

**AKURASI UJI KADAR HORMON TSH DALAM
MENDETEKSI PENYAKIT GRAVES
Studi Observasional Analitik pada Pasien Gangguan Tiroid
di RSI Sultan Agung Semarang**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Merliany Dewi

30101900121

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

**AKURASI UJI KADAR HORMON TSH DALAM
MENDETEKSI PENYAKIT GRAVES
Studi Observasional Analitik pada Pasien Gangguan Tiroid
di RSI Sultan Agung Semarang**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Merliany Dewi

30101900121

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 21 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I,

dr. Nur Anna Chalimah S., Sp.PD., KEMD. FINASIM

Anggota Tim Penguji

dr. Dina Anggraeny S, Sp.Rad

Pembimbing II,

Dr. dr. Tjatur Sembodo, M.S

dr. Naili Sofi Riasari, Sp.N

Semarang, 20 Juni 2023
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,

Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF, SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Merliany Dewi

NIM : 30101900121

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

**“AKURASI UJI KADAR HORMON TSH DALAM MENDETEKSI
PENYAKIT GRAVES (Studi Observasional Analitik pada Pasien Gangguan
Tiroid di Klinik Endokrin RSI Sultan Agung Semarang)”**

Adalah benar hasil karya saya sendiri dan penuh kesadaran saya tidak melakukan Tindakan plagiasi. Apabila saya terbukti melakukan Tindakan plagiasi, saya siap menerima sanksi yang berlaku.

Semarang, 20 Juni 2023
Yang menyatakan,



Merliany Dewi
30101900121

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillahirabbil'alamiin, segala puji syukur kepada Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini tepat waktu dengan judul **“AKURASI UJI KADAR HORMON TSH DALAM MENDETEKSI PENYAKIT GRAVES (Studi Observasional Analitik pada Pasien Gangguan Tiroid di Klinik Endokrin RSI Sultan Agung Semarang)”**.

Shalawat serta salam penulis haturkan pada junjungan besar Nabi Muhammad SAW karena beliau adalah jaman kegelapan (jahiliyah) menjadi jaman yang terang benderang. Tujuan penyusunan skripsi ini adalah untuk memenuhi tugas akhir dan melengkapi syarat dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp. KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Nur Anna Chalimah Sadyah, Sp.PD, KEMD, FINASIM dan Dr. dr.Tjatur Sembodo M.S selaku dosen pembimbing I dan II yang telah banyak memberi ilmu dan meluangkan waktu untuk membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.

3. dr. Dria Anggraeny Sutikno Sp. Rad dan dr. Naili Sofi Riasari Sp. N. selaku dosen penguji I dan II yang telah meluangkan waktu untuk mengarahkan dan membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
4. Para Pimpinan dan Staff Unit Rekam Medis RSI Sultan Agung Semarang yang telah mengizinkan dan membantu peneliti dalam pengambilan data penelitian skripsi ini.
5. Orang tua penulis yang selalu mendukung dan memberi doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman – teman seperjuangan penulis dan keluarga besar Vorticossa 2019 dan semua pihak yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan mengingat keterbatasan penulis. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Harapan penulis semoga skripsi ini bermanfaat bagi para pembaca, almameter dan menjadi salah satu sumbangan untuk dunia ilmiah dan kedokteran.

Wassalamu 'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 07 Juni 2023
Penulis,

Merliany Dewi

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I.....	1
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	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Anatomi dan Fisiologi Kelenjar Tiroid	5
2.1.1. Kelainan Kelenjar Tiroid.....	6
2.1.2. Penyakit <i>Grave</i> '	7
2.1.3. Faktor Risiko.....	8
2.1.4. Patofisiologi	11
2.1.5. Manifestasi Klinis	12
2.1.6. Penegakkan Diagnosis	14
2.2. Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	15

2.2.1. Deskripsi Biokimiawi.....	15
2.2.2. Mekanisme Kerja	17
2.2.3. Signifikansi Klinis.....	18
2.3. Penggunaan Ultrasonografi Pada <i>Grave ' Disease</i>	19
2.4. USG <i>Ultrasound Tiroid</i>	22
2.5. Kerangka Teori.....	23
2.6. Kerangka Konsep	23
2.7. Hipotesis	23
BAB III METODE PENELITIAN.....	24
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	24
3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	24
3.2.1. Variabel.....	24
3.2.2. Definisi Operasional.....	24
3.3. Populasi dan Sampel.....	27
3.3.1. Populasi Penelitian.....	27
3.3.2. Sampel.....	27
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	29
3.4.1. Instrumen.....	29
3.4.2. Bahan Penelitian.....	29
3.5. Cara Penelitian.....	30
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
3.7. Alur Penelitian.....	31
3.8. Analisis Data	31
3.8.1. Analisis Univariat.....	31
3.8.2. Analisis Bivariat.....	32
3.8.3. Analisis AUROC.....	33
BAB IV HASIL PENELITIAN	35
4.1. Hasil Penelitian.....	35
4.2. Pembahasan	39
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1. Kesimpulan.....	43

5.2. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN.....	47



DAFTAR SINGKATAN

AUC	: <i>Area Under the Curve</i>
FT4	: <i>Free Thyroxine</i>
T3	: <i>Triiodothyronine</i>
T4	: <i>Thyroxine</i>
TRAb	: <i>Thyrotropin Receptor Antibody</i>
TRAb	: <i>Thyrotropin Receptor Antibody</i>
TRH	: <i>Thyrotropin- Release Hormone</i>
TSH	: <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
TSI	: <i>Thyroid-stimulating immunoglobulin</i>
TT3	: <i>Total Triiodothyronine</i>
USG	: <i>Ultra Sonography</i>

