

**SENSITIVITAS DAN SPESIFISITAS SKOR INDEKS WAYNE
TERHADAP KADAR *THYROID STIMULATING HORMONE*
PADA PASIEN HIPERTIROID
Studi Pasien Hipertiroid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Silpa Ijmilani

30101900183

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI
SENSITIVITAS DAN SPESIFISITAS SKOR INDEKS WAYNE TERHADAP KADAR
THYROID STIMULATING HORMONE PADA PASIEN HIPERTIROID
(Studi Pasien Hipertiroid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Silpa Ijmilani

30101900183

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 04 Februari 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

dr. Nur Anna Chalimah Sa'dyah, Sp.PD,KEMD,FINASIM

Penguji I

dr. Retno Widyastuti M.Si.Med.Sp.PD

Pembimbing II

dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed

Penguji II

Dr. Ir. Titiek Sumarawati M.Kes

Semarang, 10 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung



Dekan,

Dr. Dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF, S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Silpa Ijmilani

NIM : 30101900183

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah berjudul:

**“SENSITIVITAS DAN SPESIFISITAS SKOR INDEKS WAYNE
TERHADAP KADAR *THYROID STIMULATING HORMONE*
PADA PASIEN HIPERTIROID (Studi Pasien Hipertiroid di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 21 Januari 2023

Yang menyatakan,



Silpa Ijmilani

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillahirabbil'amin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **“SENSITIVITAS DAN SPESIFISITAS SKOR INDEKS WAYNE TERHADAP KADAR THYROID STIMULATING HORMONE PADA PASIEN HIPERTIROID (Studi Pasien Hipertiroid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung)”**. Karya tulis ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. dr. Nur Anna C. S, Sp. PD, FINASIM.,KEMD, dan dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed, selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. dr. Retno Widyastuti M.Si.Med.Sp.PD, dan Dr. Ir. Titiek Sumarawati M.Kes, selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan masukan, ilmu, arahan,

dan saran serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.

4. Kepala Bagian Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf serta jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
5. Keluarga saya, Bapak Tatang Abdullah, Mamah Enung Rokayah, Putri Alvia Ridayanti, Eva Karlina, Pak Ua serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Sahabat terdekat saya Salsabila Zakiyah, Naufal Ardhi Muzofar dan keluarga besar SKYSCRAPER 16 yang selalu menemani dan menyamangati setiap saat.
7. Sahabat saya Nisa Salisa Puspitasuci, Sofia Mukromunnisa, Amalia Nurazima yang telah menemani dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.
8. Kelompok skripsi Vanesha Erdhian, Umi Maghfiroh, Tanindra Rumania, Merliany Dewi dan Eka Agus yang telah membantu selama proses penelitian dan penyusunan karya tulis ilmiah ini.
9. Seluruh asisten Laboratorium Patologi Anatomi 2019 Camila Ratnadila S, Rini Puspitasari, Hibrul Ummah, Nala Q, Nazzala Luthfin dan keluarga besar VORTICOSA 2019.
10. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb.

Semarang, 21 Januari 2023

Penulis



Silpa Ijmilani





DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Diagnosis Hipertiroid dengan Skore Indeks Wayne.....	5
2.1.1. Definisi Skor Indeks Wayne.....	5
2.1.2. Kelebihan dan Kekurangan Skor Indeks Wayne.....	6
2.2. Hipertiroid.....	8
2.2.1. Anatomi Kelenjar Tiroid.....	8
2.2.2. Fisiologi Kelenjar Tiroid.....	9
2.2.3. Epidemiologi Hipertiroid.....	12
2.2.4. Etiologi dan Patofisiologi Hipertiroid.....	13
2.2.5. Manifestasi Klinis Hipertiroid.....	15
2.3. Diagnosis Hipertiroid dengan Pemeriksaan Hormon.....	16

2.3.1. Hormon TSH.....	16
2.3.2. Hormon FT4.....	19
2.3.3. Hormon TT3	21
2.4. Kerangka Teori.....	22
2.5. Kerangka Konsep.....	23
2.6. Hipotesis.....	23
BAB III METODE PENELITIAN.....	24
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	24
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	24
3.2.1. Variabel.....	24
3.2.2. Definisi Operasional	24
3.3. Populasi dan Sampel	25
3.3.1. Populasi	25
3.3.2. Sampel.....	26
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	27
3.5. Cara Penelitian	27
3.6. Alur Penelitian	29
3.7. Tempat dan Waktu.....	30
3.7.1. Tempat.....	30
3.7.2. Waktu	30
3.8. Analisis Hasil	30
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	32
4.1. Hasil Penelitian	32
4.1.1. Karakteristik Umum Sampel.....	32
4.1.2. Hasil Pemeriksaan Skor Indeks Wayne dan Kadar TSH .	33
4.2. Pembahasan.....	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	42
5.1. Kesimpulan	42
5.2. Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN.....	47

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BMR	: <i>Basal Metabolic Rate</i>
FT4	: <i>Free Thyroxine</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
I ⁻	: <i>Iodide</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
K ⁺	: <i>Kalium</i>
Na ⁺	: <i>Natrium</i>
rT3	: <i>Reverse Triiodothyronine</i>
T1	: <i>Monoiodotirosin</i>
T2	: <i>Diiodotirosin</i>
T3	: <i>Triiodothyronine</i>
T4	: <i>Thyroxine</i>
TBG	: <i>Thyroxine Binding Globulin</i>
TBPA	: <i>Thyroxine-binding Prealbumin</i>
TPO	: <i>Thyroid Peroxidase</i>
TRH	: <i>Thyrotropin Releasing Hormone</i>
TSH	: <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
TSI	: <i>Thyroid Stimulating Immunoglobulin</i>
TT3	: <i>Total Triiodothyronine</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi Kelenjar Tiroid	9
Gambar 2.2. Regulasi Sekresi Hormon Tiroid.....	11
Gambar 2.3. Kadar TSH sebagai Uji Saring Lapis Pertama	17
Gambar 2.4. Kerangka Teori.....	22
Gambar 2.5. Kerangka Konsep	23
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	29



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Skor Indeks Wayne (PERKENI, 2019).....	6
Tabel 4.1. Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin.....	32
Tabel 4.2. Karakteristik sampel berdasarkan usia.....	33
Tabel 4.3. Hasil Pemeriksaan Skor Indeks Wayne pada pasien Hipertiroid.....	34
Tabel 4.4. Hasil Pemeriksaan kadar TSH pada pasien Hipertiroid.....	34
Tabel 4.5. Analisi <i>Chi-square</i> Skor Indeks Wayne terhadap kadar TSH.....	35
Tabel 4.6. Hasil pemeriksaan dengan uji diagnostik yang diteliti	36



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Statistika.....	47
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian.....	49
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i>	50
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	51
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	52



INTISARI

Gangguan tiroid menempati urutan kedua terbanyak dalam daftar penyakit metabolik. Kebutuhan tes skrining untuk mendiagnosis hipertiroid sangat penting. Penegakan diagnosis hipertiroid dapat dilihat dari pemeriksaan hormon yaitu TSH, FT4 dan TT3. Pemeriksaan hormon tidak dapat dilakukan dengan segera, tidak mudah diakses serta membutuhkan biaya yang mahal, oleh karena itu dapat digunakan indeks diagnostik yang disebut Indeks Wayne. Skor Indeks Wayne memiliki akurasi diagnostik yang baik, sederhana dan mudah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sensitivitas dan spesifisitas Skor Indeks Wayne terhadap kadar TSH pada pasien hipertiroid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung

Penelitian observasional analitik berupa uji diagnostik dengan rancangan penelitian *cross-sectional* ini mengambil data sekunder, yaitu 65 data rekam medis pasien hipertiroid periode Januari-Desember 2022. Teknik *consecutive sampling* digunakan untuk pengambilan sampel pada penelitian ini. Data rekam medis yang diambil adalah data hasil pemeriksaan Skor Indeks Wayne dan kadar TSH pada saat pasien pertama kali datang ke Klinik Endokrin Rumah Sakit Islam Sultan Agung. Analisis uji korelatif *Chi-square* untuk mengetahui hubungan Skor Indeks Wayne dengan kadar TSH dan tabel 2x2 untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, *negative predictive value* pemeriksaan Skor Indeks Wayne.

Hasil dari menganalisis data secara statistik menunjukkan adanya korelasi antara Skor Indeks Wayne dengan kadar TSH. Analisis data menggunakan tabel 2x2 menunjukkan sensitivitas 86,1 %, spesifisitas 79,3 %, *Positive Predictive Value* 83,8 % dan *Negative Predictive Value* 82,1 %.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan Skor Indeks Wayne dapat digunakan sebagai alat diagnostik pada hipertiroid.

Kata Kunci:

Hipertiroid, Skor Indeks Wayne, Hormon TSH

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Daftar penyakit metabolik menempatkan gangguan fungsi tiroid di urutan kedua terbanyak setelah diabetes melitus (Maulidiyanti, 2018). Hipertiroid adalah kondisi dimana terjadi peningkatan sintesis dan sekresi oleh hormon tiroid (Made *et al.*, 2020). Hipertiroid akan mempengaruhi hampir seluruh jaringan dan sistem organ. Hipertiroid akan meningkatkan termogenesis jaringan dan BMR, menurunkan kadar kolesterol serum dan resistensi vaskular sistemik. Efek yang menonjol dari kondisi hipertiroid adalah pengaruhnya terhadap sistem kardiovaskular yang menyebabkan perubahan pada *cardiac output*, kontraktilitas jantung, tekanan darah, resistensi vaskuler, dan gangguan ritme (Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019). Penentuan kadar TSH digunakan dalam mendiagnosa pasien hipertiroid karena merefleksikan status sumbuhipotalamus-hipofisis-tiroid. Status sumbu yang intak secara langsung menggambarkan kerja TSH pada sel-sel tirotof. Kenaikan atau penurunan sedikit saja dari kadar hormon tiroid akan menyebabkan pelepasan TSH yang berbanding terbalik hal tersebut menunjukkan bahwa TSH merupakan indikator status metabolik tiroid yang sangat sensitif (Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia, 2017).

