	10
2.4.4 Patofisiologi Neoplasma Tiroid	11
2.4.5 Gambaran Klinis Neoplasma Tiroid.....	12
2.4.6 Prosedur Diagnostik.....	13
2.4.6.1 Anamnesis.....	13
2.4.6.2 Pemeriksaan Fisik	13
2.4.6.3 Pemeriksaan Laboratorium	14
2.4.6.4 Pemeriksaan Radiologi dan Ultrasonografi (USG).....	15
2.4.7 Tipe Histopatologi Lesi Neoplastik Tiroid.....	16
2.4.7.1 Adenoma Folikuler	16
2.4.7.2 Karsinoma Papilari	17
2.4.7.3 Karsinoma Folikuler	19
2.4.8 Klasifikasi TNM dan Stadium Klinis Neoplasma Tiroid.....	21
2.5 Hubungan Kadar Serum TSH, T ₃ , dan T ₄ Pada Neoplasma Tiroid	23
2.6 Kerangka Teori.....	26

2.7 Kerangka Konsep	27
2.8 Hipotesis	27
2.8.1 Hipotesis Null (Ho)	27
2.8.2 Hipotesis Alternatif (Ha)	27
BAB 3 METODE PENELITIAN	28
3.1 Desain Penelitian	28
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	28
3.2.1 Waktu Penelitian	28
3.2.2 Tempat Penelitian.....	28
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	28
3.3.1 Populasi	28
3.3.2 Sampel	29
3.4 Kriteria Penelitian.....	29
3.4.1 Kriteria Inklusi	29
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	29
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian	29
3.5.1 Variabel Bebas (<i>Independent Variable</i>)	29
3.5.2 Variabel Terikat (<i>Dependent Variable</i>).....	29
3.6 Definisi Operasional.....	30
3.7 Instrumen dan Prosedur Penelitian.....	31
3.7.1 Instrumen Penelitian.....	31
3.7.2 Prosedur Penelitian.....	31
3.8 Alur Penelitian.....	32
3.9 Pengolahan dan Analisis Data	33
3.9.1 Pengolahan Data.....	33
3.9.2 Analisis Data	33
3.10 Etika Penelitian.....	34
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Hasil Penelitian.....	35
4.1.1 Analisis Univariat	35
4.1.2 Analisis Bivariat	36
4.1.2.1 Hubungan Kadar Serum TSH, T ₃ dan T ₄ Dengan Tipe Histopatologi (Adenoma Folikuler, Karsinoma Papilari, Karsinoma Folikuler dan Neoplasma Lainnya)	36
4.1.2.2 Hubungan Kadar Serum TSH Dengan Tipe Histopatologi (Jinak dan Ganas)	37
4.1.2.3. Hubungan Kadar Serum T ₃ Dan T ₄ Dengan Tipe Histopatologi (Jinak dan Ganas)	38
4.2 Pembahasan	39
4.2.1 Analisis Univariat.....	39
4.2.2 Analisis Bivariat.....	42
4.3 Keterbatasan Penelitian	44

BAB 545 KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1 Kesimpulan.....	45
5.2 Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA	47

DAFTAR TABEL

1. Klasifikasi TNM menurut AJCC tahun 2018.....	21
2. Pengelompokkan Stadium Klinis.....	23
3. Definisi operasional	30
4. Karakteristik responden	35
5. Hubungan kadar serum TSH, T ₃ dan T ₄ dengan tipe histopatologi (adenoma folikuler, karsinoma papilari, karsinoma folikuler dan neoplasma lainnya).....	36
6. Hubungan Kadar Serum TSH Dengan Tipe Histopatologi (Jinak dan Ganas) ..	37
7. Hubungan Kadar Serum T ₃ Dan T ₄ Dengan Tipe Histopatologi (Jinak dan Ganas).....	38

DAFTAR GAMBAR

1. Kelenjar tiroid	5
2. Histologi kelenjar tiroid	7
3. Sel parafolikular tiroid	7
4. Adenoma Folikel	17
5. Makroskopik karsinoma papilari tiroid.....	18
6. Karsinoma papilari tiroid	19
7. Makroskopik karsinoma folikular tiroid	20
8. Mikroskopik karsinoma folikular tiroid.....	21
9. Kerangka Teori.....	26
10. Kerangka Konsep.....	27
11. Alur Penelitian	32

DAFTAR LAMPIRAN

1. Data Rekam Medik	54
2. Surat Pernyataan Ethical Clearence Penelitian	56
3. Surat Izin Penelitian	57
4. Surat Izin Penelitian RSAM.....	58
5. Pelaksanaan Penelitian	59
6. Dokumentasi Pengambilan Data	60
7. Hasil Penelitian	61

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neoplasma tiroid ialah pertumbuhan abnormal yang berasal dari kelenjar tiroid, dapat berupa neoplasma jinak (adenoma) ataupun neoplasma ganas (karsinoma) seperti tipe papiler, folikular, medular, atau tipe anaplastik. Neoplasma tiroid yang sering ditemukan pada pasien umumnya merupakan jinak. Sebagian besar neoplasma tiroid (90-95%) ialah jinak (non kanker), namun 5% yang bersifat ganas dapat menyebar ke seluruh tubuh secara sporadik dan bisa mengancam nyawa pasien (Singhal dkk., 2014). Kelenjar tiroid termasuk organ tubuh yang kemungkinan kecil dapat berubah menjadi keganasan, terjadi pada 0,85% dan 2,5% dari seluruh kejadian keganasan pada pria dan wanita. Insidensi tertinggi di antara kelainan kelenjar endokrin ditemukan pada keganasan kelenjar tiroid (Subekti, 2014).

Neoplasma tiroid ialah neoplasia endokrin yang sering kali ditemukan. Prevalensi nodul berkisar antara 5-50% bergantung di populasi tertentu serta sensitivitas dari teknik deteksi; prevalensi neoplasma tiroid semakin tinggi sesuai dengan umur, keterpaparan terhadap radiasi pengion serta defisiensi yodium. Di Amerika Serikat prevalensi neoplasma tiroid soliter kurang lebih 4-7 % dari penduduk dewasa, 3-4 kali lebih banyak ditemukan pada wanita dibandingkan pria. Neoplasma akan ditemukan lebih banyak sewaktu operasi, autopsi, dan dari hasil pemeriksaan ultrasonografi yang luput atau tidak terdeteksi secara klinik. Pada autopsi ditemukan di lebih kurang 37% dari populasi, 12% di antaranya dari kelompok yang sebelumnya dianggap neoplasma soliter. Ditemukan kurang dari 5% yang sifatnya ganas. Belum

terdapat data epidemiologi mengenai prevalensi neoplasma tiroid di berbagai daerah di Indonesia yang dikenal memiliki tipologi geografis dan konsumsi iodium yang bervariasi (Masjhur, 2014).

Insiden karsinoma tiroid terus meningkat di seluruh dunia selama tiga dekade terakhir dengan jumlah yang berbeda, yaitu 0,5-10 orang per 100.000 penduduk serta merupakan karsinoma endokrin yang paling umum, diperkirakan terdapat 1,0%-1,5% dari semua karsinoma lainnya yang didiagnosis di Amerika Serikat. Tidak seperti karsinoma lainnya, seperti karsinoma payudara, kolorektal, paru-paru dan prostat yang angka kematiannya telah menurun selama dua dekade terakhir, angka kematian karsinoma tiroid bahkan sedikit meningkat. Peningkatan angka kematian ini terus berlanjut meskipun diagnosis dini dan pengobatan karsinoma tiroid menjadi lebih baik. Peningkatan kasus karsinoma tiroid diyakini karena kombinasi prosedur diagnostik yang lebih sensitif dan peningkatan paparan radiasi dan karsinogen lainnya yang masih belum diketahui dengan jelas (Pellegriti, 2013).

Sebagian besar kasus karsinoma tiroid terjadi pada wanita dan dewasa dengan distribusi antara 2:1. Hanya sekitar 2% dari karsinoma tiroid terjadi pada anak-anak dan remaja. Data terbaru dari *American Cancer Society* tahun 2017 tentang penderita karsinoma tiroid di Amerika Serikat terdapat 56.870 kasus baru dan terdapat 2.010 kematian akibat karsinoma tiroid. Peningkatan kasus karsinoma tiroid ini juga disebabkan penggunaan alat ultrasonografi yang dapat mendeteksi nodul tiroid berukuran kecil (*American Cancer Society*, 2017). Sementara itu, di Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia menemukan bahwa karsinoma tiroid menempati urutan ke 9 dari 10 karsinoma terbanyak dengan angka 4,43% (Oktahermoniza dkk., 2013).

Beberapa penelitian yang sudah dilakukan pada pasien dengan neoplasma tiroid menunjukkan *thyroid stimulating hormone* (TSH), baik yang normal maupun tinggi dapat dikaitkan dengan diagnosis karsinoma tiroid. Pada

penelitian oleh Jonklaas tahun 2008, pasien yang diteliti memiliki kadar TSH yang lebih tinggi pada pasien dengan penyakit ganas (mean= 1,50 mIU/L, CI 1,22-1,78 mIU/L, p=0,0017) dibandingkan pasien dengan penyakit jinak (mean= 1,01 mIU/mL, CI 0,84 –1,18 mIU/L) (Jonklaas J dkk., 2008). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Haymart dkk tahun 2008, ditemukan adanya hubungan yang lebih tingginya kadar serum TSH dengan stadium lanjut karsinoma tiroid (Haymart dkk., 2008). Hasil penelitian ini mengatakan bahwa kadar TSH mungkin berperan penting dalam perkembangan karsinoma tiroid (Boelaert, 2009).