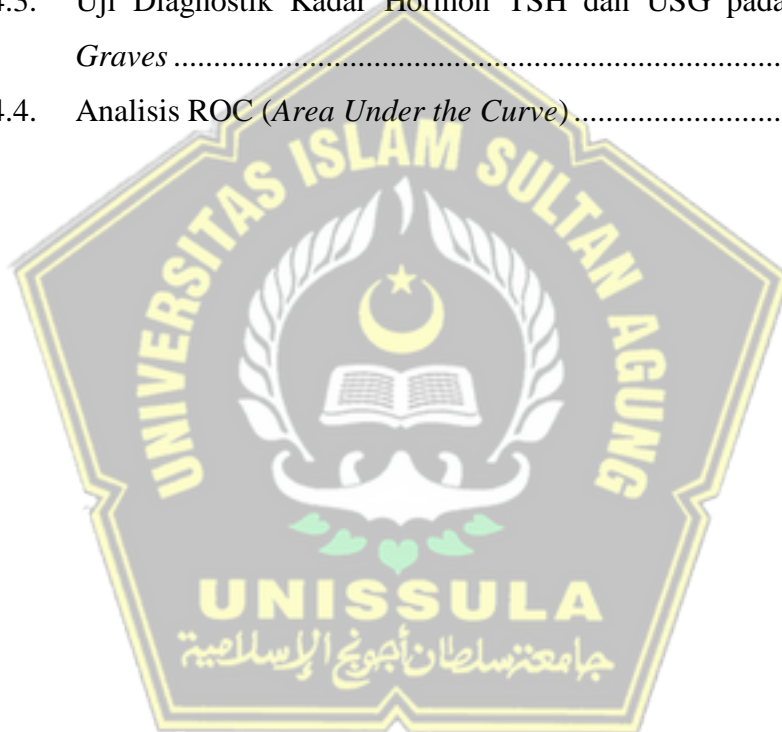


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Patofisiologi <i>Grave' Disease</i>	12
Gambar 2.2.	Sonogram lobus kiri kelenjar tiroid pada bidang transversal menunjukkan goiter yang membulat. L = lobus yang membesar, I = isthmus yang melebar, T = trakea, C = arteri karotis, J = vena jugularis, S = otot sternokleidomastoid, m = otot strap, E = kerongkongan	21
Gambar 2.3.	Ultrasonografi Doppler tampilan longitudinal lobus kanan (A) dan lobus kiri (B) tiroid pada pria 35 tahun dengan Penyakit <i>Grave</i> , menunjukkan pola vaskular klasik " <i>thyroid inferno</i> "	21
Gambar 2.4.	Kerangka Teori.....	23
Gambar 2.5.	Kerangka Konsep.....	23
Gambar 3.1.	Alur Penelitian	31
Gambar 3.2.	Perhitungan 2x2	32
Gambar 4.1.	Kurva ROC (<i>Area Under the Curve</i>)	38

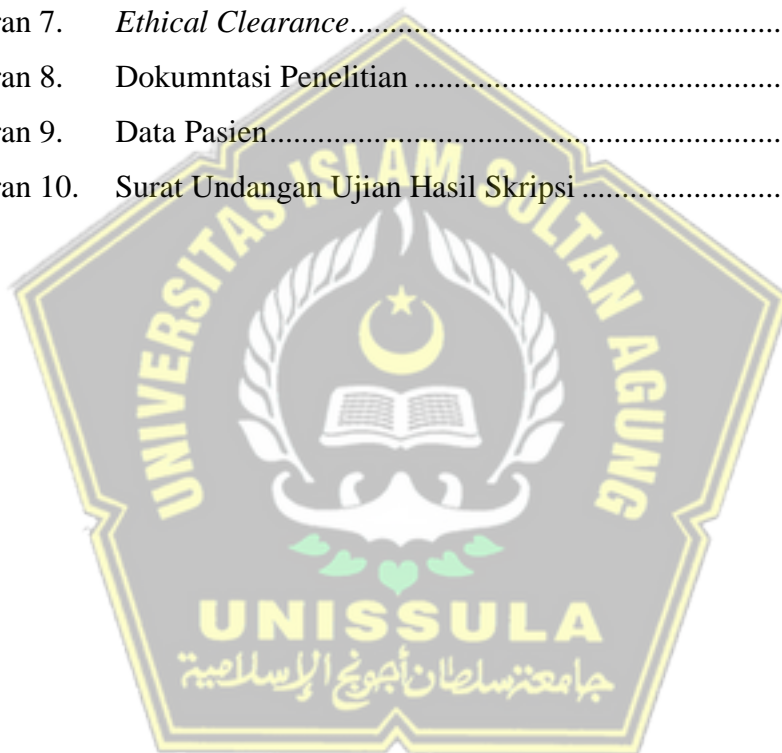
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Nilai Normal Panel Tiroid (Ehlers <i>et al.</i> , 2019).....	15
Tabel 3.1.	Analisis Hasil	32
Tabel 3.2.	Kriteria Nilai AUC	34
Tabel 4.1.	Karakteristik Pasien	35
Tabel 4.2.	Gambaran Penyakit <i>Graves</i> Berdasarkan Uji Kadar HORMON TSH dan USG	36
Tabel 4.3.	Uji Diagnostik Kadar Hormon TSH dan USG pada Penyakit <i>Graves</i>	37
Tabel 4.4.	Analisis ROC (<i>Area Under the Curve</i>)	39



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Uji Mean	47
Lampiran 2.	Hasil Uji Deskriptif	48
Lampiran 3.	Hasil <i>chi-Square</i>	49
Lampiran 4.	Kurva ROC.....	50
Lampiran 5.	Surat Ijin Penelitian.....	51
Lampiran 6.	Surat Selesai Penelitian	55
Lampiran 7.	<i>Ethical Clearance</i>	56
Lampiran 8.	Dokumentasi Penelitian	57
Lampiran 9.	Data Pasien.....	58
Lampiran 10.	Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi	78



INTISARI

Hipertiroid merupakan kondisi Autoimun yang ditandai dengan hipertiroidisme akibat adanya antibodi yang meningkat mengaktifkan reseptor tirotropin sehingga kelenjar tiroid tumbuh berlebihan dan sintesis hormon tiroid oleh folikel tiroid terjadi peningkatan. Penyebab tersering hipertiroid adalah Penyakit *Graves*. Pemeriksaan yang digunakan yaitu USG untuk menentukan adanya pembesaran tiroid yang terdapat gambaran khas. Pemeriksaan laboratorium dari hormon tiroid juga penting, salah satunya adalah pemeriksaan kadar hormon TSH. Penelitian ini bertujuan mencari akurasi uji kadar hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves*.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik berupa uji diagnostik. Penelitian melibatkan 70 orang pasien dengan gangguan tiroid di klinik endokrin RSI Sultan Agung Semarang sebagai subjek atau sampel penelitian. Analisis data menggunakan chi Square dan kurva ROC.