Lebih dari 90.000 orang Amerika setiap tahunnya didiagnosis dengan hipertiroid dan jutaan orang menderita karenanya di seluruh dunia

(Christianson dan Bender, 2020). Berdasarkan hasil riseksdas tahun 2013, Jumlah penduduk usia ≥ 15 tahun sebanyak 176.689.336 jiwa dan terdapat lebih dari 700.000 orang terdiagnosis hipertiroid (Kemenkes RI, 2015). Prevalensi hipertiroid di Indonesia sebesar 0,4 % sedangkan prevalensi hipertiroid di Jawa Tengah sebesar 0,5% (Kemenkes RI, 2013). Hipertiroid menyerang lima kali lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki (Christianson dan Bender, 2020).

Penyebab hipertiroid yang umum adalah penyakit graves, gondok multinoduler toksik dan adenoma toksik. Penyakit graves merupakan penyebab paling umum dari hipertiroid di Amerika Serikat. Penyakit graves adalah gangguan autoimun dimana antibodi perangsang tiroid mengaktifkan reseptor TSH yang kemudian akan memicu sintesis hormon tiroid (Kravets, 2016). Palpitasi, lemas, tremor, *anxiety*, gangguantidur, intoleransi panas, berkeringat, dan polidipsia merupakan gejala yang paling sering muncul (Made *et al.*, 2020). Gejala-gejala tersebut dapat dinilai menggunakan Skor Indeks Wayne. Skor Indeks Wayne merupakan salah satu cara untuk mendiagnosis penyakit hipertiroid secara klinik (Sabir *et al.*, 2014). Skor Indeks Wayne memiliki akurasi diagnostik yang baik dengan sensitivitas 86,9%, spesifisitas 96%, *positive predictive value* 95,2% dan *negative predictive value* 90%. Hasil Skor Indeks Wayne dapat bervariasi tergantung individu yang mengamati (Naraintran *et al.*, 2018). Skor Indeks Wayne merupakan pemeriksaan non-invasif yang dapat memberikan hasil hipertiroid sebanding dengan dengan hasil yang diperoleh dengan pemeriksaan hormon

(Qashqary *et al.*, 2020).

Hipertiroid menyebabkan gangguan metabolisme utama oleh karena itu kebutuhan akan tes skrining untuk mendiagnosis penyakit ini sangat penting (Naraintran *et al.*, 2018). Penegakan diagnosis hipertiroid dapat dilihat dari pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan kadar TSH, hormon T3 dan hormon T4. Pemeriksaan hormon tidak dapat dilakukan dengan segera, tidak mudah diakses oleh semua masyarakat serta membutuhkan biaya yang mahal, oleh karena itu dapat digunakan indeks diagnostik yang disebut Indeks Wayne. (Qashqary *et al.*, 2020). Skor Indeks Wayne adalah sistem penilaian yang telah ditemukan sejak 1960 untuk membantu meningkatkan diagnostik akurasi penilaian klinis. Skor Indeks Wayne memiliki akurasi diagnostik yang baik, sederhana dan mudah dilakukan Skor Indeks Wayne harus digunakan secara lebih luas (*The Indonesian Society of Endocrinology*, 2012). Penelitian ini merupakan penelitian payung yang tertarik untuk meneliti sensitivitas dan spesifisitas Skor Indeks Wayne terhadap kadar TSH pada pasien hipertiroid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana sensitivitas dan spesifisitas Skor Indeks Wayne sebagai uji diagnostik dikaitkan kadar TSH pada pasien hipertiroid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui sensitivitas dan spesifisitas Skor Indeks Wayne

terhadap kadar TSH pada pasien hipertiroid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin pada pasien hipertiroid.

1.3.2.2. Mengetahui karakteristik sampel berdasarkan usia pada pasien hipertiroid.

1.3.2.3. Mengetahui hubungan pemeriksaan Skor Indeks Wayne dengan kadar TSH

1.3.2.4. Mengetahui *positive predictive value*, *negative predictive value* Skor Index Wayne terhadap kadar TSH

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Menambah pengetahuan serta dasar penelitian lanjut untuk peneliti lain mengenai sensitivitas dan spesifisitas Skor Indeks Wayne terhadap kadar TSH pada pasien hipertiroid

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi tentang sensitivitas dan spesifisitas Skor Indeks Wayne terhadap kadar TSH pada pasien hipertiroid bagitenaga kesehatan sehingga dapat digunakan untuk penegakan diagnosis hipertiroid.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diagnosis Hipertiroid dengan Skore Indeks Wayne

2.1.1. Definisi Skor Indeks Wayne

Hipertiroid menyebabkan gangguan metabolisme utama oleh karena itu kebutuhan akan tes skrining untuk mendiagnosis penyakit ini sangat penting. Sir Edward Wayne menggambarkan skala bernama Indeks Wayne untuk meningkatkan akurasi diagnosis hipertiroid dan juga untuk membatasi kebutuhan diagnostik lain pada tahun 1960 (Naraintran *et al.*, 2018). Pemeriksaan klinis harus dilakukan pertama dan terutamadi negara berkembang seperti Indonesia (Tirunelveli, 2014). Indeks Wayne merupakan skor klinis yang dapat digunakan untuk mendiagnosa penyakit hipertiroid. Indeks Wayne menilai ada atau tidak adanya berbagai tanda dan gejala hipertiroid yang bertujuan menegakan diagnosis (Sabir *et al.*, 2014).

Skor Indeks Wayne memiliki akurasi diagnostik yang baik dengan sensitivitas 86,9%, spesifisitas 96%, *positive predictive value* 95,2% dan *negative predictive value* 90%. Hasil Skor Indeks Wayne dapat bervariasi tergantung individu yang mengamati (Naraintran *et al.*, 2018).

Tabel 2.1. Skor Indeks Wayne (PERKENI, 2019)

Gejala awitan baru dan / atau peningkatan keparahan	Skor	Tanda klinik	Jika ada	Jika tidak ada
<i>Dyspnea d'effort</i>	(+) 1	Tirodi teraba / membesar	(+) 3	(-) 3
Palpitasi	(+) 2	<i>Bruit</i> di tiroid	(+) 2	(-) 2
Lelah	(+) 2	Eksoftalmus	(+) 2	-
Lebih suka suhu hangat	(-) 5	Retraksi kelopak mata	(+) 2	-
Lebih suka suhu dingin	(+) 5	<i>Lid lag</i>	(+) 1	-
Keringat berlebih	(+) 3	Hiperkinesis	(+) 4	(-) 2
Gugup / gelisah	(+) 2	Tangan panas	(+) 2	(-) 2
Nafsu makan naik	(+) 3	Tanganlembab	(+) 1	(-) 1
Nafsu makan turun	(-) 3	Denyut nadi sewaktu < 80x/menit	-	(-) 3
Berat badan naik	(-) 3	Denyut nadi sewaktu > 80x/menit	(+) 3	-
Berat badan turun	(+) 3	Atrial fibrilasi	(+) 4	-

Skor dimulai dari +45 hingga -25, kemudian dibagi menjadi tigabagian: orang yang akan mendapatkan skor di atas 19 adalah hipertiroid, skor dari 11 hingga 19 adalah samar-samar, dan kurang dari 11 adalah eutiroid (Qashqary et al., 2020).

2.1.2. Kelebihan dan Kekurangan Skor Indeks Wayne

Indeks Wayne berusia lebih dari setengah abad, tetapi telah menunjukkan keberhasilan luar biasa dalam membantu diagnosis hipertiroid. Skor Indeks Wayne memiliki fungsi yang sangat besar khususnya pada daerah dengan sumber daya dan fasilitas yang sulit (Qashqary et al., 2020). Pemeriksaan fungsi tiroid seperti kadar TSH,

FT4 dan TT3 tidak mudah tersedia dan harganya cukup mahal oleh karena itu dibutuhkan penilaian klinis dalam mendiagnosis hipertiroid (Sabir *et al.*, 2014).

Skor Indeks Wayne memiliki sensitivitas 86,9%, spesifisitas 96,6%, *negative predictive value* 90,2% dan *positive predictive value* sebesar 95,2% membuktikan bahwa Skor Indeks Wayne berdiri mendekati diagnosis akurat yang dapat berfungsi sebagai modalitas utama yang hemat biaya untuk diagnosis hipertiroid (Tirunelveli, 2012). Skor Indeks Wayne digunakan terutama di wilayah yang belum tersedia fasilitas laboratorium biokimia untuk menentukan kadar hormon tiroid (Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019). Skor Indeks Wayne dapat memberikan hasil yang sebanding dengan hasil pemeriksaan fungsi tiroid (Qashqary *et al.*, 2020).

Diagnosis hipertiroid pada kehamilan terkadang sukar untuk ditegakan khususnya secara klinis. Keseluruhan hormon tiroid akan terikat protein dan selama kehamilan kadar protein yang mengikat hormon tiroid akan meningkat akibat dari kenaikan hormon estrogen sehingga kadar hormon tiroid akan meningkat tetapi palsu. Aktivitas perangsangan hormon *human chorionic gonadotropin* pada tiga bulan pertama kehamilan akan mengakibatkan penurunan dari kadar TSH. Hormon *human chorionic gonadotropin* secara genetik memiliki kemiripan dengan TSH hipofisis sehingga mempengaruhi kerja dari

hormon TSH. Kadar TSH yang menurun berhubungan dengan peningkatan kadar FT4 (Kurniawan dan Arif, 2018).

Beberapa tanda dan gejala hipertiroid yang dinilai dalam Skor Indeks Wayne seperti takikardi, kulit yang hangat, intoleransi terhadap panas serta adanya struma tidak mudah dibedakan dengan kondisi kehamilan biasa sehingga apabila Skor Indeks Wayne digunakan dalam mendiagnosis ibu hamil seringkali hasilnya didapatkan hipertiroid padahal keadaan sebenarnya pasien tersebut adalah eutiroid (Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019).