Jonklaas pada tahun 2008 juga menemukan kadar Triiodotironin (T_3) lebih rendah pada pasien karsinoma tiroid (mean= 112,6ng/dl, CI 103,8-121,4 ng/dL, p= 0,015) daripada penderita dengan penyakit jinak (mean= 129,9 ng/dl, CI 112,14-138,4 ng/dL). Kadar tiroksin bebas (*free thyroxine/FT₄*) tidak terdapat perbedaan antara kedua kelompok tersebut (p= 0,78) (Jonklaas dkk., 2008).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan kadar serum TSH, T_3 dan T_4 dengan tipe histopatologi dan stadium neoplasma tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah, “Bagaimana hubungan kadar serum TSH, T_3 dan T_4 dengan tipe histopatologi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek?”.

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui hubungan kadar serum TSH, T₃ dan T₄ dengan tipe histopatologi neoplasma tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Menambah wawasan dan dapat digunakan sebagai media pembelajaran dalam melakukan penelitian serta pengalaman yang bermanfaat dalam menerapkan disiplin ilmu yang telah dipelajari dalam perkuliahan.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat terkait hubungan kadar serum TSH, T₃ dan T₄ dengan tipe histopatologi dan stadium neoplasma tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek serta dapat menjadi pencegahan di kemudian hari.

1.4.3 Bagi Institusi

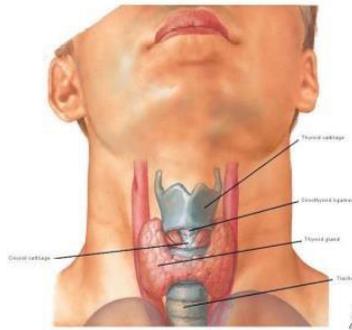
Hasil penelitian ini diharapkan bisa dijadikan sebagai kontribusi bagi kemajuan ilmu pengetahuan khususnya di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan dapat dijadikan bahan referensi bagi penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Kelenjar Tiroid

Kelenjar tiroid adalah kelenjar endokrin terbesar dalam tubuh manusia. Berbentuk kupu-kupu, letaknya di bagian bawah leher di depan trakea. Kelenjar ini juga mempunyai banyak vaskularisasi dan dikelilingi oleh kapsula yang berasal dari lamina pretrakeal fascia profunda. Kapsula menghubungkan kelenjar tiroid ke laring dan trakea. Kelenjar tiroid terdiri dari dua lobus lateral yang dihubungkan oleh suatu jembatan jaringan isthmus tiroid tipis di bawah kartilago krikoid, dan terkadang lobus piramidalis muncul dari isthmus di depan laring (Barrett dan Ganong, 2012).



Gambar 1. Kelenjar tiroid (Netter, 2014)

Letak kelenjar tiroid di leher depan adalah sepanjang vertebra servikalis ke-5 sampai dengan torakalis ke-1, terdiri dari lobus kiri dan kanan yang dihubungkan oleh isthmus. Setiap lobus berbentuk seperti buah pir yang bagian apeksnya berada di atas linea oblique lamina kartilago thyroidea, dengan batas inferior terletak di bawah cincin trakea ke-5 atau ke-6. Pada kelenjar tiroid normal mempunyai berat 10-20 gram dengan lebar ± 3 cm dan panjang ± 5 cm (Barrett dan Ganong, 2012).

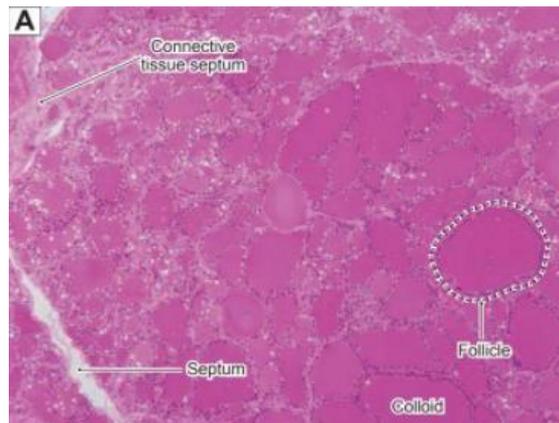
Vaskularisasi kelenjar tiroid berasal dari arteri tiroidea superior dan inferior. Arteri tiroidea superior berjalan ke bagian atas dari lobus setiap kelenjar, menembus lapisan pretrakea fasial servikal yang profunda dan membelah menjadi cabang anterior dan posterior. Selain itu juga terdapat tiga pasang vena tiroid yang mengalirkan darah dari pleksus vena yang terletak di permukaan anterior kelenjar tiroid. Vena tiroid superior mengalirkan darah dari bagian superior kelenjar tiroid, vena tiroid media dari lobus media, dan vena tiroid inferior dari kelenjar tiroid bagian inferior (Moore, Dalley, Agur, D'Antoni, 2014).

2.2 Histologi Kelenjar Tiroid

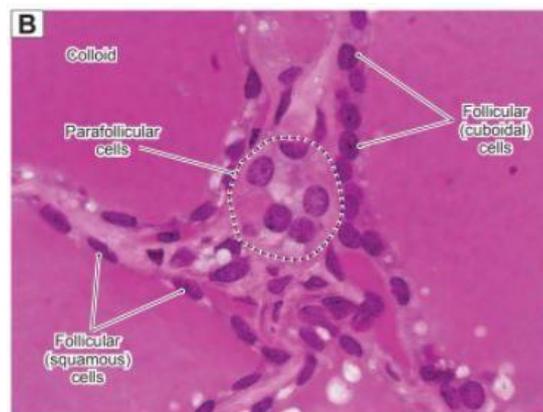
Secara histologi, terdapat 20-30 juta *microscopic sphere* atau disebut dengan folikel tiroid yang menyusun kelenjar tiroid. Setiap folikel tersebut dilapisi epitel kubus selapis yang terdiri dari sel folikel, selain itu epitel folikel juga dapat berupa epitel gepeng selapis atau kolumnar rendah, bergantung dengan aktivitas dari kelenjar tiroid. Bila kelenjar tiroid sedang dalam keadaan inaktif, sel-sel folikel tiroid akan menjadi gepeng dan akan berubah menjadi kolumnar atau kubus apabila sedang dalam keadaan aktif. Pada keadaan hipertiroidisme, sel-sel folikel berubah menjadi kolumnar dan sitoplasmanya terdiri dari vakuola yang mengandung koloid (Mescher, 2017).

Epitel folikuler memiliki 2 tipe sel, yaitu folikuler dan parafolikuler. Sel folikuler (*principal cell*) berperan dalam produksi hormon tiroksin (T_3) dan triiodotironin (T_4). Pada pewarnaan dengan Hematoksilin dan Eosin, ditemukan sitoplasma yang basofilik dan nukleus yang berbentuk oval dan berisi satu atau lebih nukleolus. Sel parafolikuler (*C cell*) berada di perifer dari epitel folikuler dan berada di antara lamina basalis folikel. Sel ini berfungsi untuk mensekresi kalsitonin, hormon yang mengatur regulasi metabolisme kalsium. Sel ini juga tampak berwarna pusat dan disebut sel

soliter, atau kelompok kecil (Ross, et al., 2010).



Gambar 2. Histologi kelenjar tiroid. Folikel tiroid dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin (Dongmei, 2011).



Gambar 3. Sel parafolikular tiroid dengan pewarnaan HE (Dongmei, 2011).

2.3 Fisiologi Kelenjar Tiroid

Sekresi hormon tiroid dikendalikan oleh *thyroid stimulating hormone* (TSH) yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis. Sedangkan kelenjar tiroid sendiri mensekresikan dua hormon, yaitu Tiroksin (T_4) dan Triiodotironin (T_3). Kekurangan kadar dari kedua hormon tersebut akan menurunkan metabolisme basal hingga 40 – 50% dari normal, sedangkan jika kelebihan hormon ini akan meningkatkan kadar metabolisme basal menjadi 60-100% lebih tinggi dari normal (Hall JE, 2016). Sekitar 90% produk sekretorik yang dikeluarkan oleh kelenjar tiroid adalah dalam bentuk T_4 , namun T_3 memiliki aktivitas empat kali lebih besar. Sebagian besar T_4 yang disekresikan akan diubah menjadi T_3 atau diaktifkan, dengan dilepaskan satu iodida di luar

kelenjar tiroid, terutama di ginjal dan hati. Fungsi kedua hormon ini sama, yang membedakan hanya kecepatan dan intensitas kerja hormon tersebut (Sherwood, 2013).

Sebagian besar T₃ dan T₄ terikat secara reversible dengan protein plasma dalam sirkulasi darah seperti Thyroxine-binding-globulin (TBG) untuk diangkut ke jaringan perifer, sedangkan sebagian lagi beredar bebas tanpa terikat dengan protein sebagai *Free Tetraiodotironine* (FT₄) dan *Free Triiodotironine* (FT₃). T₃ dan T₄ yang tidak terikat atau bebas berinteraksi dengan reseptor intrasel dan menyebabkan peningkatan metabolisme karbohidrat dan lemak serta merangsang sintesis protein pada beragam tipe sel. Saat ini pengukuran kadar hormon bebas sudah menjadi bagian dari pemeriksaan yang terinci terhadap tiroid. Pengukuran FT₃ atau FT₄ sulit dilakukan karena jumlah keduanya sangat sedikit yaitu 0,04 % dari T₄ dan 0,4 % dari T₃ (Kumar, 2015).