Hasil penelitian pada 70 orang sampel dengan gangguan tiroid di Klinik Endokrin RSI Sultan Agung Semarang sebagai sampel penelitian. Hasil chi square $p > 0,05$ sehingga tidak terdapat hubungan bermakna antara uji kadar hormon TSH dan Penyakit *Graves*. Akurasi kadar hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves* didapatkan nilai AUC 1 yang artinya sangat baik.

Kesimpulan penelitian ini adalah nilai uji akurasi kadar hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves* sangat baik. Uji kadar hormon TSH dapat diterapkan untuk mendeteksi Penyakit *Graves*.

Kata Kunci: *Thyroid Stimulating Hormon* (TSH), Ultrasonografi (USG), Penyakit *Graves*.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit *Graves* merupakan penyakit autoimun dengan tanda hipertiroidisme disebabkan keberadaan antibodi *Thyroid-stimulating immunoglobulin* (TSI) yang bersirkulasi dalam darah, mengikat, dan mengaktifkan reseptor tirotropin, sehingga menstimulasi pertumbuhan kelenjar tiroid serta meningkatkan sintesis hormon tiroid (Ehlers *et al.*, 2019). Manifestasi klinis yang umumnya ditemukan terutama mempengaruhi jantung, otot rangka, mata, kulit, tulang, dan hati. Diagnosis Penyakit *Graves* yang terlambat akan sangat berbahaya karena kondisi ini merupakan predisposisi terjadinya komplikasi dari kadar kelenjar tiroid yang tinggi dalam darah (*thyroid storm*) yang membawa morbiditas dan mortalitas tinggi (Pokhrel & Bhusal, 2022).

Penyakit ini merupakan penyebab paling umum dari hipertiroidisme. Penyakit *Graves* menjadi wakil dari 60-90% seluruh penyebab hipertiroid di berbagai daerah di dunia. Pada studi Wickham di Inggris, kejadiannya melaporkan 100-200 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Insiden pada perempuan di Inggris sudah mendapatkan laporan hingga 80 kasus 100.000 per tahun (Yeung, 2022). Prevalensi keseluruhan hipertiroidisme di Amerika Serikat sebesar 1,2% dengan insiden 20/100.000 sampai 50/100.000, paling sering terjadi di usia 20-50 tahun. Penyakit *Graves* lebih sering terjadi pada perempuan dari pada laki-laki. Beberapa data

menunjukkan risiko seumur hidup di perempuan dan laki-laki masing-masing sebesar 3% dan 0,5% (Hussain *et al.*, 2017). Belum terdapat data nasional mengenai Penyakit *Graves'* di Indonesia, tetapi penelitian di RSUP Cipto Mangunkusumo melaporkan bahwa kejadiannya sebesar 21% dari semua kasus hipertiroid (Subekti & Pramono, 2018).

Pemeriksaan kadar tiroid merupakan pemeriksaan yang sering digunakan untuk penegakan diagnosis gangguan tiroid. Tes kadar tiroid dapat digunakan sebagai skrining, untuk menegakkan diagnosis hipertiroid dan hipotiroid, menilai perawatan medis, dan dalam menindak lanjuti kanker tiroid. Penyebab paling banyak hipertiroid adalah Penyakit *Graves* dengan manifestasi klinis berupa *trias Merseburger* yang terdiri dari hipertiroid, goiter difus, oftalmopati, dan adanya pembesaran kelenjar tiroid yang difus. Salah satu tes laboratorium dari uji kadar tiroid adalah TSH (Vitti & Hegedüs, 2018). Dalam skrining gangguan tiroid, pengukuran kadar TSH merupakan indikator fungsi tiroid terbaik. Jika kadar TSH normal, biasanya fungsi tiroid serta kadar hormon lain seperti kadar FT4 dan FT3 juga normal. Kadar normal dari TSH 0,35 – 5,1 mIU/L (nicolof JT,spencer., 1990).

Modalitas yang umum digunakan pada praktik klinis antara lain pemeriksaan panel tiroid (TSH, FT3, FT4, ATA, TRAb) dan USG (Goichot *et al.*, 2018). Untuk membuktikan uji kadar hormon TSH dapat digunakan sebagai uji diagnostik hipertiroid maka perlu dilihat dari sensitivitas dan spesifisitasnya (Dwi Nurcahyani *et al.*, 2017). Hal ini membuat peneliti

tertarik untuk melakukan penelitian mengetahui apakah terdapat keakuratan mengenai uji kadar hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves*.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana akurasi uji kadar hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui keakuratan kadar hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves* pada pasien di klinik endokrin RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui gambaran Penyakit *Graves* yang didiagnosis dengan menggunakan uji kadar hormon TSH.

1.3.2.2. Mengetahui gambaran Penyakit *Graves* yang ditandai dengan hasil USG.

1.3.2.3. Mengetahui Sensitivitas uji kadar hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves*.

1.3.2.4. Mengetahui spesifitas uji kadar hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves*.

1.3.2.5. Mengetahui nilai prediksi positif uji kadar hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves*.

1.3.2.6. Mengetahui nilai prediktif negatif uji kadar hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves*

1.3.2.7. Mengetahui perbedaan sensitivitas dan spesifitas kadar hormon TSH dibandingkan dengan USG dalam mendignosis Penyakit *Graves*.

1.3.2.8. Mengetahui akurasi uji kadar hormon TSH dalam mendetksi Penyakit *Graves*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Menjadi bahan referensi penelitian berikutnya mengenai akurasi uji kadar hormone TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves* dan mempermudah dalam mendiagnosis pasien Penyakit *Graves*.