2.2. Hipertiroid

2.2.1. Anatomi Kelenjar Tiroid

Bentuk kelenjar tiroid seperti kupu-kupu yang terletak pada inferior laring (kotak suara) (Sherwood, 2018). Kelenjar tiroid terletak di leher membungkus trakea anterior langsung ke inferior setinggi vertebra cervical 5 melalui vertebra thoracal 1 (Beynon dan Pinneri, 2016). Kelenjar tiroid terdiri dari lobus lateralis *dextra* dan *sinistra* yang dihubungkan oleh isthmus (jalan sempit) di anterior trakea. Setiap lobus memiliki Panjang sekitar 4 cm dengan ketebalan 2cm. Kelenjar tiroid biasanya lebih besar pada perempuan dibandingkan laki-laki (Mullur *et al.*, 2014). Massa kelenjar tiroid normal sekitar 30 gram (Tortora dan Derrickson, 2016). Kelenjar tiroid merupakan kelenjar yang kaya akan vaskular. Kelenjar tiroid menerima suplai

tiroglobulin yang sudah mengandung tirosin, vesikel tersebut mengalami eksositosis yang menyebabkan tiroglobulin terlepas ke dalam lumen folikel (Tortora and Derrickson, 2016).

Sel folikular tiroid menangkap I^- dengan membawanya secara aktif dari darah ke dalam sitosol. I^- aktif keluar melewati saluran di membrane luminal untuk memasuki koloid, dalam koloid TPO melekatkan I^- ke tirosin yang merupakan bagian dari tiroglobulin. Perlekatan satu I^- ke tirosin menghasilkan T_1 . Perlekatan dua I^- ke tirosin menghasilkan T_2 setelah T_1 dan T_2 terbentuk, terjadilah proses penggabungan di dalam molekul tiroglobulin antara molekul-molekul tirosin yang telah berikatan dengan I^- untuk membentuk hormon tiroid. Produksi dan pelepasan hormon tiroid dirangsang melalui aksis hipotalamus-hipofisis (Beynon dan Pinneri, 2016).

TRH yang disekresikan oleh hipotalamus masuk ke vena porta hipofisisialis dan mengalir ke hipofisis anterior menyebabkan hipofisis anterior melepaskan *thyrotropin* atau disebut dengan TSH sebagai respon terhadap kadar hormon tiroid yang rendah, laju metabolic rendah, dingin, kehamilan, dan berada di tempat tinggi. Bila terjadi peningkatan dari kadar TSH, terjadi pelepasan hormon tiroid ke sirkulasi sistemik (Sherwood, 2018). Peningkatan kadar T_3 menghambat pelepasan dari TRH serta TSH atau disebut dengan umpan balik negatif (Tortora dan Derrickson, 2016).



Gambar 2.2. Regulasi Sekresi Hormon Tiroid (Sherwood, 2018)

Hormon tiroid meningkatkan laju metabolisme basal. Laju metabolik basal adalah sumber utama pengeluaran energi pada manusia. Peningkatan laju metabolik basal akan menyebabkan peningkatan dari metabolisme seluler karbohidrat, lipid dan protein. Penurunan laju metabolik basal akan menyebabkan obesitas dan penambahan berat badan (Mullur *et al.*, 2014). Suhu tubuh normal dipertahankan juga oleh hormon tiroid dengan cara merangsang sintesis pompa natrium-kalium tambahan (Na^+/K^+ ATPase), menggunakan sejumlah ATP untuk mengeluarkan ion Na^+ dari sitosol ke cairan ekstraseluler serta ion K^+ dari cairan ekstraseluler ke

sitosol sehingga sel lebih banyak menghasilkan dan menggunakan ATP yang akan menyebabkan lebih banyak panas yang dikeluarkan sehingga suhu tubuh menjadi meningkat. Fenomena ini disebut dengan fenomena kalorigenik atau penghasil panas dengan demikian hormon tiroid berperan penting dalam mempertahankan suhu tubuh normal (Tortora dan Derrickson, 2013).

Responsivitas sel terhadap katekolamin (epinefrin dan norepinefrin) akan ditingkatkan oleh hormon tiroid. Hormon tiroid melakukan efek permisif yang berakibat proliferasi reseptor sel sasaran katekolamin, oleh karena itu pada keadaan hipertiroid dimana terjadi peningkatan dari kadar hormon tiroid, gejala yang akan muncul meliputi gejala dari pengaktifan sistem saraf simpatis berupa peningkatan denyut jantung, nadi yang lebih kuat, dan peningkatan dari tekanan darah (Sherwood, 2018). Hormon tiroid juga berperan dalam metabolisme karbohidrat. Keadaan hipertiroid menyebabkan T_3 merangsang glukoneogenesis dan sebaliknya pada keadaan hipotiroid terjadi penurunan glukoneogenesis (Mullur et al., 2014). Hormon tiroid juga berperan penting dalam proses pertumbuhan. Hormon tiroid sangat diperlukan bagi pertumbuhan normal karena efeknya terhadap GH dan IGF-1 (Sherwood, 2018). Pertumbuhan sistem saraf dan sistem skeletal akan dipercepat oleh hormon tiroid (Tortora dan Derrickson, 2016).

2.2.3. Epidemiologi Hipertiroid

Hipertiroid adalah kondisi dimana kelenjar tiroid memproduksi dan melepaskan hormon tiroid dalam jumlah yang berlebih. Prevalensi hipertiroid di Amerika Serikat adalah 1,2 %. Penyakit graves adalah bentuk paling umum dari hipertiroidisme di Amerika Serikat, menyebabkan 60-80% kasus tirotoksikosis. Seperti kebanyakan penyakit autoimun lainnya, kerentanan meningkat pada perempuan. Hipertiroid akibat penyakit graves memiliki rasio perempuan- laki laki 7-8 :1. Penyakit graves terjadi pada orang dari segala usia. Usia yang khas kisaran 20-40 tahun. Insiden tahunan kasus penyakit graves pada orang dewasa adalah 1 hingga 10 per 100.000 namun angka tersebut bervariasi tergantung metode deteksi apa yang dipakai serta kandungan yodium di wilayah geografis. Peningkatan asupan yodium berlebih telah terbukti berhubungan dengan peningkatan frekuensi hipertiroid (Khalid dan Ahmad, 2016).

2.2.4. Etiologi dan Patofisiologi Hipertiroid

2.2.4.1. Penyakit Graves

Penyakit graves menjadi penyebab paling umum dari hipertiroid, terhitung sekitar 80% dari semua kasus. Penyakit graves disebabkan oleh gangguan pada sistem kekebalan tubuh yang menyebabkan produksi antibodi reseptor TSH. Antibodi tiroid ini biasa disebut juga TSI, yang memiliki efek sama seperti TSH. Reseptor TSH yang terletak di sel tiroid adalah target utama TSI, dengan demikian TSI

berikatan pada reseptor TSH yang terdapat pada kelenjar tiroid sehingga kelenjar tiroid terus memproduksi dan melepaskan hormon tiroid (Marie dan Moore Elaine, 2013).

2.2.4.2. Toksik Multinodular Goiter (*Plummer Disease*)

Prevalensi toksik multinodular goiter menyebabkan kasus hipertiroid di Amerika Serikat adalah 5% (Khalid dan Ahmad, 2016). Toksik multinodular goiter lebih sering terjadi pada pasien yang berusia di atas 50 tahun yang memiliki penyakit komorbid. Diagnosis toksik multinodular goiter harus dicurigai pada pasien hipertiroid dengan pemeriksaan fisik atau bukti ultrasonografi adanya gondok multinodular (Luster, Duntas dan Wartofsky, 2019).

2.2.4.3. Adenoma Toksik

Adenoma toksik merupakan penyebab dari 3-5% kasus tirotoksikosis. Adenoma toksik merupakan suatu kondisi dimana tirosit atau sel pada kelenjar tiroid yang mensintesis dan mensekresikan hormon tiroid bekerja menghasilkan hormon tiroid secara independen tanpa adanya rangsangan TSH ataupun TSI. Sekresi otonom tersebut juga dapat menekan dari TSH. Aktivasi *guanine nucleotide binding protein* telah diidentifikasi sebagai penyebab dominan tiroid otonom (Khalid dan Ahmad, 2016).

2.2.5. Manifestasi Klinis Hipertiroid

Manifestasi klinis hipertiroid dapat beragam karena hormon tiroid dapat berdampak terhadap berbagai gejala sistemik. Efek seluler dari pengikatan T3 reseptor α dan β dapat meningkatkan termogenesis dan BMR hal tersebut dapat menyebabkan penurunan berat badan, kelelahan dan intoleransi panas. Perubahan juga dapat terjadi pada kulit diantaranya kulit menjadi hangat dan lembab dan *myxedema pretibial* pada penyakit graves. Manifestasi pada muskuloskeletal diantaranya kelemahan, peningkatan resorpsi tulang, osteoporosis dan peningkatan risiko patah tulang. Kondisi hipertiroid dapat menyebabkan limfadenopati, ginekomastia pada laki-laki atau oligomenorea pada perempuan. Manifestasi pada gastrointestinal meliputi disfagia, hiperdefekasi dan kelaparan. Manifestasi pada mata meliputi retraksi kelopak mata yang dapat dilihat pada pasien dengan penyakit graves. Manifestasi kardiovaskuler yang signifikan sering terjadi pada hipertiroid dan penting untuk dikenali serta diobati dengan tepat. Manifestasi kardiovaskuler yang paling umum adalah hipertensi dan takikardi (Doubleday dan Sippel, 2020).