Kelenjar tiroid berfungsi untuk mempertahankan metabolisme jaringan pada titik yang optimal. Hormon tiroid juga merangsang penggunaan oksigen pada sel tubuh, membantu pengaturan metabolisme lemak dan hidrat arang, serta diperlukan untuk pertumbuhan serta maturasi normal. Apabila tidak terdapat kelenjar tiroid, maka manusia akan kesulitan untuk bertahan pada cuaca dingin, akan timbul kelainan mental dan fisik serta pada anak-anak akan terjadi retardasi mental dan dwarfisme. Sebaliknya, jika sekresi tiroid berlebihan akan menimbulkan penyusutan tubuh, tremor, takikardi, dan produksi panas yang berlebihan (Barrett dan Ganong, 2012).

2.4 Neoplasma Tiroid

2.4.1 Definisi Neoplasma Tiroid

Neoplasma tiroid merupakan pertumbuhan abnormal dari kelenjar tiroid, dimana dapat berupa neoplasma jinak (adenoma) ataupun ganas (karsinoma) seperti tipe papilari, folikuler, medulari, atau tipe

anaplastik (Singhal dkk., 2014).

World Health Organization (WHO) pada tahun 2017 mengklasifikasikan tumor berdasarkan standar internasional diagnosis secara histopatologi dan dasar penting dari praktik klinis untuk penyakit neoplastik untuk semua sistem organ. Neoplasma tiroid dibagi menjadi dua kelompok besar yaitu neoplasma jinak dan neoplasma ganas (karsinoma). Neoplasma tiroid juga mempunyai banyak spektrum histopatologi, dari yang berdiferensiasi baik seperti karsinoma papiler dan karsinoma folikuler, karsinoma yang berdiferensiasi buruk sampai karsinoma yang tidak berdiferensiasi (*undifferentiated/anaplastic*) (Lloyd dkk., 2017).

2.4.2 Epidemiologi Neoplasma Tiroid

Angka kejadian karsinoma tiroid menurut data *American Cancer Society* diperkirakan mencapai 44.670 kasus baru pada tahun 2010 dan data terbaru pada tahun 2014 terdapat 62.980 kasus baru di Amerika Serikat dengan 1.890 kasus kematian yang diakibatkan karsinoma tiroid. Kejadian karsinoma tiroid pada laki-laki dan perempuan yaitu 1:3, dengan kata lain lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki (Parura, Pontoh, dan Merung, 2016).

Berdasarkan data dari Rumah Sakit Kanker Dharmais selama empat tahun terakhir terhitung 2010-2013 di Indonesia, kejadian karsinoma tiroid menempati urutan keempat dari karsinoma yang sering ditemukan pada perempuan dengan jumlah kasus baru 85 pasien di tahun 2010, 99 pasien di tahun 2011, 117 pasien di tahun 2012, dan 147 pasien di tahun 2013. Sedangkan berdasarkan perkiraan jumlah kematian akibat karsinoma tiroid di RS Kanker Dharmais cenderung mengalami peningkatan di tahun 2012 yaitu, 12 kasus kematian dari 7 kasus kematian di tahun 2010 (Kemenkes RI, 2015). Di Provinsi

Lampung, berdasarkan data penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung terdapat pasien karsinoma tiroid sebanyak 68 pasien pada periode 2013-2015. Paling banyak ditemukan pada perempuan dengan 55 pasien dan jumlah usia terbanyak yang terkena karsinoma tiroid adalah 31-40 tahun yaitu 24 penderita (Kusuma, 2017).

Kejadian karsinoma tiroid berdasarkan tempat tinggal ditemukan 102 kasus, dimana 32 kasus bertempat tinggal di daerah berisiko defisiensi yodium dan 70 kasus bertempat tinggal di daerah yang tidak berisiko defisiensi yodium (Putri, Khambiri, dan Rusjdi, 2017).

2.4.3 Etiologi dan Faktor Risiko Neoplasma Tiroid

Riwayat keluarga gangguan tiroid harus selalu diselidiki. Langka tapi penting sindrom tiroid familial termasuk karsinoma tiroid medulari berasal dari tumor sel C penghasil kalsitonin, dan karsinoma tiroid nonmeduler familial, yang berasal dari sel folikel. Riwayat karsinoma tiroid papilari pada orang tua atau saudara kandung meningkatkan risiko pasien tiga sampai enam kali lipat (American Cancer Society, 2017).

Etiologi yang berperan khususnya untuk *well differentiated carcinoma* (papilar dan folikular) adalah radiasi dan goiter endemis sedangkan untuk jenis medulari adalah faktor genetik. Belum diketahui dengan jelas suatu karsinogen yang dapat menimbulkan karsinoma anaplastik dan medulari. Diperkirakan karsinoma tiroid anaplastik berasal dari perubahan karsinoma tiroid *well differentiated* dengan kemungkinan jenis folikular dua kali lebih besar. Sedangkan untuk limfoma pada tiroid diperkirakan karena perubahan degenerasi ganas dari tiroiditis Hashimoto (American Cancer Society, 2017).

Faktor risiko dari karsinoma tiroid antara lain pengaruh usia dan jenis kelamin, risiko pada usia dibawah 20 tahun dan diatas 50 tahun. Selain itu juga pengaruh terdapat riwayat radiasi di leher dan kepala dan kecepatan dari pertumbuhan tumor. Riwayat gangguan mekanik di leher dan riwayat penyakit serupa dalam keluarga juga dapat menjadi faktor risiko dari karsinoma tiroid (American Cancer Society, 2017).

Peneliti menemukan pada kelenjar tiroid normal, neoplasma jinak dan ganas tiroid terdapat reseptor estrogen dalam jumlah yang bermacam-macam. Pada jaringan karsinoma papilari tiroid kandungan reseptor estrogen dan reseptor progesteron tertinggi, maka disimpulkan bahwa reseptor estrogen dan progesteron merupakan faktor penting yang mempengaruhi insidensi karsinoma tiroid pada wanita. Pada kehamilan terjadi peningkatan iodida, terutama pada bagian yang asupan iodin rendah, dapat menyebabkan penurunan T₄, kenaikan TSH dan pembesaran tiroid. hCG yang mencapai puncak saat mendekati trimester pertama akhir, mempunyai aktivitas agonis TSH yang lemah dan dapat menyebabkan pembesaran tiroid (Desen, 2011).

2.4.4 Patofisiologi Neoplasma Tiroid

Kanker tiroid mengalami progresi berdasarkan suatu model progresi tumor. Kanker tiroid mulai berlangsung di dalam sel folikular glandula tiroid. Kanker yang berasal dari sel-sel folikular umumnya berupa *Differentiated Thyroid Carcinoma* (DTC). Sekitar 85% pasien dengan karsinoma tiroid datang dengan DTC, dan memiliki prognosis yang sangat baik (Janovsky CC dkk., 2016). Selanjutnya, sekitar 79 – 90% DTC merupakan suatu *Papillary Thyroid Carcinoma* (PTC) (Jameson JL, 2017). Meskipun DTC ini biasanya tidak agresif, DTC dapat juga bermutasi menjadi varian yang lebih

agresif (Janovsky dkk., 2016).

Karsinoma tiroid papiler cenderung bersifat multifokal dan menginvasi secara lokal di dalam glandula tiroid serta melalui kapsul tiroid dan masuk ke struktur yang berada di sekeliling leher. Karena pertumbuhan karsinoma ini secara relatif rendah, beban metastasis pulmoner akan terakumulasi, kadang-kadang dapat ditemukan beberapa gejala khas (Jameson, 2017).

Sekitar 10% - 15% tumor akan bermutasi menjadi varian karsinoma tiroid yang lebih progresif (Shah, 2015). Ketika stimulus yang menginisiasi kanker tetap berlanjut, tumor dapat bermutasi menjadi karsinoma yang kurang terdiferensiasi (*poorly differentiated carcinomas*).

Sekitar 10% dari kanker tiroid datang dengan gambaran tersebut, dan mereka akan memiliki prognosis yang lebih buruk. Karsinoma tiroid tersebut mungkin datang dengan karakteristik biologis yang memerlukan intervensi bedah yang lebih agresif dan terapi adjuvan (Janovsky dkk., 2016).

2.4.5 Gambaran Klinis Neoplasma Tiroid

Gambaran klinik neoplasma tiroid berdasarkan morfologinya dibagi menjadi neoplasma multipel dan soliter. Gambaran klinik berupa neoplasma multipel diindikasikan sebagai neoplasma ganas sedangkan 20% kasus neoplasma soliter merupakan neoplasma ganas (Masjhur, 2014).

Seiring dengan nodul tiroid, gejala karsinoma tiroid antara lain termasuk pembengkakan tanpa rasa sakit di bagian depan leher, kesulitan menelan, kesulitan bernapas, suara serak, atau perubahan suara, Gambaran klinis karsinoma tiroid sangat dipengaruhi oleh

tanda dan gejala lokal, regional dan metastasis jauh. Sebagian besar keganasan pada kelenjar tiroid tidak memberikan gejala yang berat, kecuali keganasan jenis anaplastik yang sangat cepat membesar bahkan dalam hitungan minggu dan diikuti dengan rasa sakit terutama pada pasien berusia lanjut (MedlinePlus, 2014).

2.4.6 Prosedur Diagnosis

2.4.6.1 Anamnesis

Pada anamnesis faktor umur dapat menjadi salah satu penilaian yang spesifik dalam mengerucutkan kasus neoplasma tiroid. Pada usia kurang dari 20 tahun, sekitar 20-50% pasien dengan karsinoma tiroid menunjukkan neoplasma tiroid yang solid. Selain itu dapat ditanyakan riwayat radiasi pada daerah leher, riwayat karsinoma pada keluarga, dan penyakit tiroid sebelumnya (Smith dkk., 2016).