1.4.2. Manfaat Praktis

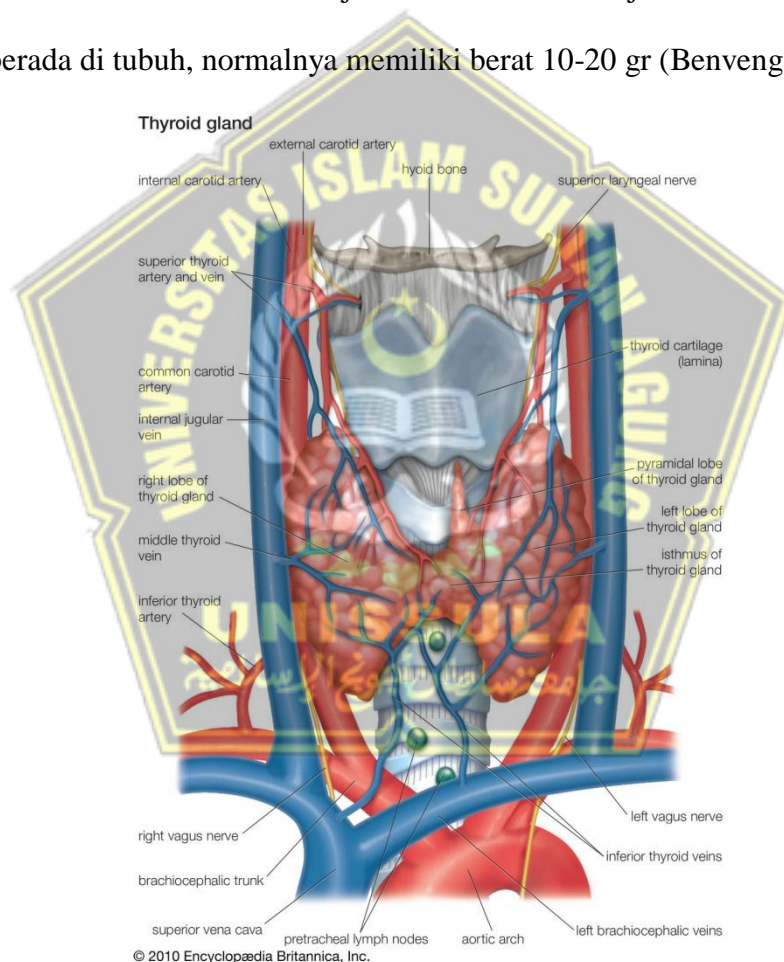
Hasil penelitian ini diharapkan bisa memberikan penjelasan untuk masyarakat umum tentang akurasi uji kadar hormone TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Fisiologi Kelenjar Tiroid

Anatomi dan Fisiologi Kelenjar Tiroid merupakan organ endokrin pertama yang terbentuk ditubuh. Mulai berkembang selama minggu ketiga pada saat kehamilan. Kelenjar tiroid adalah kelenjar endokrin terbesar yang berada di tubuh, normalnya memiliki berat 10-20 gr (Benvenga *et al.*, 2018)



Gambar 2.1. Anatomi Kelenjar Tiroid (Sherwood, 2014).

Kelenjar Tiroid divaskularisasi oleh arteri thyroidea superior, arteri thyroidea inferior, dan terkadang arteria thyroidea ima. Arteri tersebut

melakukan anastomosis di permukaan kelenjar. Vena yang berasal dari kelenjar tiroid merupakan vena thyroidea superior yang berakhir pada vena jugularis interna, vena thyroidea media yang berakhir pada vena jugularis interna, serta vena thyroidea inferior yang beranastomosis dari kedua sisi yang akan bermuara ke vena brachiocephalica sinistra (Snell, 2012).

Perkembangan dari ukuran tiroid dapat dipengaruhi oleh jenis kelamin, berat badan, kondisi fisiologis seperti kehamilan, dan kondisi patologis seperti adanya nodul, tumor, dan keadaan inflamasi. Kelenjar tiroid memiliki vaskularisasi yang kaya, suplai darah utamanya yaitu berasal dari arteri tiroidea superior dan inferior. Arteri tiroidea superior berasal dari cabang pertama arteri karotis eksterna dan arteri ini memasok bagian superior kelenjar tiroid sedangkan arteri tiroidea inferior berasal dari trunkus tiroservikalis yang merupakan cabang arteria subklavia (L Tao and K, Kendall, 2013).

2.1.1. Kelainan Kelenjar Tiroid

Kelenjar tiroid merupakan kelenjar terbesar di tubuh. Salah satu Fungsi utama kelenjar tiroid adalah mensekresikan hormon. Apabila terdapat abnormalitas dari sekresi hormon ini akan menyebabkan kelainan dari kelenjar tiroid yaitu hipertiroid maupun hipotiroid (Barrett, 2012).

Kelainan Fungsi Kelenjar Tiroid Hipertiroid merupakan kondisi seseorang mengalami kelebihan hormon tiroid yang ada di sirkulasi. Pada hipertiroid kadar hormon triiodotironin dan tiroksin

meningkat hal ini terjadi karena adanya umpan balik negatif pada tirotrop hipofisis yang dapat disertai dengan penurunan kadar TSH (J.Terris, 2008).

2.1.2. Penyakit *Graves'*

merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan hipertiroidisme disebabkan adanya antibodi *Thyroid-stimulating immunoglobulin* (TSI) yang bersirkulasi dalam darah, mengikat, dan mengaktifkan reseptor tirotropin, sehingga kelenjar tiroid tumbuh dan folikel tiroid meningkatkan sintesis hormon tiroid (Ehlers *et al.*, 2019). Penyakit ini merupakan penyebab paling umum dari hipertiroidisme. Penyakit *Graves* menjadi wakil dari 60-90% seluruh penyebab hipertiroid dalam berbagai daerah di dunia. Pada studi Wickham di Inggris, kejadiannya telah melaporkan 100-200 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Insiden pada perempuan di Inggris telah mendapatkan laporan hingga 80 kasus 100.000 per tahun (Yeung, 2022). Prevalensi keseluruhan hipertiroidisme di Amerika Serikat sebesar 1,2% dengan insiden 20/100.000 sampai 50/100.000, paling sering terjadi di usia 20-50 tahun. Penyakit *Graves* lebih sering terjadi pada perempuan daripada laki-laki. Beberapa data menunjukkan risiko seumur hidup di perempuan dan laki-laki masing-masing sebesar 3% dan 0,5% (Hussain *et al.*, 2017). Belum terdapat data nasional mengenai Penyakit *Graves'* di Indonesia, tetapi penelitian di RSUP Cipto Mangunkusumo melaporkan bahwa

kejadiannya sebesar 21% dari semua kasus hipertiroid (Subekti & Pramono, 2018).