Ketika kadar T3 berlebih akan menyebabkan peningkatan kontraktilitas jantung dan melebarkan arteriol yang akan menurunkan resistensi vaskuler sistemik dan pengisian arteri hal tersebut akan merangsang pelepasan renin dan aktivasi aksis angiotensin-aldosteron. Hormon tiroid menargetkan saluran ion tertentu termasuk

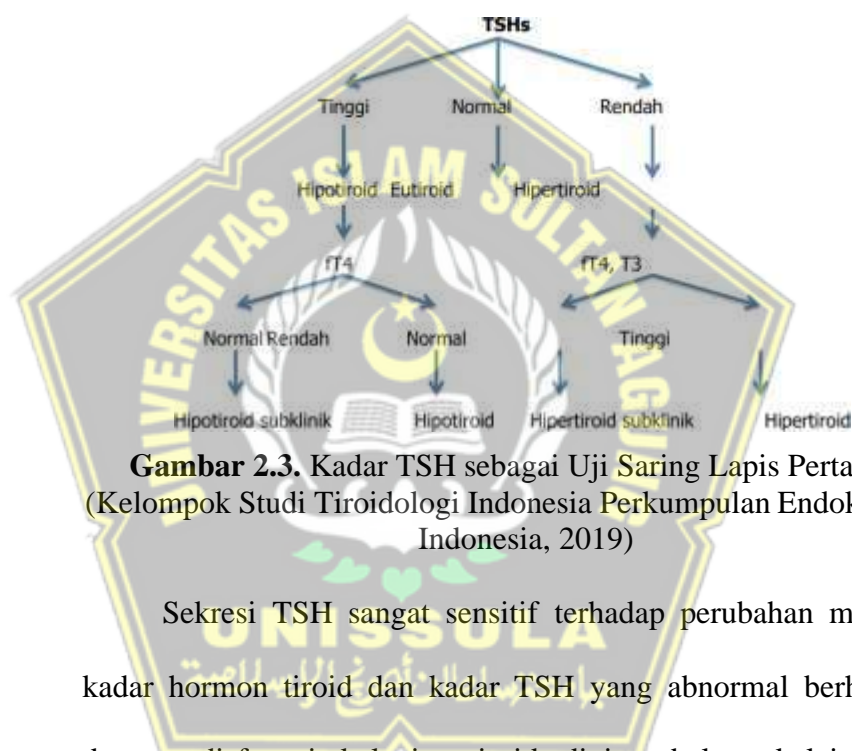
calmodulin- dependent kinase IV yang memainkan peran dalam aktivitas sintesis oksida nitrat endotel yang berkontribusi dalam pengontrolan tonus pembuluh darah dan regulasi tekanan darah, dengan demikian hipertiroid dikaitkan dengan kekakuan arteri. Manifestasi kardiovaskuler yang lainnya adalah atrial fibrilasi terutama pada pasien hipertiroid dengan usia lanjut, kadar T4 yang sangat tinggi, jenis kelamin laki-laki dan nodul toksik. Fibrilasi atrium merupakan faktor risiko independen dalam perkembangan gagal jantung. Manifestasi kardiovaskuler ini dapat terjadi *reversible* setelah pengobatan hipertiroid dan mencapai keadaan eutiroid (Doubleday dan Sippel, 2020)

2.3. Diagnosis Hipertiroid dengan Pemeriksaan Hormon

2.3.1. Hormon TSH

TSH merupakan hormon glikoprotein yang disekresikan oleh hipofisis anterior. TSH merupakan faktor primer yang mengendalikan sintesis dan sekresi hormon tiroid (Maulidiyanti, 2018). Pemeriksaan TSH adalah pemeriksaan awal terbaik untuk disfungsi tiroid pada kebanyakan pasien (Soh dan Aw, 2018). Pemeriksaan kadar TSH digunakan untuk uji saring disfungsi tiroid karena kadar TSH merefleksikan sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid, bila sumbu tersebut intak maka kadar TSH secara langsung dapat menggambarkan kadar hormon tiroid (Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019). Kadar

normal serum TSH adalah 0,5–5 mU/L akan mengalami peningkatan pada kondisi hipotiroid dan akan mengalami penurunan pada kondisi hipertiroid (Maulidiyanti, 2018). Pemeriksaan serum TSH memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi dibandingkan dengan setiap tes darah yang digunakan dalam evaluasi suspek tirotoksikosis dan harus dijadikan sebagai skrining awal (Ross *et al.*, 2016).



Gambar 2.3. Kadar TSH sebagai Uji Saring Lapis Pertama (Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019)

Sekresi TSH sangat sensitif terhadap perubahan minor dari kadar hormon tiroid dan kadar TSH yang abnormal berhubungan dengan disfungsi kelenjar tiroid dini, sebelum kelainan yang sebenarnya terjadi. Sekresi TSH mengikuti pola sirkadian dengan titik nadir pada sore hari dan puncaknya antaratengah malam dan pukul 4 pagi (Soh dan Aw, 2018). Ketika tirotoksikosis diduga kuat, akurasi diagnostik meningkat pada pemeriksaan TSH, FT4 dan TT3. Hubungan FT4 dan TSH pada aksis hipotalamus-hipofisis-kelenjar tiroid yang normal adalah log-linear terbalik, oleh karena itu

perubahan kecil pada FT4 menghasilkan perubahan konsentrasi TSH serum. Kadar TSH serum jauh lebih sensitif dibandingkan dengan kadar hormon tiroid dalam menilai kelebihan hormon tiroid. Pemeriksaan kadar TSH direkomendasikan sebagai tes skrining lini pertama untuk disfungsi tiroid. Keadaan overt hipertiroid menyebabkan kadar FT4 dan TT3 meningkat sedangkan kadar TSH di bawah normal. Keadaan hipertiroid ringan akan menyebabkan kadar FT4 dan TT3 dapat normal, hanya T3 serum yang dapat meningkat, dan kadar TSH akan rendah atau tidak terdeteksi (Ross *et al.*, 2016). Subklinis hipertiroid didefinisikan sebagai FT4 dan TT3 yang normal sedangkan kadar TSH menurun. Kadar T3, T4, FT3 dan FT4 pada hampir seluruh pasien hipertiroid akan meningkat namun TSH menurun. Penyerapan *radioiodine* biasanya meningkat, selain itu juga ditemukannya antitiroglobulin, TPO dan TSI (Katzung *et al.*, 2012).

Kadar TSH tidak dapat digunakan sebagai parameter pemantauan fungsi tiroid pada pasien hipertiroid yang sedang mendapatkan pengobatan dengan obat antitiroid atau setelah terapi yodium radioaktif karena pada awal pemulihan, kadar TSH setelah pengobatan tidak sejalan dengan perubahan kadar T4 terdapat tenggat waktu sampai kadar TSH kembalinormal sejalan dengan kadar T4. Keadaan ini sering dikenal dengan “*lazy pituitary*” yang menunjukkan keterlambatan hipofisis anterior dalam memproduksi Kembali TSH

diperlukan waktu berbulan-bulan sampai produksi TSH kembali normal mengikuti kadar T4 yang telah lebih dahulu normal, hal tersebut terjadi karena adanya supresi yang terlalu lama terhadap aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. Kadar TSH cukup dipantau setelah kadar FT4 normal setelah 4-6 minggu sekali sampai status tirometabolik stabil (Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019).

Sejumlah kondisi dapat mempengaruhi TSH, yaitu pengukurannya dapat menyebabkan ketidaksesuaian antara kadar TSH dan tanda klinis pasien. Pasien dengan penyakit akut, nilai TSH di individu tiroid mengalami peningkatan. Sejumlah faktor seperti kortisol, dopamin dan sitokin mempengaruhi hasil TSH. Beberapa kondisi dapat mempengaruhi TSH sehingga mengakibatkan ketidaksesuaian hasil seperti abnormalitas fungsi hipotalamus atau hipofisis misalnya tumor hipofisis yang mensekresikan TSH, hipotiroidisme sentral dan sebagainya, selama masa awal pengobatan hiper atau hipotiroidisme atau saat mengubah dosis obat pengganti hormon tiroid. Kondisi tersebut memerlukan waktu antara 6–12 minggu agar sekresi TSH hipofisis dapat menyesuaikan status tiroid yang baru, sehingga hal tersebut menyebabkan kesalahan penafsiran kadar TSH darah (Kurniawan dan Arif, 2018)

2.3.2. Hormon FT4

TSH mengatur aktivitas seluler kelenjar tiroid. TSH

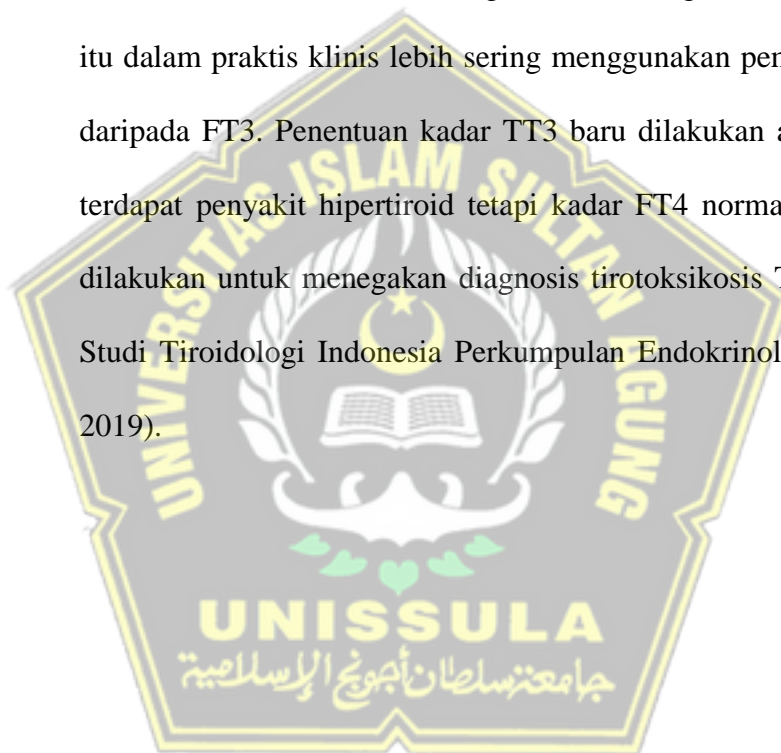
merangsang tirosit untuk mengekspresikan protein yang dibutuhkan untuk produksi hormon tiroid serta untuk meningkatkan sekresi dan sintesis hormon tiroid. Metabolisme tubuh yang normal akan menyebabkan kelenjar tiroid mengeluarkan 90% T₄, 8-10% T₃, dan 2% rT₃. Hormon T₄ di plasma terikat 99,7 % dengan TBG, *transthyretin* atau TBPA dan albumin, oleh karena itu untuk menilai status fungsi tiroid perlu mengukur kadar hormon FT₄ tidak perlu mengukur kadar hormon TT₄ (Soh dan Aw, 2018)

Penentuan kadar FT₄ digunakan sebagai konfirmasi diagnosa disfungsi tiroid, pada penyakit hipertiroid kadar FT₄ di atas acuan normal. Kadar FT₄ diukur Ketika kadar TSH tidak normal. Pemeriksaan TSH sebagai pemeriksaan awal kemudian diikuti dengan pemeriksaan FT₄ ketika kadar TSH tidak normal lebih baik daripada urutan terbalik (Soh dan Aw, 2018).