Pada anamnesis, kecurigaan adanya proses keganasan pada pasien dengan neoplasma tiroid, bila ditemukan adanya riwayat radiasi, pertumbuhan nodul yang cepat, suara serak, adanya obstruksi jalan napas, riwayat keluarga dengan *Multiple Endocrine Neoplasia* (MEN), nodul tetap membesar dengan terapi tiroksin, dan terjadi pada usia <20 tahun atau >50 tahun (Wartofsky, 2016).

2.4.6.2 Pemeriksaan Fisik

Riwayat komprehensif dengan fokus pada faktor risiko yang memprediksi harus menjadi bagian dari evaluasi awal pasien dengan neoplasma tiroid (Haugen BR dkk., 2015). Gejala hipotiroidisme atau hipertiroidisme harus dinilai. Pasien harus ditanyakan tentang gejala lokal tekanan seperti kesulitan menelan atau pernapasan, batuk, dan perubahan suara (Gharib dkk., 2016).

Pemeriksaan fisik pada neoplasma tiroid berfokus pada kelenjar tiroid dengan menilai volume dan konsistensi dan nodular seperti ukuran, jumlah, lokasi, dan konsistensi. Neoplasma tiroid yang lebih kecil, biasanya < 1 cm dan yang terletak di posterior atau substernal akan sulit untuk dipalpasi. Limfa serviks node harus dinilai. Pemeriksaan tanda-tanda hipo atau hipertiroidisme harus dilakukan (Singh dkk., 2012).

Pada umumnya neoplasma dapat dilihat dan dipalpasi dengan mudah. Tanda khas pada neoplasma tiroid adalah neoplasma ikut bergerak pada saat menelan. Namun pada stadium lanjut yang telah berinvansi ke jaringan sekitar, neoplasma menjadi terfiksasi dan sering kali tidak lagi dapat bergerak sewaktu menelan. Hal ini dapat menjadi indikator bahwa neoplasma sudah tidak dapat diangkat. Jarang ditemukan neoplasma tiroid kistik yang ganas, tetapi jika diameternya sudah lebih dari 4 cm kemungkinan besar ganas (Pasaribu, 2006).

2.4.6.3 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan TSH harus menjadi bagian dari pemeriksaan awal pada setiap pasien dengan neoplasma tiroid dan digunakan sebagai panduan untuk manajemen lebih lanjut. Kadar TSH yang normal atau tinggi dapat meningkatkan kemungkinan potensi ganas dari neoplasma, sedangkan TSH yang rendah merupakan indikator jinak dalam banyak kasus. Neoplasma tiroid yang hiperfungsi hampir selalu jinak dan umumnya tidak memerlukan pemeriksaan sitologi lebih lanjut (Gharib dkk., 2010).

Penelitian terkini telah menyelidiki hubungan antara konsentrasi serum TSH dan karsinoma tiroid. TSH ditemukan sebagai prediktor independen keganasan pada neoplasma tiroid. Risiko keganasan meningkat secara paralel dengan TSH serum, bahkan dalam kisaran normal, dan kadar TSH yang lebih tinggi ditemukan terkait dengan karsinoma tiroid stadium lanjut (Haymart dkk., 2009).

Dapat dilakukan juga pemeriksaan tiroglobulin, suatu glikoprotein yang diproduksi oleh sel normal tiroid atau karsinoma tiroid berdiferensiasi baik, tetapi pemeriksaan tiroglobulin tidak direkomendasikan pada awal tatalaksana karena tidak bisa memberikan gambaran suatu tumor ganas atau jinak, kecuali pada kasus kadar tiroglobulin yang terlalu tinggi seperti pada kasus karsinoma tiroid yang sudah bermetastasis. Pemeriksaan tiroglobulin direkomendasikan untuk evaluasi pasca tindakan tiroidektomi total dengan *adjuvant radioactive iodine* (RAI), dalam kondisi ini diharapkan sisa tumor dan tiroid normal sudah tidak ada, sehingga pada pemeriksaan tiroglobulin yang hasilnya positif atau meningkat menunjukkan suatu pertumbuhan baru (Cabanillas dkk., 2016; Shah dkk., 2012).

2.4.6.4 Pemeriksaan Radiologi dan Ultrasonografi (USG)

Pemeriksaan radiologi dilakukan untuk mencari metastasis. Dilakukan foto paru anteroposterior, foto polos jaringan lunak leher antero-posterior dan lateral dengan posisi leher hiperekstensi bila tumornya besar, esofagogram bila secara klinis terdapat tanda-tanda adanya infiltrasi ke esofagus, dan bone scan bila ada tanda-tanda metastasis ke tulang (Cabanillas dkk., 2016).

Karsinoma tiroid berdiferensiasi baik, khususnya tipe papiler, memiliki angka penyebaran regional ke kelenjar getah bening leher sebesar 20-50% walaupun ukuran primer tumor kecil dan intraitiroid. Frekuensi mikro-metastasis kurang dari <2 mm sebesar 9-%, sehingga diperlukan pemeriksaan USG untuk menilai tumor primer dan penyebaran KGB yang bersifat kecil (Pathak dkk., 2016).

Di samping itu USG dapat dipakai untuk membedakan nodul yang padat dan kistik, serta dapat dimanfaatkan untuk panduan dalam tindakan biopsi aspirasi jarum halus (BAJAH). Evaluasi USG untuk tiroid dapat dibagi menjadi nodul kecurigaan tinggi, kecurigaan sedang, kecurigaan rendah, kecurigaan sangat rendah, dan jinak (PERKENI, 2018).

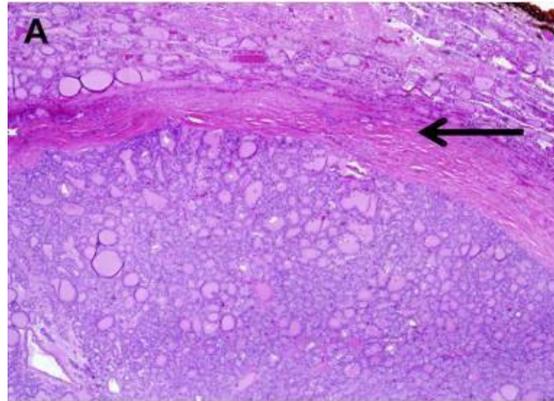
2.4.7 Tipe Histopatologi Lesi Neoplastik Tiroid

Tipe yang paling sering ditemui dari neoplasma tiroid adalah neoplasma turunan sel folikuler. Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) tahun 2017, neoplasma folikuler dapat terbagi menjadi beberapa jenis, yaitu neoplasma folikuler jinak (adenoma folikuler, tumor trabecular hyalinisasi) dan karsinoma tiroid (karsinoma papilar, karsinoma folikular, karsinoma medulari, dan karsinoma anaplastik).

2.4.7.1 Adenoma Folikuler

Salah satu jenis neoplasma jinak, berkapasul fibrosa, dan non invasif yang menunjukkan sel folikuler tiroid tanpa gambaran nukleus dari karsinoma tiroid papilar. Diagnosis

banding utama adalah nodul hiperplastik pada hyperplasia nodular, namun tidak diperlukan apabila tidak dilakukan analisis molekuler lebih lanjut. Biasanya nonfungsional, kurang umum, kelenjar tiroid tetap dapat mensekresikan hormon tiroid (Lam Alfred King, 2017).



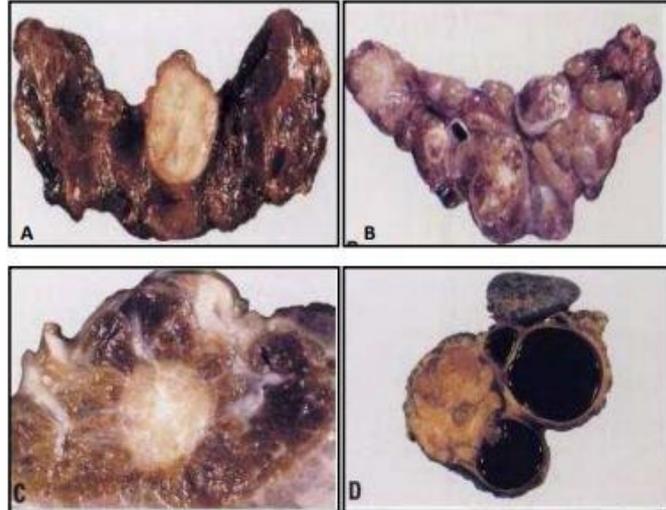
Gambar 4. Adenoma Folikel. Tampak proliferasi mikrofolikel yang dikelilingi sepenuhnya oleh kapsul fibrosa (panah) (Aarti M dkk., 2014).

2.4.7.2 Karsinoma Papilari

Merupakan karsinoma tiroid yang paling sering ditemukan (80% kasus). Faktor risiko utama dari karsinoma papilar adalah riwayat paparan radiasi pengion saat anak-anak. Sering menyebar ke servikal (leher) kelenjar getah bening, namun prognosisnya sangat baik (10 tahun dengan angka kelangsungan hidup hingga 95%) (Husain, 2011).

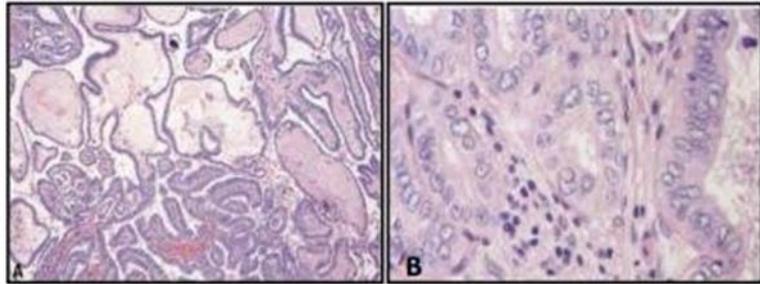
Faktor yang memengaruhi prognosis baik adalah usia dibawah 40 tahun, perempuan, dan jenis histologik dominan papiliferum (Kurnia, 2007). Karsinoma papilari juga memiliki gambaran makroskopis yang bervariasi, kebanyakan berupa massa padat berwarna abu-abu keputihan dengan batas tidak teratur. Beberapa ditemukan dengan klasifikasi dan terkadang dapat menunjukkan pembentukan tulang. Ukuran tumor mulai dari yang berukuran kecil

(<1mm) hingga beberapa sentimeter dan sering multisentrik (Kumar dkk., 2015).