2.1.3. Faktor Risiko

2.1.3.1. Genetik

Secara umum diterima bahwa Penyakit *Graves'* memiliki komponen herediter yang kuat. Banyak penelitian telah mengkonfirmasi antigen leukosit manusia (HLA), CD40, CTLA-4, PTPN22, Tg, dan TSHR sebagai gen utama yang berkontribusi terhadap Penyakit *Graves'*. Hubungan antara HLA dan Penyakit *Graves'* pertama kali ditunjukkan untuk alel HLA kelas I HLA-B8 (7,9,10). Kemudian, alel HLA kelas II dilaporkan memiliki dampak yang lebih kuat pada risiko Penyakit *Graves'*, yaitu DRB1, DQA1*0501, DQB*03, dan DQB1*02. Hubungan CD40 dengan Penyakit *Graves'* juga telah dilaporkan karena koekspresinya dengan HLA-DR dalam sel epitel tiroid Penyakit *Graves'*. Kedua SNP A49G dan C60T juga telah diketahui sebagai faktor risiko untuk Penyakit *Graves'*. Gen selanjutnya yang terkait dengan Penyakit *Graves'* adalah protein tirosin fosfatase non-reseptor tipe 22 (PTPN22). Terakhir, TSHR adalah autoantigen utama pada Penyakit *Graves'* (Ehlers *et al.*, 2019).

2.1.3.2. Jenis Kelamin

Penyakit *Graves'* 5-10 kali lebih sering terjadi di perempuan daripada laki-laki. Dominasi jenis kelamin perempuan di Penyakit *Graves'* bahkan setelah menopause menunjukkan adanya keterlibatan kromosom X. Fenomena inaktivasi kromosom X juga telah berulang kali dijelaskan dalam Penyakit *Graves'* (Santiwatana *et al.*, 2018).

2.1.3.3. Stres

Stres besar (misalnya, perceraian atau kehilangan pekerjaan) sering dikaitkan dengan peningkatan risiko Penyakit *Graves'*. Stres diketahui menginduksi keluaran kortisol yang berlebihan melalui hormon pelepas kortikotropin, yang dapat menekan respon imun. Kondisi ini mengakibatkan reaktivitas imun yang lebih besar dan dalam inisiasi atau kekambuhan penyakit autoimun (Sharif *et al.*, 2018).

2.1.3.4. Infeksi

Kesamaan struktural antara antigen yang berbeda dapat menyebabkan crossover spesifisitas (juga dikenal sebagai mimikri molekuler). Satu studi menunjukkan bahwa 4% antibodi monoklonal yang dibangkitkan melawan berbagai virus bereaksi silang dengan antigen di jaringan. Mikroorganisme seperti *Yersinia enterocolitica*

dan *Helicobacter pylori* juga telah diketahui sebagai agen penyebab yang mungkin dalam patogenesis Penyakit Graves'. Infeksi virus yang mempengaruhi kelenjar tiroid, seperti rubella dan hepatitis C, juga dikaitkan dengan adanya autoantibodi tiroid, tetapi bukan inisiator Penyakit Graves' yang dapat diprediksi. Virus Epstein-Barr dan virus influenza juga tetap dianggap sebagai salah satu faktor predisposisi utama Penyakit Graves'. Infeksi virus umum seperti itu memiliki potensi teoretis untuk memodifikasi gen secara epigenetik yang terkait dengan kerentanan Penyakit Graves' (Faustino *et al.*, 2018).

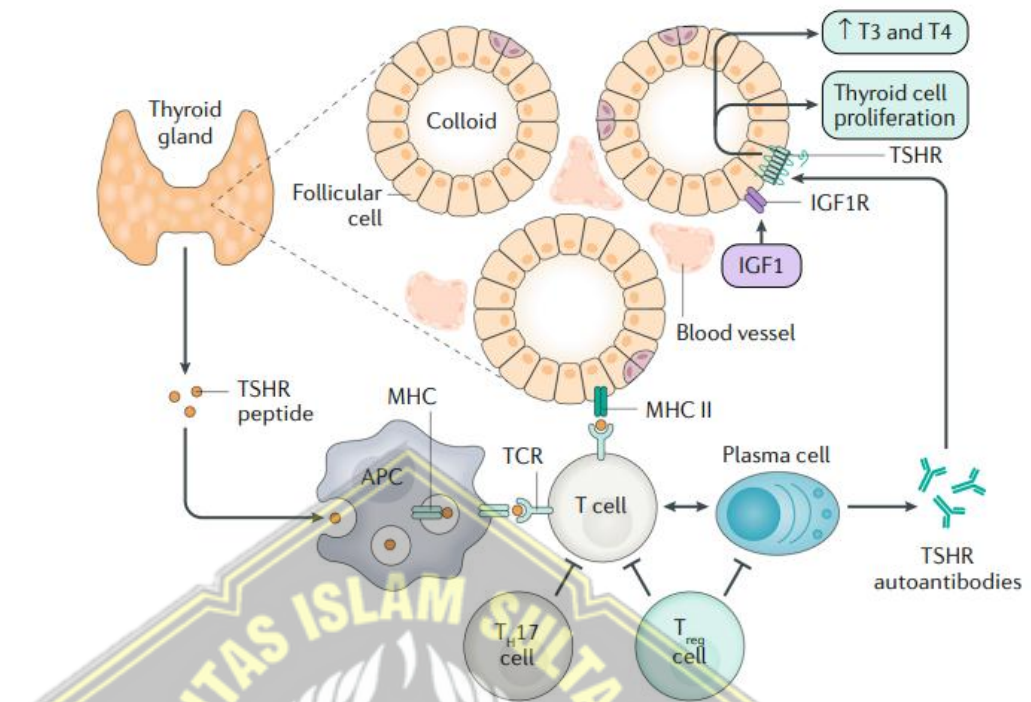
2.1.3.5. Yodium dan obat-obatan terkait

Obat yang mengandung yodium dan yodium, seperti amiodaron dan media kontras CT scan yang mengandung yodium, memicu Penyakit Graves' atau kekambuhannya pada individu yang rentan secara genetik. Selama sintesis hormon tiroid, pemuatan tiroglobulin dengan yodium akan meningkatkan produksi hormon tiroid. Selain itu, yodium juga dapat merusak sel tiroid secara langsung, melepaskan antigen tiroid ke sistem kekebalan (Basaria & Cooper, 2005).