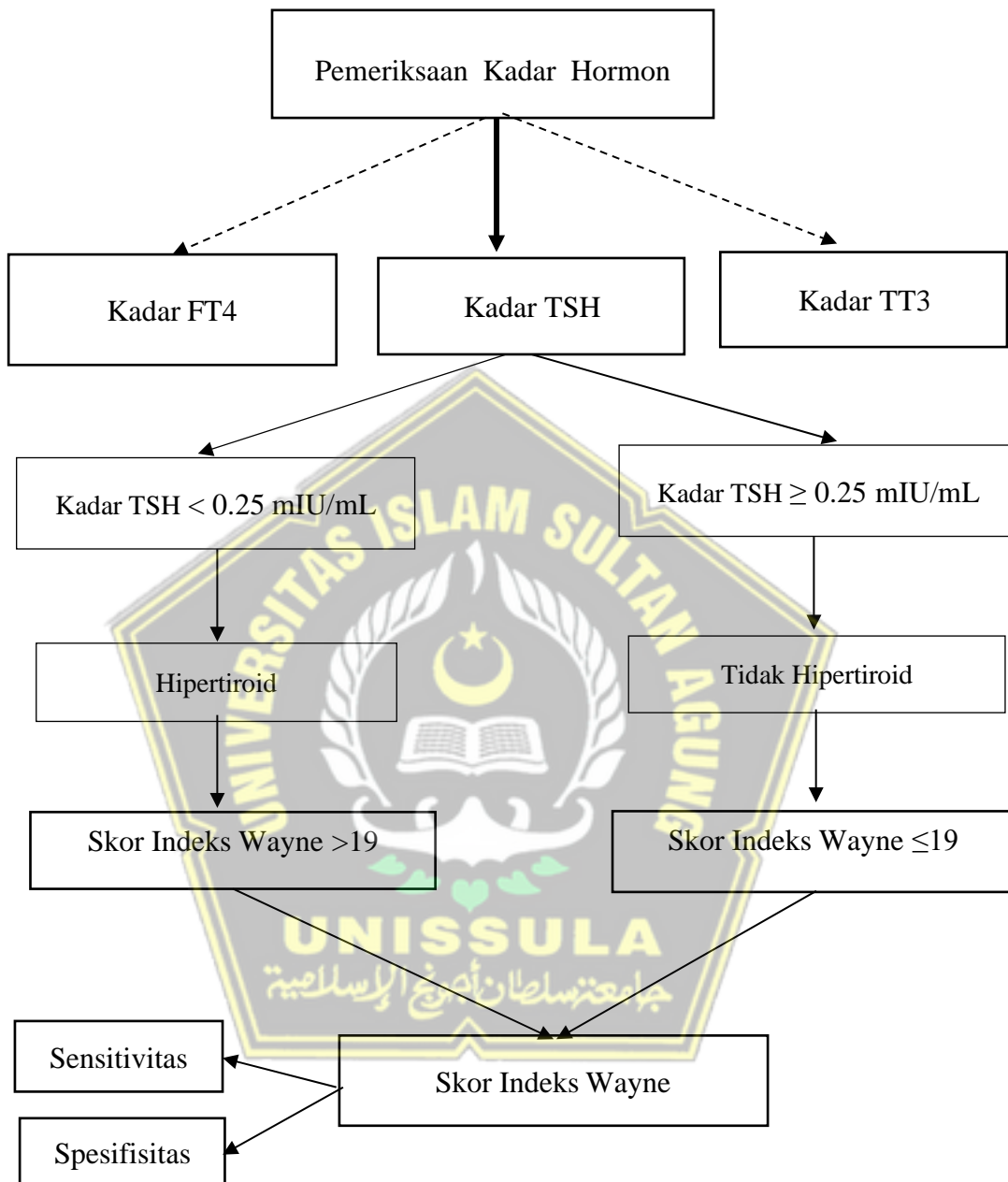
Pemeriksaan kadar hormon FT₄ dapat dikategorikan hipertiroid jika kadarnya >24,5 pmol/l (Renowati, Suraini dan Srianti, 2020). Seseorang dinyatakan menderita hipertiroid apabila kadar TSH di bawah nilai acuan normal disertai dengan kadar FT₄ di atas nilai acuan normal. Sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid yang intak akan menghasilkan sebuah hubungan yang erat antara kadar FT₄ dengan kadar TSH, perubahan sedikit saja dari kadar FT₄ akan mengakibatkan perubahan dari kadar TSH (Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019).

2.3.3. Hormon TT3

Sebagian hormon tiroid yang disekresikan oleh kelenjar tiroid berupa prohormon T4 yang akan diubah menjadi T3 melalui proses deiodinasi pada jaringan perifer. Jalur aktivasi ini bertanggung jawab pada sebagian besar sirkulasi T3. Pemeriksaan FT3 kurang divalidasi secara luas dan kurang kuat dibandingkan FT4, oleh karena itu dalam praktis klinis lebih sering menggunakan pemeriksaan TT3 daripada FT3. Penentuan kadar TT3 baru dilakukan apabila diduga terdapat penyakit hipertiroid tetapi kadar FT4 normal, hal tersebut dilakukan untuk menegakan diagnosis tirotoksikosis T3 (Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019).



2.4. Kerangka Teori



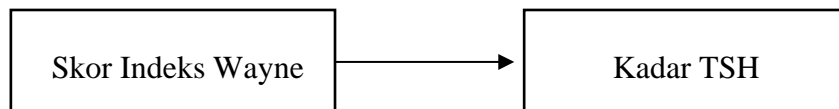
Keterangan:

---▶ : Pemeriksaan hormon lain

—▶ : Pemeriksaan hormon yang diteliti

Gambar 2.4. Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Sensitivitas dan spesifisitas Skor Indeks Wayne yang tinggi dapat digunakan sebagai uji diagnostik dikaitkan kadar TSH pada pasien hipertiroid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang diterapkan pada penelitian ini adalah observasional analitik berupa uji diagnostik. Studi *cross sectional* merupakan rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Skor Indeks Wayne

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar TSH

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Skor Indeks Wayne

Skor Indeks Wayne akan menilai ada atau tidak adanya berbagai tanda dan gejala yang bertujuan untuk menegakan diagnosis hipertiroid. Data diambil dari data sekunder yang diambil saat pertama kali melakukan pemeriksaan yang didapatkan dari rekam medis populasi pasien diduga didiagnosis hipertiroid yang berada di Klinik Endokrin. Interpretasi dari hasil penilain Skor Indeks Wayne sebagai berikut:

- a. Hipertiroid : >19
- b. Tidak Hipertiroid : ≤ 19

Skala data yang digunakan adalah skala nominal

3.2.2.2. Kadar TSH

Kadar TSH dalam darah yang diambil dari data sekunder yang diambil saat pertama kali melakukan pemeriksaan yang didapatkan dari rekam medis populasi pasien diduga didiagnosis hipertiroid yang berada di Klinik Endokrin. Pengukuran kadar TSH dihitung dengan satuan mIU/mL. Interpretasi kadar TSH sebagai berikut:

- a. Hipertiroid : < 0.25 mIU/mL
- b. Tidak Hipertiroid : ≥ 0.25 mIU/mL

Skala data yang digunakan adalah skala nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien yang diduga didiagnosis hipertiroid .

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh pasien yang diduga didiagnosis hipertiroid di Klinik Endokrin Rumah Sakit Islam SultanAgung Semarang selama bulan Januari sampai Desember 2022.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Besar Sampel

Penelitian ini adalah penelitian dengan uji diagnostik dan dapat menggunakan rumus (Dahlan, 2019) :

$$n = \frac{(Z\alpha^2)Sen(1 - Sen)}{d^2 \cdot P}$$

Keterangan:

N = besar sampel

$Z\alpha$ = tingkat kesalahan

d = presisi penelitian (15%)

sen = sensitivitas yang diinginkan dari alat yang diuji nilaidiagnostik nya

P = Prevalensi kasus (20%)

Penelitian yang dilakukan oleh (Naraintran *et al.*, 2018) menyatakan bahwa sensitivitas dari pemeriksaan Skor Indeks Wayne adalah 86,9%. Penelitian tersebut memiliki 53 subyek penelitian. Oleh karena itu, besar sampel pada penelitian ini adalah:

$$n = \frac{(Z\alpha^2)Sen(1 - Sen)}{d^2 \cdot P}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,95 \times 0,05}{0,0225 \times 0,2}$$

$$n = 40,550$$

$$n = 41 \text{ Pasien}$$

3.3.2.2. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel untuk penelitian ini adalah *consecutive sampling* dimana teknik tersebut merupakan salah satu teknik dari *non-probability sampling*. Teknik pengambilan sampel ini dilakukan dengan cara memilih pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi hingga besar sampel terpenuhi.

3.3.2.3. Sampel Penelitian

a. Kriteria Inklusi

1. Pasien hipertiroid di Klinik Endokrin Rumah Sakit

Islam Sultan Agung Semarang

2. Usia >18 tahun

b. Kriteria Eksklusi

1. Data status pasien tidak lengkap, hilang, tidak terbaca

jelas

2. Kehamilan

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Penelitian ini akan menggunakan data rekam medis pasien hipertiroid untuk melihat identitas dari pasien, hasil pemeriksaan Skor Indeks Wayne dan pemeriksaan laboratorium terutama kadar TSH.

3.5. Cara Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui beberapa langkah, yaitu:

1. Persiapan Penelitian

Persiapan penelitian diawali dengan mengajukan judul penelitian, menyusun proposal penelitian hingga seminar proposal penelitian.

2. Pelaksanaan Penelitian

Permintaan surat izin penelitian di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dilakukan sebelum dilaksanakan penelitian.