Gambar 5. Makroskopik karsinoma papilari tiroid. A. Tumor berkapsul yang timbul di isthmus. B. Tumor ditemukan pada bagian atas lobus tiroid kanan pada multinodular goiter. C. Tampak massa tumor berbentuk bulat. D. Massa tumor dengan kista multipel dan perdarahan (Rosai J, 2011).

Gambaran mikroskopik yang khas pada karsinoma papilari yaitu ukuran inti yang membesar, oval, memanjang dan saling tumpang tindih dengan gambaran clearing atau ground glass appearance atau *Orphan-Annie Eye* atau dengan kontur inti yang tidak beraturan termasuk adanya groove dan nuclear pseudoinclusion (Kato H, dkk., 2015). Sedangkan, gambaran papilari umumnya menunjukkan gambaran yang bercabang-cabang. Papil dilapisi epitel dengan sitoplasma pusat atau eosinofilik (Desen W, 2011). Di tengahnya papil mengandung jaringan fibrovascular yang dilapisi oleh satu atau beberapa sel dengan nuklei oval yang padat (LivOLSI VA, 2011).



Gambar 6. Karsinoma papilari tiroid. A. Tampak struktur papilari dengan *fibrovascular core* dan sebagian dengan stroma edematous. B. Pelapis epitel mengalami dispolarisasi dengan inti *overlapping, grooved, ground glass* dengan *inclusion bodies* (Llyod, 2011).

2.4.7.3 Karsinoma Folikuler

Kasus karsinoma folikuler menempati urutan kedua tersering yang ditemukan pada karsinoma tiroid (10- 15%). Biasanya tumor ini ditemukan pada pasien dengan usia 50-an tahun dengan puncaknya di usia pertengahan. Tumor ini dominan ditemukan pada wanita, dengan perbandingan 3:1. Karsinoma folikular dapat terjadi pada kelenjar tiroid dengan letak normal dan pada jaringan tiroid ektopik, misalnya struma ovarii. Karsinoma folikular merupakan tumor ganas well-differentiated dari sel folikel tiroid yang menunjukkan adanya invasi kapsular maupun invasi vaskular dengan nukleus yang pusat serta *intracytoplasmic inclusion* yang jarang ditemukan.

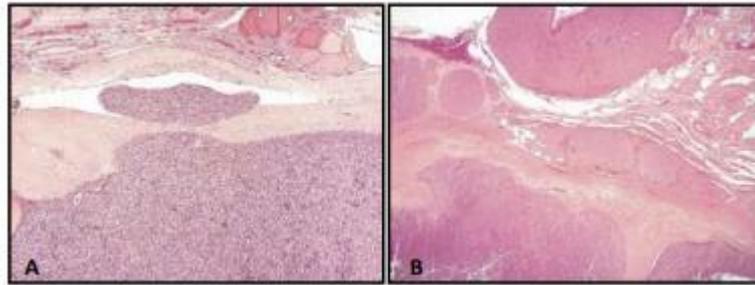
Secara makroskopis, karsinoma folikular berupa tumor solid bulat sampai ovoid berkapsul dengan diameter lebih dari 1cm. Pada potongan melintang, tumor ini memiliki permukaan yang menonjol dan warnanya yang bervariasi mulai dari coklat keabuan hingga coklat. Karsinoma dengan invasi minimal sulit dibedakan dengan adenoma foikular, namun karsinoma folikular cenderung mempunyai kapsul yang tidak teratur dan lebih tebal. Lesi yang lebih besar

kemungkinan dapat menginfiltarsi jauh melebihi kapsul tiroid ke dalam jaringan lunak pada leher.



Gambar 7. Makroskopik karsinoma folikular tiroid (Simoes dkk, 2004).

Secara mikroskopis, sebagian besar karsinoma folikular terdiri dari sel yang relatif sama dan membentuk folikel kecil, serupa dengan tiroid normal. Pada kasus lainnya, ditemukan diferensiasi folikular yang tidak terlalu jelas. Invasi yang meluas ke parenkim tiroid dan sekitarnya menyebabkan diagnosis karsinoma lebih mudah ditegakkan pada beberapa kasus. Namun, pada kasus lain, invasi terbatas pada fokus mikroskopik invasi kapsul dan/atau pembuluh darah sehingga diperlukan pengambilan sampel histologik yang ekstensif sebelum dapat dibedakan dengan adenoma folikular (Kumar dkk., 2015).



Gambar 8. Mikroskopik karsinoma folikular tiroid. A. Tipe invasi minimal, biasanya dikelilingi oleh kapsul fibrous yang tebal, disertai invasi vaskular. B. Tipe invasi luas dengan invasi yang jelas membentuk nodul sel tumor yang multipel, disertai invasi vaskular (Tse, 2009).

2.4.8 Klasifikasi TNM dan Stadium Klinis Neoplasma Tiroid

Menurut *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) klasifikasi TNM untuk karsinoma tiroid sebagai berikut;

Tabel 1. Klasifikasi TNM menurut AJCC tahun 2018

T (Tumor Primer)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak didapat tumor primer
T1	Tumor dengan ukuran terbesar 2 cm atau kurang masih terbatas pada tiroid
T1a	Tumor ≤ 1 cm masih terbatas pada tiroid
T1b	Tumor >1 cm tetapi ≤ 2 cm masih terbatas pada Tiroid
T2	Tumor dengan ukuran 2 - 4 cm, masih terbatas pada tiroid
T3	Tumor dengan ukuran terbesar > 4 cm masih terbatas pada tiroid atau tumor ukuran berapa saja dengan ekstensi terbatas pada otot strap (<i>strap muscles</i>)
T3a	Tumor >4 cm masih terbatas pada tiroid
T3b	

		Tumor ukuran berapa saja dengan ekstensi terbatas pada otot strap (sternohioid, sternotiroid, tirohioid atau omohyoid)
T4		Melibatkan ekstensi ekstratiroid yang jelas.
	T4a	Tumor ukuran berapa saja dan telah berekstensi keluar kapsul tiroid dan menginvasi ke tempat berikut: jaringan lunak subkutan, laring, trakea, esofagus, n. laringeus rekuren
	T4b	Tumor ukuran berapa saja dan telah menginvasi fasia prevertebral, pembuluh mediastinal atau arteri karotis

N (Kelenjar Getah Bening Regional)

Nx		Kelenjar getah bening tidak dapat dinilai
N0		Tidak didapat metastasis ke kelenjar getah bening
	N0a	Pemeriksaan sitologi atau histopatologi menyatakan KGB jinak
	N0b	Pemeriksaan klinis atau radiologi tidak didapat metastasis ke KGB regional
N1		Metastasis ke kelenjar getah bening
	N1a	Metastasis pada kelenjar getah bening servikal level VI atau VII (pretrakeal, paratrakeal, prelaryngeal/delphian, mediastinal superior) unilateral atau bilateral
	N1b	Metastasis pada kelenjar getah bening servikal (Level I, II, III, IV atau V) unilateral, bilateral, atau kontralateral, maupun ke kelenjar getah Retroparingeal

M (Metastasis)

M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Sumber: Amin dkk., 2018.

Tabel 2. Pengelompokan Stadium Klinis

Karsinoma tiroid papilari atau folikular umur <55 tahun			
Stadium I	Tiap T	Tiap N	M0
Stadium II	Tiap T	Tiap N	M1
Karsinoma papilari atau folikular \geq 55 tahun			
Stadium I	T1, T1b, T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4a	Tiap N	M0
Stadium IVA	T4b	Tiap N	M0
Stadium IVB	Tiap T	Tiap N	M1
Karsinoma medulari			
Stadium I	T1a, T1b	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	Tiap N	M0
Stadium IVB	T4b	Tiap N	M0
Stadium IVC	Tiap T	Tiap N	M1
Karsinoma anaplastik/ <i>undifferentiated</i> (semua kasus stadium IV)			
Stadium IVA	T1, T2, T3a	N0	M0
Stadium IVB	T1, T2, T3a	N1	M0
Stadium IVC	Tiap T	Tiap N	M1

Sumber: Amin dkk., 2018.

2.5 Hubungan Kadar Serum TSH, T₃, dan T₄ Pada Neoplasma Tiroid

Terdapat beberapa bukti terkait hubungan antara kadar serum TSH dengan karsinoma tiroid. Neoplasma jinak dan ganas mengekspresikan TSH fungsional pada membran plasma, serta penelitian *in vitro* telah membuktikan bahwa TSH meningkatkan aktivitas dari adenilat siklase yang menyebabkan pertumbuhan sel dan produksi cAMP melalui reseptor ini. Peran serum TSH juga telah dipertimbangkan pada neoplasma tiroid dengan beberapa penelitian yang menunjukkan adanya penurunan tingkat pertumbuhan dan pencegahan pembentukan neoplasma baru pada pasien yang menjalani supresi TSH (Boelaert, 2009).