2.1.4. Patofisiologi

Pada Penyakit *Graves*, autoimunitas yang dimediasi limfosit B dan T diketahui diarahkan pada 4 antigen tiroid yang terkenal, yaitu tiroglobulin, peroksidase tiroid, simporter natrium-iodida, dan reseptor tirotropin. Namun, reseptor tirotropin itu sendiri adalah autoantigen utama Penyakit *Graves* dan bertanggung jawab atas manifestasi hipertiroidisme. Bukti langsung dari gangguan autoimun yang dimediasi oleh autoantibodi adalah perkembangan hipertiroidisme pada subjek sehat dengan mentransfer antibodi reseptor tirotropin dalam serum dari pasien dengan Penyakit *Graves* dan transfer pasif antibodi reseptor tirotropin ke janin pada perempuan hamil (Ehlers *et al.*, 2019).

Kelenjar tiroid terdapat di bawah stimulasi terus menerus dengan sirkulasi autoantibodi terhadap reseptor tirotropin, serta menekan sekresi tirotropin hipofisis sebab produksi hormon tiroidnya meningkat. Aktivitas stimulasi antibodi reseptor tirotropin sebagian besar dijumpai di subkelas imunoglobulin G1. Antibodi perangsang tiroid ini mengakibatkan lepasnya hormon tiroid dan tiroglobulin yang dimediasi oleh 3,5'-siklik adenosin monofosfat (AMP siklik), serta menstimulasi pengambilan yodium, sintesis protein, serta pertumbuhan kelenjar tiroid (Ehlers *et al.*, 2019).



Gambar 2.2. Patofisiologi *Graves' Disease* (Ehlers *et al.*, 2019)

2.1.5. Manifestasi Klinis

Sebagian besar pasien dengan Penyakit *Graves* datang dengan tanda dan gejala klasik hipertiroidisme. Presentasi awal Penyakit *Graves* dengan hanya orbitopati *Graves* atau miksedema pretibial jarang terjadi. Presentasi tergantung pada usia onset, tingkat keparahan, dan durasi hipertiroidisme. Pada populasi lanjut usia, gejalanya mungkin tidak kentara atau tersembunyi, dan mungkin muncul dengan tanda dan gejala yang tidak spesifik misalnya kelelahan, berat badan menurun, serta fibrilasi atrium onset baru. Presentasi atipikal hipertiroidisme pada lansia juga disebut sebagai hipertiroid apatis (Pokhrel & Bhusal, 2022).

Pada pasien yang lebih muda, presentasi umum meliputi intoleransi panas, berkeringat, kelelahan, penurunan berat badan, palpitasi, buang air besar berlebihan, dan tremor. Gambaran lain termasuk insomnia, kecemasan, gugup, hiperkinesia, dispnea, kelemahan otot, pruritus, poliuria, oligomenore atau amenore pada perempuan, hilangnya libido, dan leher penuh. Gejala mata termasuk kelopak mata bengkak, nyeri okular, kemerahan konjungtiva, penglihatan ganda. Gondok teraba lebih sering dialami oleh populasi yang lebih muda, usia lebih muda daripada 60 tahun. Hingga 10% pasien mungkin mengalami kenaikan berat badan (Pokhrel & Bhusal, 2022).

Tanda-tanda fisik hipertiroidisme termasuk takikardia, hipertensi sistolik dengan peningkatan tekanan nadi, tanda-tanda gagal jantung (seperti edema, rales, distensi vena jugularis, takipnea), fibrilasi atrium, tremor halus, hiperkinesia, hiperrefleksia, kulit hangat dan lembab, eritema palmaris dan onikolisis, rambut rontok, goiter teraba difus dengan bruit tiroid dan perubahan status mental (Pokhrel & Bhusal, 2022).

Tanda-tanda manifestasi ekstratiroid dari Penyakit *Graves* termasuk oftalmopati seperti retraksi kelopak mata, proptosis, edema periorbital, kemosis, injeksi sklera, keratitis pajanan. Dermopati tiroid menyebabkan penebalan kulit yang nyata, terutama di atas tibia yang jarang terjadi, terlihat pada 2% hingga 3% kasus. Kulit

yang menebal terlihat seperti peau d'orange dan sulit untuk dicubit. Keterlibatan tulang termasuk pembentukan tulang subperiosteal dan pembengkakan pada tulang metakarpal yang disebut osteopati atau akropaki tiroid (Pokhrel & Bhusal, 2022).

2.1.6. Penegakkan Diagnosis

Tingkat TSH yang rendah memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi untuk mendiagnosis hipertiroidisme dan oleh karena itu, harus digunakan sebagai parameter skrining awal untuk mendiagnosis hipertiroidisme. Namun, jika Penyakit Graves' dicurigai kuat, akurasi diagnostiknya bertambah saat TSH serum, T4 bebas, dan T3 bebas juga dinilai. Karena protein pengikat hormon, pengukuran hormon bebas direkomendasikan daripada pengukuran kadar hormon total. Klinis dapat membedakan dua tahap hipertiroidisme sebagai berikut (Ehlers *et al.*, 2019):

1. Hipertiroidisme nyata: T4 dan T3 serum meningkat, TSH serum di bawah normal
2. Hipertiroidisme subklinis: T4 dan T3 serum normal, konsentrasi TSH serum di bawah normal

Munculnya autoantibodi TSHR (TRAbs) dianggap sangat spesifik untuk diagnosis Penyakit Graves'. Oleh karena itu, diagnosis Penyakit Graves' biasanya dikonfirmasi dengan menunjukkan peningkatan TRAbs. Pada USG, Penyakit Graves' biasanya ditandai dengan parenkim hypoechoic dan heterogen,

pembesaran difus serta hipervaskularitas. Dalam kasus remisi, parenkim tiroid dapat kembali ke penampilan normal. Skintigrafi menggunakan Technetium99 (^{99m}Tc) juga memiliki peran dalam diagnosis Penyakit *Graves*’, tetapi sensitivitas dan spesifisitas pengukuran TRAb tetap merupakan yang terbaik (Ehlers *et al.*, 2019).