3. Pengambilan Data

Pengambilan data dari rekam medis pasien hipertiroid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang sudah dipilih menggunakan *consecutive sampling* dengan cara memilih pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi hingga besar sampel terpenuhi.

4. Pengolahan Data

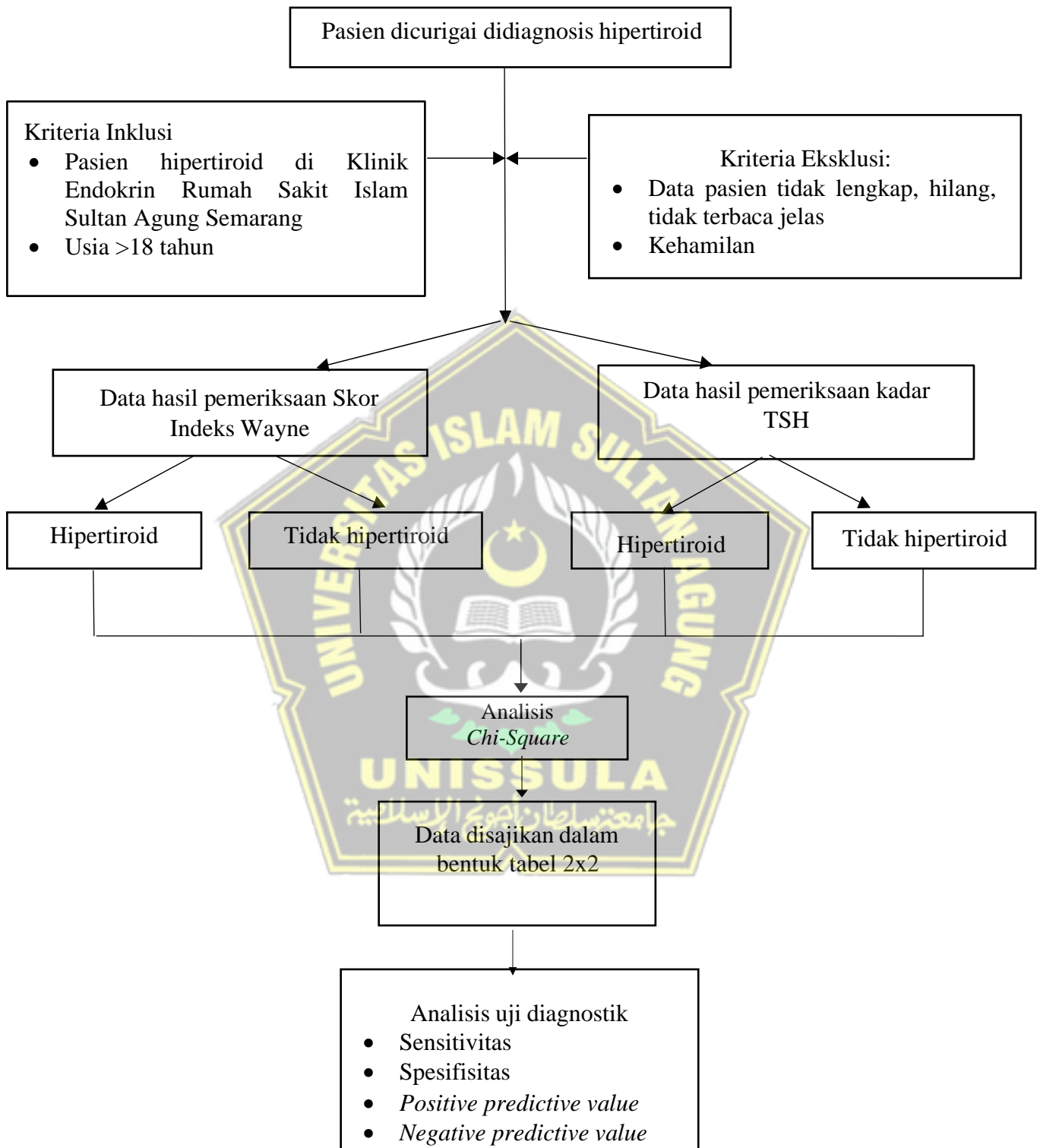
Penyusunan laporan hasil penelitian.

5. Analisis Data

Menganalisis data yang diperoleh.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu

3.7.1. Tempat

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.7.2. Waktu

Bulan Desember 2022 - Januari 2023.

3.8. Analisis Hasil

Data yang terhimpun dilakukan uji korelatif menggunakan analisis *chi-square* kemudian disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Penilaian kemampuan diagnostik Skor Indeks Wayne dilakukan penghitungan menggunakan tabel 2x2, dimana nilai sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, *negative predictive value*, dibandingkan dengan menggunakan baku emas yaitu pemeriksaan kadar TSH. Perangkat lunak yang digunakan pada penelitian ini adalah SPSS.

Penghitungan sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, *negative predictive value* adalah sebagai berikut:

1. Sensitivitas

Sensitivitas adalah proporsi subyek yang sakit dengan hasil uji diagnostik positif (positif benar) dibanding seluruh subyek yang sakit (positif benar + negatif semu), atau kemungkinan bahwa hasil uji diagnostik positif bila dilakukan pada sekelompok subyek yang sakit (Sastroasmoro dan Ismael, 2014).

$$\text{Sensitifitas} = \frac{a}{a + c} \times 100\%$$

2. Spesifisitas

Spesifisitas adalah proporsi subyek sehat yang memberikan hasil uji diagnostik negatif (negatif benar) dibandingkan dengan seluruh subyek yang tidak sakit (negatif benar + positif semu), atau kemungkinan bahwa hasil uji diagnostik akan negatif bila dilakukan pada sekelompok subyek yang sehat (Sastroasmoro dan Ismael, 2014).

$$\text{Spesifisitas} = \frac{d}{d + b} \times 100\%$$

3. *Positive predictive value*

Positif predictive value atau disebut pula sebagai nilai duga positif (ND+ atau NDP) adalah kemungkinan seseorang benar-benar menderita penyakit bila hasil uji diagnostiknya positif (Sastroasmoro dan Ismael, 2014).

$$\text{Positif predictive value} = \frac{a}{a + b} \times 100\%$$

4. *Negative predictive value*

Negative predictive value atau disebut pula sebagai nilai duga negatif (ND- atau NDN) adalah kemungkinan seseorang tidak menderita penyakit bila hasil ujinya negatif (Sastroasmoro dan Ismael, 2014).

$$\text{Negative predictive value} = \frac{d}{c + d} \times 100\%$$

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Desember 2022 – Januari 2023. Data Penelitian ini didapatkan dari data E-prescription Klinik Endokrin serta data di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari – Desember 2022. Penelitian ini pada awalnya melibatkan 75 pasien sebagai populasi penelitian namun terdapat 3 pasien hamil, 1 pasien usia <18 tahun, 1 pasien hipotiroid dan 5 pasien dengan data tidak lengkap sehingga didapatkan hasil akhir sebanyak 65 pasien yang digunakan sebagai subjek untuk diteliti. Teknik *consecutive sampling* digunakan sebagai Teknik pengambilan sampel.

4.1.1. Karakteristik Umum Sampel

Karakteristik umum sampel dinilai berdasarkan jenis kelamin yaitu laki-laki dan perempuan serta berdasarkan usia.

Tabel 4.1. Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase
Laki-laki	14	22 %
Perempuan	51	78 %
Total	65	100 %

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa subjek pada penelitian ini didapatkan 65 pasien. Subjek penelitian terdiri dari 14 pasien laki-laki dan 51 pasien perempuan dengan presentase pasien laki-laki 22% dan pasien perempuan 78% yang dapat diartikan bahwa kasus

hipertiroid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki.

Tabel 4.2. Karakteristik sampel berdasarkan usia

Kelompok Usia	Jumlah	Persentase
19 – 24 tahun	3	4,6 %
25 – 34 tahun	18	27,7 %
> 34 tahun	44	67,7 %
Total	65	100 %

Penelitian ini mengambil data dengan usia >18 tahun. Peneliti membagi usia pasien menjadi tiga kategori yaitu usia 19-24 tahun, 25-34 tahun dan >34 tahun. Tabel 4.2 menunjukkan bahwa usia subjek pada penelitian ini paling banyak dikelompokkan usia >34 tahun yaitu sebanyak 44 pasien (67,7 %) kemudian diikuti kelompok usia 25-35 tahun sebanyak 18 pasien (27,7%) dan kelompok usia 19-24 tahun sebanyak 3 pasien (4,6 %).

4.1.2. Hasil Pemeriksaan Skor Indeks Wayne dan Kadar TSH

4.1.2.1. Hasil Pemeriksaan Skor Indeks Wayne

Pemeriksaan Skor Indeks Wayne berguna untuk mendiagnosis hipertiroid dengan pemeriksaan tanda serta gejala. Diagnosis hipertiroid pada pasien dengan pemeriksaan Skor Indeks Wayne ditegakkan apabila pada pemeriksaan Skor Indeks Wayne didapatkan hasil >19 (Qashqary *et al.*, 2020).

Tabel 4.3. Hasil Pemeriksaan Skor Indeks Wayne pada pasien Hipertiroid

No	Skor Indeks Wayne	Jumlah	Persentase
1.	Hipertiroid	37	57 %
2.	Tidak Hipertiroid	28	43%
Total		65	100%

Hasil pemeriksaan Skor Indeks Wayne pada subjek penelitian ini didapatkan pasien dengan hasil Skor Indeks Wayne hipertiroid sebanyak 37 pasien (57%) dan hasil Skor Indeks Wayne tidak hipertiroid sebanyak 28 pasien (43%).

4.1.2.2. Hasil Pemeriksaan Kadar TSH

Hipofisis anterior mensekresikan sebuah hormon glikoprotein yaitu TSH. Sintesis dan sekresi dari hormon tiroid dikendalikan oleh TSH (Maulidiyanti, 2018). Diagnosis hipertiroid pada pasien dengan pemeriksaan kadar TSH ditegakan apabila kadar TSH < 0.25 mIU/mL.