Terlepas dari temuan tersebut, sejumlah argumen menjelaskan mengenai peran TSH pada perkembangan karsinoma tiroid. Dikatakan bahwa terdapat mutasi pada reseptor TSH pada area fungsional yang terkait sehingga terjadi peningkatan transduksi sinyal yang tidak normal pada karsinoma tiroid. Selain itu juga, pada penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa terdapat faktor pertumbuhan lain seperti *insulin like growth factor-1* (IGF-I) yang terbukti lebih potensial dalam menstimulasi pertumbuhan karsinoma tiroid serta TSH membutuhkan kerja sama dengan IGF-I untuk mengeluarkan efek proliferasinya. Namun kadar mRNA reseptor TSH dengan keagresifan neoplasma memiliki hubungan yang terbalik. Pada karsinoma tiroid ditemukan terjadi pada subjek dengan berbagai konsentrasi TSH termasuk pada lobus kontralateral dari nodul yang ditekan hiperfungsinya. Dan yang terakhir juga ditemukan pada penelitian genom bahwa konsentrasi TSH lebih rendah pada pasien yang membawa salah satu dari dua alel terkait dengan meningkatnya risiko karsinoma papilari tiroid dan karsinoma folikular tiroid (Gudmundsson dkk., 2009). Pada penelitian ini dikatakan bahwa rangsangan dari reseptor TSH yang terjadi melalui peningkatan konsentrasi serum TSH kemungkinan berperan dalam pertumbuhan neoplasma jinak dan ganas (Boelaert, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Boelaert dkk pada 1500 subjek eutiroid dengan pembesaran tiroid dan menjalani sitologi biopsi jarum halus (Sibajah). Tingkat diagnosis keganasan meningkat sejalan dengan kadar serum pada pasien dengan kadar TSH $>0,9$ mIU/l daripada pasien dengan konsentrasi TSH yang lebih rendah (Boelaert dkk., 2006).

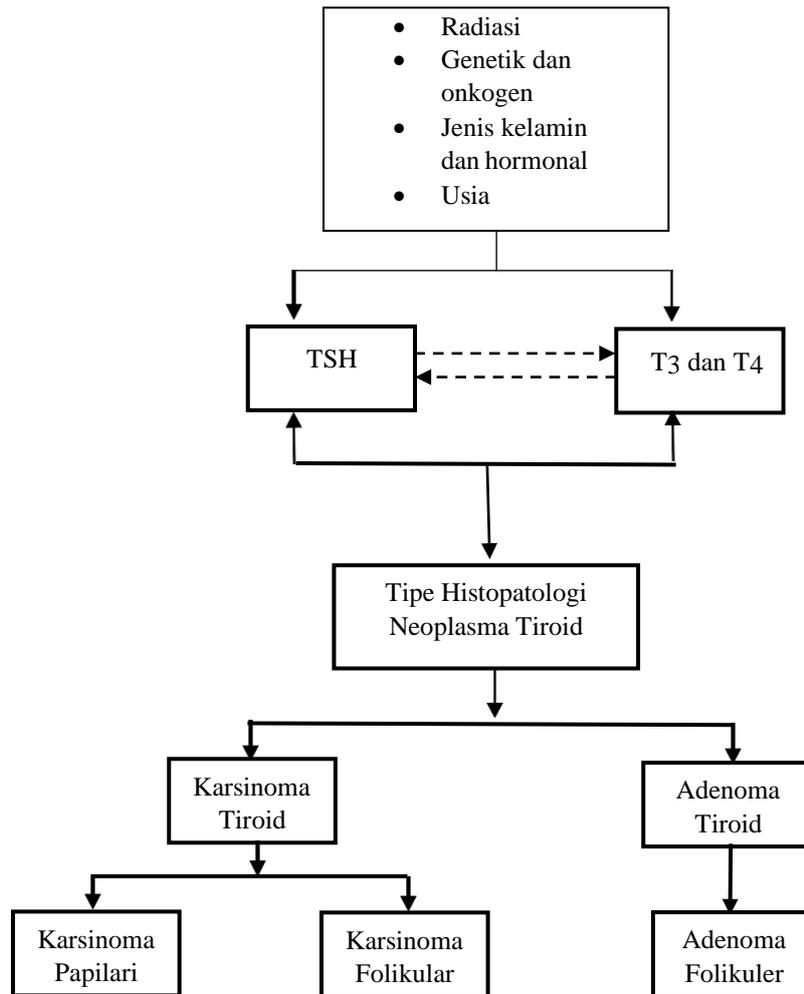
Hal tersebut juga telah terkonfirmasi oleh penelitian lainnya. Pada pasien yang diteliti oleh Jonklaas (2008), memiliki kadar TSH yang lebih tinggi (mean= 1,50 mIU/L, CI 1,22-1,78 mIU/L, $p= 0,0017$) daripada pasien dengan penyakit jinak (mean= 1,01 mIU/mL, CI 0,84 – 1,18 mIU/L). Jonklaas juga membagi nilai TSH menjadi empat kuartil, yaitu TSH kuartil satu (0,34 – 1,1 mIU/L), kuartil dua (1,2 – 2,0 mIU/L), kuartil tiga (2,1 –

2,8 MIU/L) dan kuartil empat (2,9 -3,7 MIU/L). Kadar serum TSH pada kuartil dua hingga empat digunakan sebagai uji penapisan untuk karsinoma tiroid yang berdiferensiasi. Terdapat lebih besar risiko menderita karsinoma tiroid pada pasien dengan kadar TSH pada ketiga kuartil tersebut, dibandingkan dengan pasien dengan konsentrasi TSH pada kuartil terendah (odds ratio= 8,7, CI 2,2 – 33,7) (Jonklaas dkk., 2008).

Jonklaas (2008) juga merupakan yang pertama kali menemukan kadar T_3 lebih rendah pada pasien karsinoma tiroid daripada yang dengan penyakit jinak. Kadar tiroksin bebas (*free thyroxine/FT₄*) tidak berbeda antara kedua kelompok tersebut. Beberapa penelitian pada pasien dengan nodul tiroid menunjukkan bahwa konsentrasi thyroid stimulating hormone (TSH), baik yang normal maupun tinggi dapat dikaitkan dengan diagnosis karsinoma tiroid (Jonklaas dkk., 2008).

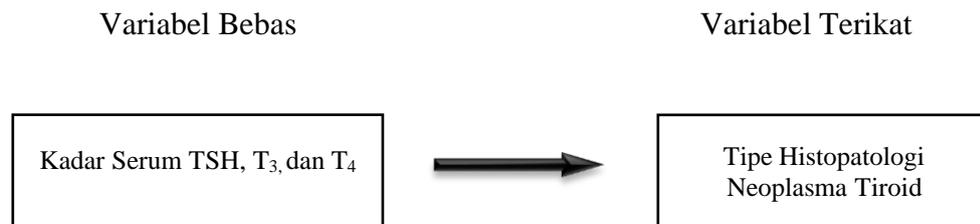
Pada tahun 2009, Fiore dkk meneliti 10.178 pasien dengan penyakit nodul tiroid dan dilakukan Sibajah. Mereka melaporkan konsentrasi TSH yang lebih tinggi pada penderita dengan diagnosis karsinoma papilari tiroid dibandingkan pasien dengan penyakit neoplasma tiroid jinak, baik pasien dengan diagnosis klinis multinodular goiter dan yang menderita nodul soliter. Konsentrasi TSH secara bermakna lebih tinggi pada pasien karsinoma papilari tiroid terlepas dari adanya auto-antibodi tiroid dan penulis menyimpulkan bahwa autonomy tiroid melindungi terhadap risiko karsinoma papilari tiroid, sedangkan autoimunitas tiroid tidak berperan. Selain itu, Fiore dkk juga menemukan bahwa kadar serum TSH lebih tinggi pada pasien dengan stadium tumor T3-T4 daripada yang dengan stadium T1-T2. Median konsentrasi serum TSH secara bermakna lebih tinggi pada yang dengan metastasis kelenjar getah bening daripada tidak (Fiore dkk., 2009).

2.6 Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka Teori (Djokomoeljanto, 2009; American Cancer Society, 2017; Brierly dkk., 2017; Haymart dkk., 2009).

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

2.8.1 Hipotesis Null (H₀)

Tidak terdapat hubungan antara kadar serum TSH, T₃, dan T₄ dengan tipe histopatologi neoplasma tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

2.8.2 Hipotesis Alternatif (H_a)

Terdapat hubungan antara antara kadar serum TSH, T₃ dan T₄ dengan tipe histopatologi neoplasma tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang yaitu pengukuran yang variabel-variabelnya dilakukan dalam satu waktu dan menggunakan data penelitian sekunder berupa rekam medis pasien dengan neoplasma tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode tahun 2019-2021.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober-Desember 2022.

3.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien neoplasma tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari 2019 – Januari 2021.

3.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *total sampling* yaitu seluruh populasi menjadi subjek penelitian

3.4 Kriteria Penelitian

3.4.1 Kriteria Inklusi

Seluruh penderita neoplasma tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2019-2021 dengan data rekam medik yang lengkap berupa pemeriksaan TSH, T₃ dan T₄, tipe histopatologi yang berasal dari pemeriksaan histopatologi tiroid.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien dengan kanker lainnya seperti kanker payudara
- b. Pasien dengan sindrom nefrotik

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar serum TSH, T₃, dan T₄.