Tabel 2.1. Nilai Normal Panel Tiroid (Ehlers *et al.*, 2019)

Parameter	Nilai Normal
T3	80-180 ng/Dl
T4	4,6-12 $\mu\text{g/Dl}$
fT4	0,7-1,7 ng/Dl
TSH	0,5-6 $\mu\text{IU/MI}$

2.2. Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

2.2.1. Deskripsi Biokimiawi

Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) merupakan hormon peptida yang diciptakan oleh hipofisis anterior. Hormon ini memiliki dua rantai: rantai alfa dan rantai beta, serta bermassa molekul sekitar 28.000 Da. Komposisi yang dimiliki sangat mirip dengan hormon glikoprotein lainnya yang juga diciptakan oleh hipofisis anterior. TSH sangat mirip dengan Luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), serta human chorionic gonadotropin (HCG). Seluruhnya secara khusus mempunyai kesamaan subunit alfa dengan TSH, namun ada perbedaan rantai beta yang memberikan spesifisitas biologis. Dikarenakan TSH, LH, FSH, serta HCG berbagi subunit alfa yang sama, seluruhnya mempunyai fungsi sebagai sistem pembawa pesan kedua siklik adenin monofosfat

(cAMP). Sistem pembawa pesan kedua cAMP membutuhkan konversi adenin monofosfat (AMP) menjadi cAMP. Selain cAMP, kaskade pensinyalan IP3 juga diaktifkan oleh TSH. Terlepasnya kalsium dari retikulum sarkoplasma terlibat pada sistem utusan kedua IP3. Kaskade cAMP serta IP3/Ca²⁺ memberikan efek fisiologis hilir yang memicu peningkatan sintesis hormon tiroid serta pertumbuhan kelenjar tiroid (Pirahanchi *et al.*, 2020).

Pemeriksaan TSH adalah tes skrining lini pertama untuk sebagian besar pasien dengan dugaan masalah tiroid. Bersama-sama, dengan T3 dan T4, hasil pemeriksaan hormon ini membantu menilai apakah penyakit tiroid primer atau sekunder. Tes fungsi tiroid mengukur kadar T3, T4, dan TSH dalam darah. Nilai rujukan TSH yaitu 0,35-5.1 mIU/L. Ketika kadar TSH kurang dari 0,35 mIU/L dicurigai terjadinya hipertiroid, sedangkan jika kadar TSH lebih dari 5.1 mIU/L dicurigai terjadinya hipotiroid (Moore & Moore, 2013)

Mereka sangat penting tidak hanya untuk mendiagnosis masalah tiroid tetapi juga dalam membedakan antara penyebab primer dan sekunder penyakit tiroid. Perubahan TSH yang paralel dengan perubahan T3 dan T4 menunjukkan masalah sekunder yang berasal dari hipofisis anterior. Sebaliknya, perubahan TSH yang mengikuti arah berlawanan dari T3 dan T4 menunjukkan masalah pada kelenjar tiroid itu sendiri (Soh & Aw, 2018).

2.2.2. Mekanisme Kerja

Reseptor TSH (TSHR) akan diikat serta diaktifkan oleh TSH, yang merupakan reseptor berpasangan G-protein (GPCR) di permukaan basolateral sel folikel tiroid. TSHR digabungkan dengan Gs dan Gq G-protein, mengaktifkan jalur cAMP (via Gsa) serta phosphoinositol/kalsium (IP/Ca²⁺; via Gq) kaskade pensinyalan *second messenger*. Jalur Gs mengaktifkan penyerapan iodin, sekresi hormon tiroid, serta pertumbuhan dan diferensiasi kelenjar. Jalur Gq memberikan batasan kecepatan sintesis hormon melalui perangsangan pengorganisasian iodin. Meningkatnya mutasi fungsi reseptor TSH mengakibatkan hipertiroidisme, sedangkan penurunan fungsi mutasi mengakibatkan hipotiroidisme (Pirahanchi *et al.*, 2020).

Aksis hipotalamus-hipofisis mengatur pelepasan TSH melalui neuron hipotalamus yang mensekresikan thyroid-releasing hormone (TRH), suatu hormon yang merangsang tirotrof di hipofisis anterior akan mensekresi TSH. TSH nantinya akan merangsang sel folikel tiroid agar membuat tiroksin atau T₄ (80%), serta triiodothyronine atau T₃ (20%) terlepas. Saat T₄ memasuki sirkulasi, hormon itu akan berubah menjadi T₃ melalui proses deiodinasi. Lalu T₄ dan T₃ bisa memberi umpan balik negatif pada kadar TSH (tingkat tinggi T₃/T₄ membuat TSH yang terlepas dari hipofisis anterior menurun, sementara rendahnya kadar T₃/T₄ dapat membuat pelepasan TSH

meningkat). T3 menjadi hambatan utama bagi sekresi TSH, sebab sekresi TSH sangat sensitif dengan perubahan kecil pada T4 bebas melalui putaran umpan balik negatif ini, kadar TSH abnormal dapat dideteksi lebih awal dibandingkan T4 bebas dalam hipotiroidisme serta hipertiroidisme. Adanya perubahan kecil dalam T3/T4 membuat TSH dapat berubah signifikan (Sherwood, 2014).

2.2.3. Signifikansi Klinis

2.2.3.1. Penyakit *Graves*

Penyakit *Graves* ialah kondisi autoimun yang paling sering menyerang wanita muda di bawah usia empat puluh tahun. Ciri khusus penyakitnya yaitu terdapat autoantibodi yang menimbulkan efek seperti TSH, yang dikenal dengan antibodi perangsang tiroid (thyroid-stimulating antibody (TSI). TSI merangsang reseptor TSH pada sel folikel tiroid yang menyebabkan hipertiroidisme dan pembesaran kelenjar tiroid, maka gondok. Ketika kadar T3/T4

bertambah, TSH menurun dengan menghambat umpan balik negatif. Selain tanda beserta gejala klasik hipertiroidisme, Penyakit *Graves* juga mengakibatkan oftalmopati, yang berwujudkan exophthalmos (mata menonjol), iritasi mata, penglihatan ganda, serta peluang hilangnya penglihatan. Oftalmopati *Graves* berpeluang besar terjadi sebab TSI mengikat reseptor di jaringan lunak

dan otot di belakang mata. Hal tersebut memicu kaskade inflamasi yang menimbulkan terjadinya gejala okular (Wémeau *et al.*, 2018). Adapun beberapa factor yang menyebabkan *Graves* yaitu factor stress akibat kehidupan, infeksi, riwayat melahirkan, beserta pasien berriwayat merokok.