Tabel 4.4. Hasil Pemeriksaan kadar TSH pada pasien Hipertiroid

No	Kadar TSH	Jumlah	Persentase
1.	Hipertiroid	36	56 %
2.	Tidak Hipertiroid	29	44 %
Total		65	100%

Hasil pemeriksaan kadar TSH pada subjek penelitian ini didapatkan pasien dengan hasil kadar TSH hipertiroid sebanyak 36 pasien (56%) dan hasil negatif sebanyak 29 pasien (44%).

4.1.2.3. Analisis *Chi-square* Skor Indeks Wayne dengan Kadar TSH

Analisis *Chi-square* digunakan untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara Skor Indeks Wayne dengan kadar TSH.

Tabel 4.5. Analisis *Chi-square* Skor Indeks Wayne terhadap kadar TSH

	Kadar TSH		Total	P- Value	
	Positif	Negatif			
Skor Indeks Wayne	Positif	31	6	37	0,00
	Negatif	5	23	28	
Total		36	29	65	

Hasil uji dengan *chi-square* diperoleh nilai *P-value* adalah 0,00 ($P < 0,05$) yang berarti terdapat hubungan antara Skor Indeks Wayne dengan kadar TSH.

4.1.2.4. Sensitivitas, Spesifisitas, *Positive Predictive Value* dan *Negatif Predictive Value* Skor Indeks Wayne terhadap Kadar TSH

Secara umum pada uji diagnostik terdapat variabel bebas yaitu pemeriksaan yang di uji dan variabel terikat yaitu sakit atau tidaknya seseorang pasien yang ditentukan oleh pemeriksaan baku emas (Sastroasmoro dan Ismael, 2014). Hasil akhir suatu penelitian uji diagnostik disajikan dalam tabel 2x2, dari tabel tersebut dapat dihitung berbagai nilai uji diagnostik seperti Sensitivitas, Spesifisitas, *Positive*

Predictive Value dan *Negatif Predictive Value* (Dahlan, 2019).

Tabel 4.6. Hasil pemeriksaan dengan uji diagnostik yang diteliti

		Kadar Hormon TSH		Total
		Positif	Negatif	
Skor Indeks Wayne	Positif	31 (a)	6 (b)	37
	Negatif	5 (c)	23 (d)	28
Total		36	29	65

Subjek penelitian pada penelitian ini sebanyak 65 pasien. Berdasarkan perhitungan tabel 2x2 di atas didapatkan hasil positif sejati sebanyak 31 pasien (47,8 %) yang berarti menunjukkan hasil uji positif pada pemeriksaan Skor Indeks

Wayne dan pasien terdiagnosis hipertiroid. Hasil positif semu sebanyak 6 pasien (9,2%) yang berarti hasil uji positif menggunakan pemeriksaan Skor Indeks Wayne tetapi pasien tidak terdiagnosis hipertiroid. Hasil negatif semu terdapat 5 pasien (7,7%) yang berarti hasil uji negatif menggunakan pemeriksaan Skor Indeks Wayne tetapi pasien terdiagnosis

hipertiroid. Hasil negatif sejati terdapat 23 pasien (35,3%) yang berarti hasil uji negatif menggunakan pemeriksaan

Skor Indeks Wayne dan pasien tidak terdiagnosis hipertiroid.

Hasil analisis dan uji statistik diagnostiknya adalah sebagai berikut:

$$\text{Sensitivitas} = \frac{a}{a+c} \times 100\% = \frac{31}{31+5} \times 100\% = 86,1 \%$$

$$\text{Spesifisitas} = \frac{d}{d+b} \times 100\% = \frac{23}{23+6} \times 100\% = 79,3 \%$$

$$\text{Positive predictive value} = \frac{a}{a+b} \times 100\% = \frac{31}{31+6} \times 100\% = 83,8 \%$$

$$\text{Negative Predictive value} = \frac{d}{c+d} \times 100\% = \frac{23}{5+23} \times 100\% = 82,1 \%$$

Pemeriksaan Skor Indeks Wayne untuk mendeteksi hipertiroid dibandingkan dengan pemeriksaan kadar TSH sebagai baku emasnya memiliki sensitivitas sebesar 86,1 % yang berarti kemampuan pemeriksaan Skor Indeks Wayne untuk mendapatkan hasil positif pada 100 pasien hipertiroid adalah 86 pasien. Berdasarkan nilai spesifisitas yang diperoleh sebesar 79,3 % berarti kemampuan pemeriksaan Skor Indeks Wayne untuk mendapatkan hasil negatif pada 100 pasien tidak hipertiroid adalah 79 pasien. *Positive predictive value* pada penelitian ini sebesar 83,8 % yang menunjukkan bahwa kemampuan pemeriksaan Skor Indeks dengan hasil positif pada 100 pasien yang benar-benar hipertiroid adalah 84 pasien. *Negative predictive value* yang didapatkan sebesar 82,1 % menunjukkan bahwa kemampuan pemeriksaan Skor Indeks Wayne dengan hasil negatif pada 100 pasien tidak hipertiroid sebesar 82 pasien.

4.2. Pembahasan

Hasil pada penelitian ini didapatkan sensitivitas 86,1 %, spesifisitas 79,3 %, *Positive predictive value* 83,8 % dan *Negative predictive value*

82,1%. Skor Indeks Wayne merupakan alat penilaian klinis untuk mengevaluasi keberadaan hipertiroid. Terlepas dari semua modalitas canggih, pemeriksaan klinis harus menjadi hal pertama dan terpenting yang harus ditekankan seperti yang ditunjukkan dalam Skor Indeks Wayne terutama di negara berkembang. Skor Indeks Wayne sangat bermanfaat di daerah dengan kekurangan sumber daya atau daerah yang memiliki keterbatasan untuk dilakukan pemeriksaan kadar hormon. Skor Indeks Wayne memiliki akurasi diagnostik yang baik, oleh karena itu Skor Indeks Wayne dapat diterapkan untuk diagnosis awal terutama pada perempuan usia subur karena efek merugikan dari gangguan tiroid dapat dicegah dengan cepat. Skor Indeks Wayne membuktikan bahwa pemeriksaan klinis masih dapat dilakukan meskipun terdapat modalitas diagnostik canggih seperti pemeriksaan hormon. Hal ini sejalan dengan sebuah studi prospektif di India yang melakukan penelitian terkait uji diagnostik Skor Indeks Wayne untuk mendiagnosis hipertiroid menghasilkan sensitivitas 86.9%, spesifisitas 96.6%, *negative predictive value* 90.2% dan *positive predictive value* 95.2% (Naraintran *et al.*, 2018).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas jenis kelamin pada penelitian ini adalah perempuan yaitu sebanyak 51 pasien (78%), sedangkan laki-laki sebanyak 14 pasien (22%) dengan rasio 4:1. Perempuan yang menggunakan alat kontrasepsi hormonal terutama kontrasepsi oral yang akan menyebabkan peningkatan TBG dan nilai total T4 (Ersantika Sari Erent, Setyawan Henry, Udiyono Ari, 2019). Faktor yang diduga berperan terhadap

tingginya kejadian hipertiroid pada perempuan dibandingkan laki-laki adalah hormon. Perubahan hormon selama kehamilan dapat mempengaruhi fungsi tiroid dan setelah melahirkan beberapa perempuan mengalami masalah gangguan fungsi tiroid, selain itu juga terdapat faktor lain seperti genetik, produksi auto antibodi tiroid yang lebih rentan pada perempuan dibandingkan laki-laki (Asturiningtyas dan Kumorowulan, 2017). Hal tersebut sesuai penelitian oleh (Naraintran *et al.*, 2018) yang menjelaskan bahwa hipertiroid lebih banyak menyerang perempuan dibandingkan laki-laki dengan rasio 12:1 (Naraintran *et al.*, 2018). Prevalensi hipertiroid di Amerika pada perempuan sebesar 1,9 % dan laki-laki 0,9 % (Musoddaq, Hidayat dan Samsudin, 2022). Prevalensi hipertiroid apabila dilihat dari jenis kelamin lebih banyak pada perempuan dari pada laki-laki, dengan persentase 0,6% pada perempuan dan 0,2% pada laki-laki (Dewi, Permatasari dan Ulandari, 2020). Penyakit hipertioroid biasanya lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki dengan perbandingan 8:1 (Made *et al.*, 2020). Prevalensi penyakit hipertiroid pada perempuan sebesar 0,5 – 2,0 % dan 10 kali lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki (Risksedas, 2013).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa karakteristik sampel berdasarkan usia didominasi oleh kelompok usia di atas 34 tahun yaitu sebanyak 44 pasien (67,7 %), kemudian diikuti kelompok usia 25-34 tahun sebanyak 18 pasien (27,7%) dan kelompok usia 19-24 tahun sebanyak 3 pasien (4,6 %) dengan rasio 15:6:1. Sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid mengalami perubahan seiring bertambahnya usia (Liu *et al.*, 2021). Hal

tersebut sesuai penelitian oleh (Kemenkes RI, 2013) prevalensi penyakit hipertiroid di Indonesia adalah 0.6% pada perempuan dan 0,2% pada laki-laki dengan rincian pada usia 15-24 tahun 0.4%, usia 25-34 tahun 0,3%, dan usia di atas 34 tahun 0,5% (Kemenkes RI, 2013). Perbedaan hanya terdapat pada kelompok usia 19 -24 tahun dan kelompok usia 25 -34 tahun. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kelompok usia 25-34 tahun terdapat pada urutan ketiga kelompok usia terbanyak mengalami hipertiroid sedangkan pada penelitian ini kelompok usia 25-34 tahun menempati urutan kedua dari urutan kelompok usia terbanyak mengalami hipertiroid. Hal ini sesuai dengan survei oleh Tunbridge WMG yang menyatakan bahwa prevalensi hipertiroid terbesar pada kelompok usia pra-menopause (Naraintran *et al.*, 2018).