3.5.2 Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah tipe histopatologi neoplasma tiroid, yaitu adenoma folikular, karsinoma papilari, karsinoma folikular serta neoplasma lainnya.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3. Definisi operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Variabel bebas: Kadar serum TSH	Pemeriksaan yang dilakukan untuk diagnosis kelainan hormon tiroid dengan menggunakan sampel serum, dan selanjutnya diperiksa dengan metode <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i> (CMIA)	Pemeriksaan dilakukan dengan metode <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i> (CMIA) dengan hasil yang tercatat di rekam medis.	Nilai Rujukan Rendah = <0,5 mU/L Normal = 0,5-4,7mU/L Tinggi = >4,7 mU/L	Ordinal
	Kadar T ₃	Pemeriksaan yang dilakukan untuk diagnosis kelainan hormon tiroid dengan menggunakan sampel serum, dan selanjutnya diperiksa dengan metode <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i> (CMIA)	Pemeriksaan dilakukan dengan metode <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i> (CMIA) dengan hasil yang tercatat di rekam medis.	Nilai Rujukan Rendah = <0,92 nmol/L Normal = 0,92-2,78nmol/L Tinggi = >2,78 nmol/L	Ordinal
	Kadar T ₄	Pemeriksaan yang dilakukan untuk diagnosis kelainan hormon tiroid dengan menggunakan sampel serum, dan selanjutnya diperiksa dengan metode <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i> (CMIA)	Pemeriksaan dilakukan dengan metode <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i> (CMIA) dengan hasil yang tercatat di rekam medis.	Nilai Rujukan Rendah = <58 nmol/L Normal = 58-140nmol/L Tinggi = >140 nmol/L	Ordinal

2.	Variabel terikat: Tipe histopatologi neoplasma tiroid	Tipe histopatologi neoplasma tiroid berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi yang tertulis di rekam medis, dapat berupa adenoma folikular, karsinoma papilari karsinoma folikular, dan neoplasma lainnya berupa karsinoma medulari, karsinoma anaplastik dan tiroiditis.	Pemeriksaan patologi anatomi yang tercatat di rekam medis	1. Adenoma folikular 2. Karsinoma papilari 3. Karsinoma folikular 4. Neoplasma lainnya berupa karsinoma medulari, karsinoma anaplastik dan tiroiditis	Nominal
----	--	--	---	--	---------

3.7 Instrumen dan Prosedur Penelitian

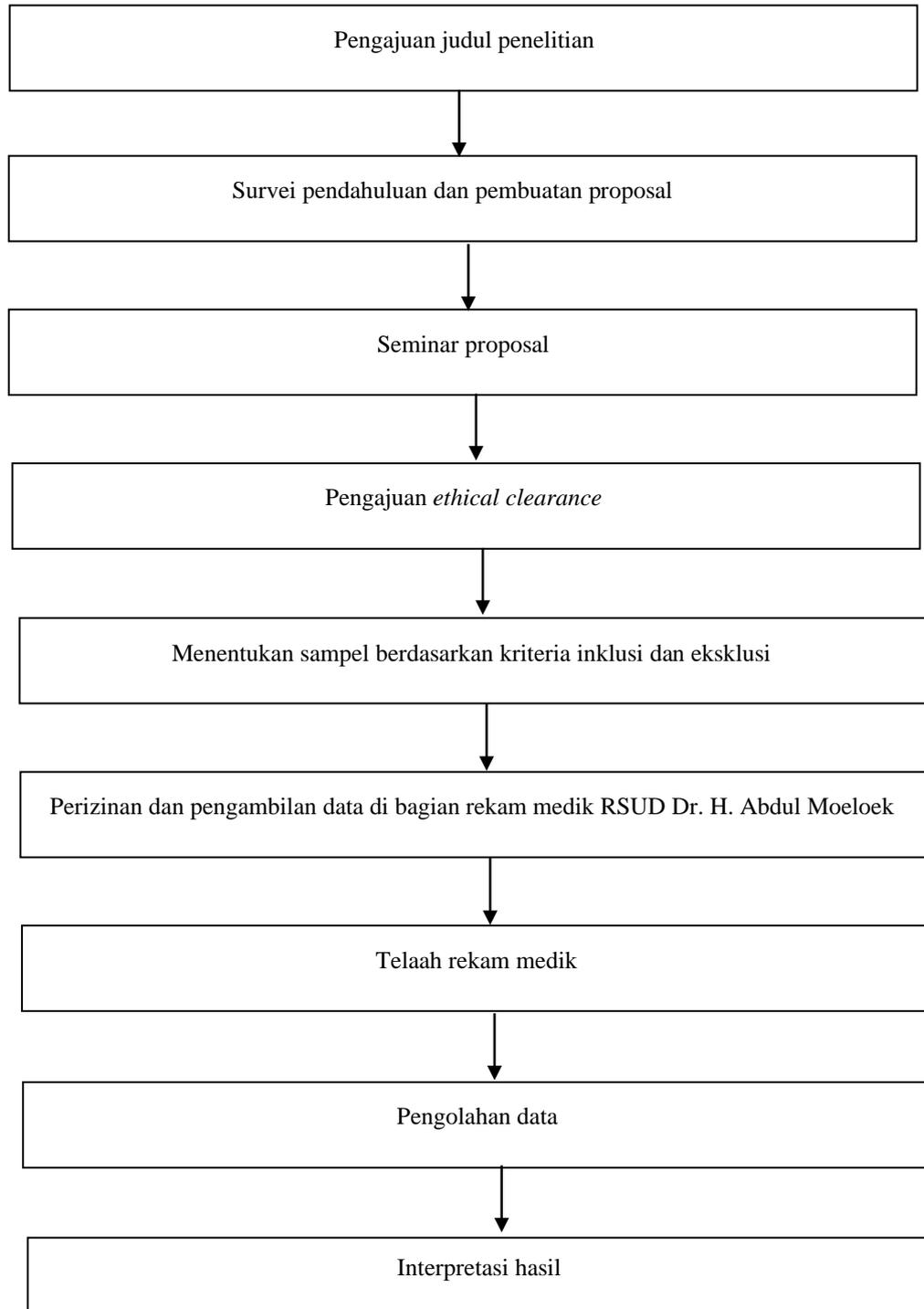
3.7.1 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah lembar pengumpulan data yang digunakan untuk mencatat hasil data yang diperoleh dari rekam medis sampel penelitian.

3.7.2 Prosedur Penelitian

1. Mengumpulkan data yang berisi tentang pasien neoplasma tiroid dengan melihat data dari rekam medik
2. Melakukan pengambilan sampel dengan memilih pasien neoplasma tiroid sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusif
3. Mengidentifikasi pasien neoplasma tiroid berdasarkan tipe histopatologi dan juga kadar serum TSH, T₃ dan T₄.
4. Mengumpulkan data menggunakan lembar pengumpulan data
5. Melakukan pengolahan data dan analisis data

3.8 Alur Penelitian



Gambar 11. Alur Penelitian

3.9 Pengolahan dan Analisis Data

3.9.1 Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan dengan beberapa tahap, yaitu sebagai berikut:

1. *Editing* (Penyuntingan Data)

Editing merupakan kegiatan yang dilakukan untuk meninjau kembali data yang telah terkumpul (Creswell, 2012).

2. *Coding* (Pengkodean Data)

Coding merupakan kegiatan yang bertujuan untuk mengubah suatu kode sesuai dengan kode yang tercantum pada definisi operasional (Creswell, 2012).

3. *Data Entry* (Memasukkan Data)

Data yang telah di-coding akan dimasukkan ke dalam program perangkat lunak statistik di komputer untuk melihat distribusi dan hubungan antarvariabel penelitian (Creswell, 2012).

4. *Tabulating* (Tabulasi Data)

Pada proses ini data yang telah diperoleh akan diolah menggunakan program perangkat lunak statistik di komputer. Data ini akan dikelompokkan ke dalam tabel menurut sifatnya masing-masing (Creswell, 2012).

3.9.2 Analisis Data

- a. **Analisis Univariat**

Analisis univariat adalah salah satu jenis analisis data dengan suatu variabel mandiri (Dahlan, 2011). Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik dari subjek penelitian dengan menghitung distribusi dan persentase dari variabel yang diteliti.

b. Analisis Bivariat

Analisis bivariat adalah jenis analisis data yang digunakan untuk melihat ada tidaknya hubungan antar dua variabel. Penelitian ini dilakukan untuk melihat hubungan antar data kategorik, dengan jumlah tabel BxK, sehingga menggunakan jenis uji statistik uji *Chi square* sedangkan untuk tabel 2x2 menggunakan uji statistik *Fisher exact*. Batas kemaknaan antara data yang diobservasi dengan data yang diharapkan adalah ($\alpha < 0,05$). Data dikatakan berhubungan bila nilai signifikannya kurang dari *alpha* ($p \text{ value} < \alpha$) atau apabila $X^2 \text{ hitung} > X^2 \text{ tabel}$ (H_0 ditolak dan H_a diterima) (Dahlan, 2011).

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan diterbitkannya surat persetujuan etik nomor 3836/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai hubungan kadar serum TSH, T₃ dan T₄ dengan gambaran histopatologi neoplasma tiroid di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H Abdul Moeloek, penulis mengambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Terdapat hubungan antara kadar serum TSH dengan gambaran histopatologi neoplasma tiroid di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Terdapat hubungan antara kadar serum T₃ dengan gambaran histopatologi neoplasma tiroid di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek.
3. Tidak terdapat hubungan antara kadar serum T₄ dengan gambaran histopatologi neoplasma tiroid di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek.

5.2 Saran

1. Bagi peneliti lain yang tertarik untuk mengambil penelitian mengenai neoplasma tiroid dapat melakukan penelitian lebih lanjut terkait hubungannya dengan kadar serum T₃ dan T₄ untuk membantu memberikan data terkait neoplasma tiroid di Provinsi Lampung.