Penelitian ini menemukan korelasi antara Skor Indeks Wayne dengan kadar TSH dikarenakan *P-value* yang didapatkan <0,05. Pemeriksaan kadar hormon TSH merupakan hal yang paling pertama dilakukan karena memiliki tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Seseorang dinyatakan menderita hipertiroid bila kadar hormon TSH dibawah nilai acuan yaitu <0.25 mIU/mL. Penentuan kadar hormon TSH digunakan untuk mendiganosis hipertiroid karena merefleksikan status sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid. Kenaikan atau penurunan sedikit saja dari kadar hormon tiroid akan menyebabkan pelepasan hormon TSH yang berbanding terbalik sekitar 10 kali (Made *et al.*, 2020). Hal tersebut sesuai dengan penelitian (Naraintran *et al.*, 2018) yang menyatakan bahwa terdapat korelasi antara Skor Indeks Wayne dengan kadar TSH (Naraintran *et al.*, 2018). Penelitian oleh (Sabir *et*

al., 2014) menyatakan bahwa semua pasien dengan peningkatan hormon tiroid mengalami peningkatan Skor Indeks Wayne dan ketika terjadi peningkatan hormon tiroid maka akan terjadi penurunan kadar TSH (Sahan, 2022).

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu menggunakan jumlah sampel yang sedikit dan menggunakan data sekunder dimana peneliti tidak memeriksa atau berhubungan dengan pasien secara langsung dan hanya melihat data rekam medis yang telah ditulis.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Penelitian ini terkait uji diagnostik Skor Indeks Wayne terhadap kadar TSH pada pasien hipertiroid di Klinik Endokrin RSI Sultan Agung Semarang dengan kesimpulan sebagai berikut:

- 5.1.1. Skor Indeks Wayne memiliki sensitivitas 86,1 %, spesifisitas 79,3 % sehingga pemeriksaan Skor Indeks Wayne ini dapat digunakan sebagai alat diagnostik pada hipertiroid.
- 5.1.2. Angka kejadian hipertiroid lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan rasio 4:1
- 5.1.3. Angka kejadian hipertiroid lebih banyak pada kelompok usia >34 tahun dibandingkan kelompok usia 25-34 tahun dan kelompok usia 19-24 tahun.dengan rasio 15:6:1
- 5.1.4. Terdapat hubungan antara Skor Indeks Wayne dengan Kadar TSH pada pasien hipertiroid.
- 5.1.5. Skor Indeks Wayne memiliki *Positive predictive value* 83,8 % dan *Negative predictive value* 82,1%.

5.2. Saran

- 5.2.1. Untuk peneliti yang akan melakukan penelitian selanjutnya disarankan menggunakan jumlah sampel yang lebih banyak dan peneliti ikut memeriksa langsung kepada pasien.
- 5.2.2. Penelitian terkait uji diagnostik Skor Indeks Wayne disarankan

beberapa kali diuji untuk menambah keakuratan Skor Indeks Wayne agar dapat diaplikasikan terutama di daerah terpencil dan unit kesehatan dasar seperti puskesmas sebagai diagnosis awal hipertiroid.



DAFTAR PUSTAKA

- Asturiningtyas, I.P. dan Kumorowulan, S. (2017) 'Characteristics of Patients with Thyroid Dysfunction: An Epidemiological Study', *Media Gizi Mikro Indonesia*, 8(1), pp. 43–54. doi:10.22435/mgmi.v8i1.7685.43-54.
- Beynon, M.E. dan Pinneri, K. (2016) 'An Overview of the Thyroid Gland and Thyroid-Related Deaths for the Forensic Pathologist', *Academic Forensic Pathology*. SAGE Publications Inc., pp. 217–236. doi:10.23907/2016.024.
- Christianson, A. dan Bender, H. (2020) *THYROID DISORDER TAKE CHARGE OF YOUR*. New York.
- Dahlan, sopiyudin M. (2019) *BESAR SAMPEL DAN CARA PENGAMBILAN SAMPEL dalam penelitian kedokteran dan kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Dewi, R., Permatasari, J. dan Ulandari, L. (2020) 'Pola Penggunaan Obat Antitiroid Pada Pasien Hipertiroid Di Rsud Raden Mattaher Jambi', *Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 6(1), pp. 114–124
- Doubleday, A.R. dan Sippel, R.S. (2020) 'Hyperthyroidism', *Gland Surgery*. AME Publishing Company, pp. 124–135. doi:10.21037/gs.2019.11.01.
- Ersantika Sari Erent, Setyawan Henry, Udiyono Ari, S.A. (2019) 'Faktor Risiko Hipertiroid pada Wanita Subur', *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 3(3), pp. 1–10. Available at: <https://www.neliti.com/id/publications/18572/beberapa-faktor-risiko-kejadian-hipertiroid-pada-wanita-usia-subur-di-kabupaten>.
- Katzung, B.G. (2012) *Basic & Clinical Pharmacology Fourteenth Edition a LANGE medical book*. 14th edn, *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th edn. San Francisco: McGraw Hill Education. Available at: www.mhprofessional.com.
- Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia (2017) *Pedoman pengelolaan penyakit hipertiroid*. Bandung.
- Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2019) *Kapita Selekta Tiroidologi Klinik*. Jakarta: PB PERKENI.
- Kemenkes RI (2013) *Riset Kesehatan Dasar 2013*, *KEMENKES RI*. Jakarta. doi:10.1517/13543784.7.5.803.
- Kemenkes RI (2015) *InfoDATIN (pusat data dan informasi kemenkes RI)*.

- Khalid, S. dan Ahmad, S.I. (2016) *Thyroid Disorders*. Switzerland: Springer International. doi:10.1007/978-3-319-25871-3.
- Kravets, I. (2016) *Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment*. Available at: www.aafp.org/afp.
- Kurniawan, L.B. dan Arif, M. (2018) 'DIAGNOSIS TIROID (Diagnosis of Thyroid)', *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 21(3), p. 304. doi:10.24293/ijcpml.v21i3.1285.
- Liu, Y. Shan, Zn. Cheng, M. Cao, C. Cao, X. Chen, P. (2021) 'Expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with thyroid diseases in China (2021)', *Aging Medicine*, 4(2), pp. 70–92. doi:10.1002/agm2.12165.
- Luster, M., Duntas, L.H. dan Wartofsky, L. (2019) *A Comprehensive Guide for the Clinician The Thyroid and Its Diseases*.
- Made, N. Made, Srikandi, P. Suwidnya, W. (2020) 'HIPERTIROIDISMEE GRAVES DISEASE:CASE REPORT', *Jurnal Kedokteran Raflesia*, 6(1), p. 2020. Available at: <https://ejournal.unib.ac.id/index.php/jukeraflesia>.
- Marie, L. dan Moore Elaine (2013) *Advances in Graves' Disease and Other Hyperthyroid Disorders*. Jefferson, North Carolina, and London: McFarland & Company.
- Maulidiyanti, E.T.S. (2018) 'Hubungan Kadar TSH Terhadap Kadar FT4 Pada Pasien Tiroid Di Bangkalan', *the Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 1(2), p. 21. doi:10.30651/jmlt.v1i2.1487.
- Mullur, R. Liu, Y. Brent, G. Y-y, Liu (2014) 'Thyroid Hormone Regulation of Metabolism', *Physiol Rev*, 94, pp. 355–382. doi:10.1152/physrev.00030.2013.-Thyroid.
- Musoddaq, M.A., Hidayat, T. dan Samsudin, M. (2022) 'USIA SUBUR The Relationship between Stress Level and Hyperthyroid Incidence in Women of Childbearing Age', pp. 11–22.
- Naraintran. David S., Sandeep Kumar. K., Raveendran B. K., Eashwara Pillai (2018) 'Accuracy of Wayne's criteria in diagnosing hyperthyroidism: a prospective study in south Kerala, India', *International Surgery Journal*, 5(4), p. 1267. doi:10.18203/2349-2902.isj20181056.
- Netter dan Frank H (2014) *Atlas of Human Anatomy*. 6th edn. Philadelphia: SAUNDERS ELSEIVER.

- Qashqary, M. Tobaiqy, M. Al-Sutari, M. Mujallad, A. Alsheikh, I. (2020) 'Prevalence of Suspected Cases of Hyperthyroidism in Jeddah by Using Wayne's Scoring Index', *Cureus* [Preprint]. doi:10.7759/cureus.11538.
- Renowati, R., Suraini, S. dan Srianti, J. (2020) 'Korelasi Kadar Thyroxine Dengan Thyroid Stimulating Hormon Pada Suspek Penderita Hipertiroid', *Prosiding Seminar Kesehatan Perintis*, 3(2), pp. 24–30.
- Ross, D.S. Burch, H. Cooper, D. Greenlee, M. Laurberg, Peter (2016) 'American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis', *Thyroid*, 26(10), pp. 1343–1421. doi:10.1089/thy.2016.0229.
- Sabir, A. Abubakar, S. Fasanmade, O. Haruna, G. Iwuala, S (2014) 'Correlation between wayne's score and laboratory evidence of thyrotoxicosis in Nigeria', *Sub-Saharan African Journal of Medicine*, 1(3), p. 142. doi:10.4103/2384-5147.138944.
- Sahan, H.P. (2022) *KORELASI KADAR THYROID STIMULATING HORMONE (TSH) DI RS BHAYANGKARA TK . I RADEN SAID SUKANTO Disusun Oleh : Jakarta.*
- Sastroasmoro, S. dan Ismael, S. (2014) 'Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis'.
- Sherwood, L. (2018) *Fisiologi Manusia Dari sel ke Sistem*. 9th edn. Jakarta: EGC.
- Soh, S.B. dan Aw, T.C. (2018) 'Laboratory testing in thyroid conditions - Pitfalls and clinical utility', *Annals of Laboratory Medicine*, 39(1), pp. 3–14. doi:10.3343/alm.2019.39.1.3.
- The Indonesian Society of Endocrinology (2012) 'Indonesian Clinical Practice Guidelines for Hyperthyroidism', *JAFES*, 27. Available at: www.asean-endocrinejournal.org.
- Tirunelveli, T. (2014) *STUDY OF WAYNE'S DIAGNOSTIC CRITERIA IN HYPERTHYROIDISM*. CHENNAI.
- Tortora, Gerard J. dan Derrickson, B. (2016) *Principles of Anatomy and Physiology*. 12th edn. Hoboken: John Wiley & Sons.