2. Untuk RSUD Abdul Moeloek disarankan untuk melengkapi data pemeriksaan laboratorium patologi anatomi dan pemeriksaan fungsi hormon tiroid pada data rekam medis dan *coding* pada *database* agar dapat digunakan dengan semaksimal mungkin dan meminimalisir terjadinya kesalahan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aarti M, Matthew TO, Martha AZ. 2014. Follicular Lesions of the Thyroid. *Surgical Clin N Am*. 94: 504.
- Ali SZ. 2010. CE: The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer Science Business Media.
- American Cancer Society. 2017. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta, Ga: American Cancer Society.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. 2018. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. United States: American Collage Surgeons.
- Barrett KE, Ganong WF. 2012. *Ganong's review of medical physiology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Boalaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. 2006. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 91: 4295-42301.
- Boelaert K. 2009. The Association between Serum TSH Concentration and Thyroid Cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 16: 1065-1072.
- Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. 2017. *TNM Classification of Malignant Tumours (8th Edition)*. United Kingdom: Wiley-Bleckwell.
- Burman KD, Wartofsky L. 2015. Clinical practice. Thyroid nodules. *N Engl J Med*. 373:2347–56.
- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. 2016. Thyroid cancer. *Lancet*. 30172–30176.
- Creswell JW. 2012. *Educational research: planning, conducting, and evaluating quantitative and qualitative research*. Edisi 4. Boston: Pearson.

- Dahlan MS. 2011. Statistik untuk kedokteran kesehatan. Edisi 5 Seri Evidence Medicine Jakarta: Salemba Medika.
- Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. 2016. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol.* 12(2):111-121
- Djokomoeljanto. 2009. Buku Ajar Tiroidologi Klinik. Semarang: Badan Penerbit Undip.
- Desen W. 2011. Tumor Tiroid, In: Buku Ajar Onkologi Klinis. Edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FK UI.
- Dongmei C. 2011. Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
- Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F dkk. 2009. Lower Levels of TSH are Associated to a Lower Risk of Papillary Thyroid Cancer in Universitas Sumatera Utara Patients with Thyroid Nodular Disease: Thyroid Autonomy may Play a Protective Role. *Endocrine-Related Cancer.* 16: 1251-1260.
- Fitriyani H. 2016. Hubungan Kadar Serum TSH, T3 dan T4 dengan Tipe Histopatologi Karsinoma Tiroid di RSUP Haji Adam Malik Medan Tahun 2013-2015. Tesis. Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. 2016. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update. *Endocr Pract.* 22(5):622–639.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. 2010. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Popoveniuc & Jonklaas medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest.* 33(Suppl 5):51–56.
- Gozali YK. 2012. Korelasi Ultrasonografi Nodul Tiroid Tirads Dengan Hasil Histopatologi pada Penderita Struma Noduler. Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.
- Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Sigurdsson A, Bergthorsson JT, dkk. 2009. Common Variants on 9q22.33 and 14q13.3 Predispose to Thyroid Cancer in European Populations. *Nature Genetics.* 41: 460-464.

- Hall JE. 2016. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Elsevier.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC dkk. 2015. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 4: 101-103.
- Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. 2008. Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(3): 809-814.
- Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. 2009. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 71(3):434–439.
- Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. 2008. Endogenous Thyrotropin and Triiodothyronine Concentrations in Individuals with Thyroid Cancer. *Thyroid.* 18(9): 943-52. Tersedia di: doi: 10.1089/thy.2008.0061.
- Kamile G, Didem O, Ahmet DO, Dilek T, Husniye B, Reyhan E dkk. 2010. Are endogenously lower serum thyroid hormones new predictors for thyroid malignancy in addition to higher serum thyrotropin?. *Endocr.* 37:253–260.
- Karger S, Scho'tz S, Stumvoll M. 2010 Impact of pregnancy on prevalence of goitre and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. *Horm Metab Res.* 42:137–42
- Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. 2015. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer. *Ann Clin Pathol* 3(1):1045.
- Kementrian Kesehatan RI. 2015. Pusat Data Dan Informasi Kementrian Kesehatan RI Tentang Hari Kanker Sedunia. Jakarta: KEMENKES RI.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2015. Buku Ajar Patologi Robbins. 9th ed. Jakarta: EGC.
- Kurnia A. 2007. Pedoman Penanganan Nodul Tiroid. Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Jakarta: FKUI.
- Kusuma. 2017. Hubungan umur dan jenis kelamin dengan kejadian karsinoma tiroid di Rumah Sakit Umum Daerah DR. H. ABDUL MOELOEK Bandar Lampung tahun 2014-2016. [skripsi]. Lampung: Universitas Malahayati.

- Kwong N, Medici M, Angell TE,. 2015. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 100:4434–40
- Lam AK. 2017. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017—Other Thyroid Tumors. 22, 4th ser., 209-214. doi:10.1097/PCR.000000000000183.
- Liong BK, Mansyur A. 2015. Diagnosis Of Thyroid. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory.* 21(3): 305.
- Liu Y, Huang Y, Mo G, Zhou T, Hou Q, Shi C, dkk. 2022. Combined prognostic value of preoperative serum thyrotrophin and thyroid hormone concentration in papillary thyroid cancer. *J Clin Lab Anal.* 36(7).
- LiVolsi VA. 2011. Papillary Thyroid Carcinoma: An Update. *Modern Pathology.* 24(Suppl 2):S1- S9.
- Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. 2017. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th edn. Lyon, France: IARC.
- Llyod RV. 2011. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press.
- Masjhur JS. Nodul Tiroid. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, K MS, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 2. Edisi VI.* Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2014: 2457-2458.
- McLeod DS. 2014. Thyrotropin in the development and management of differentiated thyroid cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 43(2):367-83.
- MedlinePlus. Thyroid cancer. Updated March 23, 2014. www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001213.htm. Diakses pada tanggal 31 Oktober 2021.
- Mescher AL. 2017. *Histologi Dasar Junquiera Teks dan Atlas.* 12th Edition. Jakarta: EGC.
- Meyer ELS, J.M. Dora, M.S. Wagner, A.L. Maia. 2005. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 62: 672–678.
- Moore KF, DalleyII AMR, Agur A, D’Antoni AV. 2014. *Clinically Oriented Anatomy,* 7th Edition.
- Oktahermoniza, Harahap WA, Tofrizal, Rasyid R. 2013. Analisis Ketahanan Hidup Lima Tahun Kanker Tiroid yang Dikelola di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2:151-7.

- Pan JJ, Zhao L, Cheng R, Yang Y, Hu YH. 2017. Thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical characteristics and follow-up from two centers. *J Cancer Res Ther.* 13(4):715-719
- Parura Y, Pontoh V, Merung M. 2016. Pola Kanker Tiroid Periode juli 2013 – juni 2016 di RSUP Prof. DR. R.D. Kandou Manado. *Jurnal e-Clinic (eCl)*(4).
- Pasaribu ET. 2006. Epidemiologi dan Gambaran Klinis Kanker Tiroid. *Majalah Kedokteran Nusantara.* 39(3):270-73.
- Pathak KA, Lambert P, Nason RW, Klonisch T. 2016. Comparising a thyroid prognostic nomogram to existing staging system for prediction risk of death from thyroid cancers. *Eur J Surg Oncol.* 1–6.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. 2013. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* Tersedia di: <https://doi.org/10.1155/2013/965212>.
- PERKENI. 2018. Petunjuk Praktis Pengelolaan Nodul Tiroid. Jakarta: PERKENI.
- Putri E, Khambri D, Rusjdi SR. 2017. Hubungan daerah tempat tinggal dengan gambaran histopatologi karsinoma tiroid pada masyarakat Sumatra Barat. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 171-174.
- Rosai J. 2011. Thyroid Gland. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th Edition.
- Shah JP, Patel SG, Singh B. Cervical Lymph Nodes. 2012. In: Shah JP, Patel SG, Singh B. *Head and Neck Surgery and Oncology* 4th edition. Mosby, Phyladephia. 426-470
- Singh S, Singh A, Khanna AK. 2012. Thyroid incidentaloma. *Indian J Surg Oncol.* 3(3):173–81.
- Singhal S, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. 2014. Distinguishing classical papillary thyroid microcancers from follicular variant microcancers. *Journal of Surg Res.* 190: 151–156.
- Sherwood L. 2014. Fisiologi manusia : dari sel ke sistem. Edisi 8. Jakarta: EGC
- Smith PW, Hanks LR, Salomone LJ, Hanks JB. 2016. Thyroid. In: Townsend CM, Beauchamp R, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery*, 20th Edition. Philadelphia: Elsevier.

- Subekti I. 2014. Karsinoma Tiroid. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S (eds). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid II. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKU. hlm. 2473-2479.
- Syamsuhidayat R, de Jong W. 2017. Sistem Endokrin. In: Buku Ajar Ilmu Bedah. Edisi 4. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Viola D, Elisei R. 2018. Management of Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Tersedia dari: doi:10.1016/j.ecl.2018.11.006
- Widarso AP, Norahmawati E, Setijowati N. 2015. Akurasi Diagnosa FNAB (Fine Needle Aspiration Biopsy) Dibandingkan dengan Pemeriksaan Histopatologi pada Tumor Tiroid. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2: 3.
- Ye ZQ, Gu DN, Hu HY, Zhou YL, Hu XQ, Zhang XH. 2013. Hashimoto's Thyroiditis, Microcalcification and Raised Thyrotropin Levels within Normal Range are Associated with Thyroid Cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 11: 56. Tersedia di: <http://www.wjso.com/content/11/1/56>.
- Yeh MW, Rougier JP, Park JW. 2006. Differentiated thyroid cancer cell invasion is regulated through epidermal growth factor receptor-dependent activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2/gelatinase A. *Endocrine-Related Cancer*, 13, 1173– 1183.