2.2.3.2. *Adenoma Hipofisis*

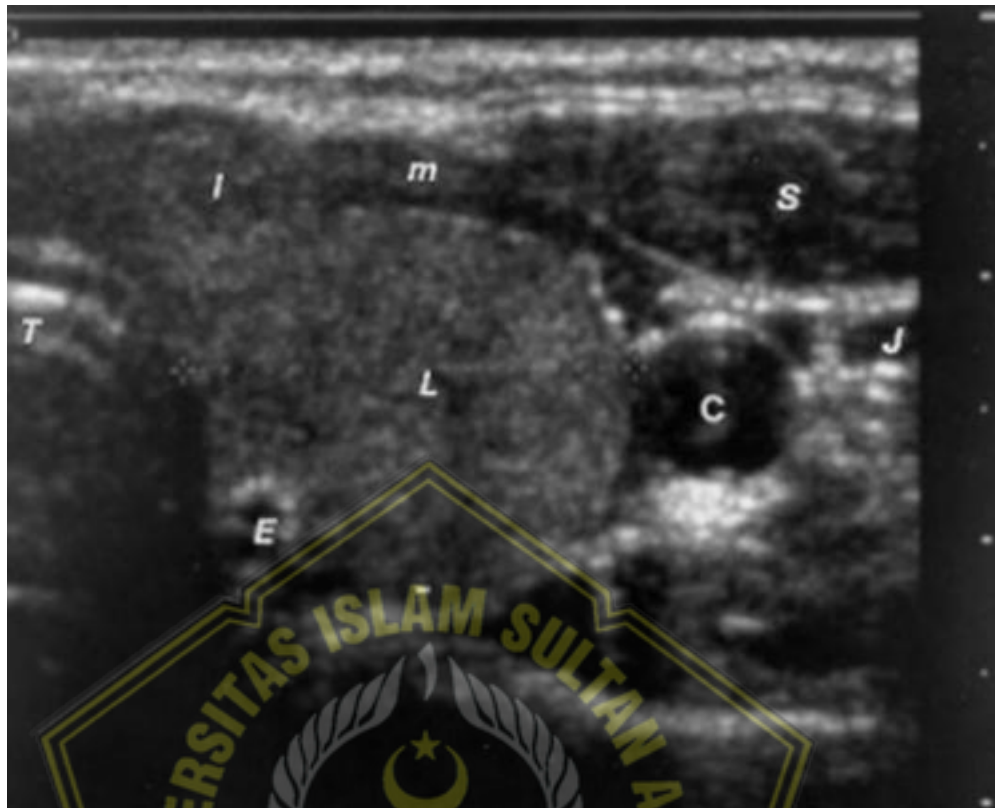
Adenoma hipofisis yang berfungsi adalah tumor hipofisis yang mengeluarkan hormon aktif. Biasanya timbul dari sel yang mensekresi prolaktin, juga dikenal sebagai laktotrof. Kondisi ini juga dapat timbul dari tirotrof yang mensekresi TSH yang menyebabkan peningkatan kadar TSH. Adenoma yang mensekresi TSH seringkali merupakan makroadenoma yang tidak hanya menghasilkan jumlah TSH yang berlebihan tetapi juga menciptakan efek massa pada struktur yang berdekatan. Pasien biasanya mengeluhkan gejala kompresif (sakit kepala, gangguan penglihatan) serta gejala hipertiroidisme. TSH tinggi menyebabkan kelenjar tiroid membesar, dan pasien biasanya mengalami gondok (Banskota & Adamson, 2021).

2.3. **Penggunaan Ultrasonografi Pada *Grave*' Disease**

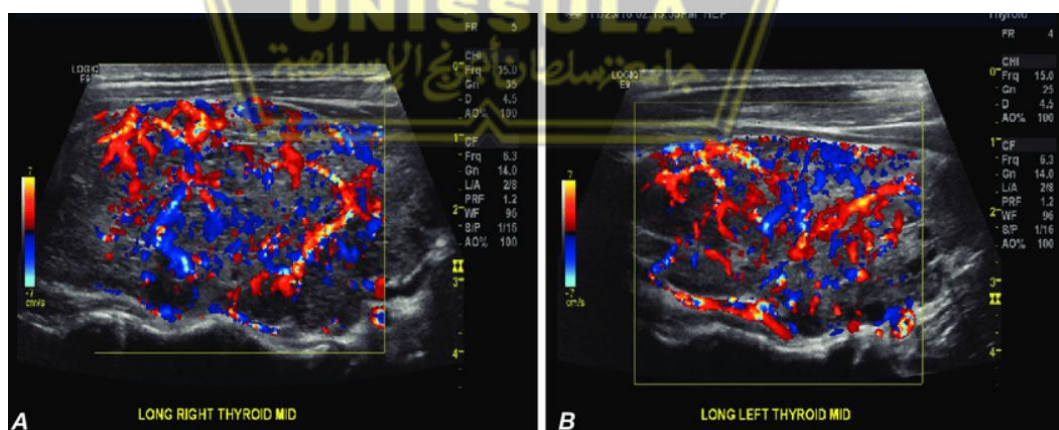
Sonografi rutin dapat berguna dalam membedakan tiroiditis atau Penyakit *Graves*. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pola

ultrasound berkorelasi dengan adanya penyakit tiroid autoimun dan dapat memprediksi disfungsi tiroid. Pada tiroiditis subakut, tiroid akan menunjukkan gema berintensitas sangat rendah, yang umumnya tidak terlihat dengan gangguan tiroid lainnya. Pada bagian kelenjar tiroid yang mengalami inflamasi tidak terdapat peningkatan pola aliran vaskular pada pemeriksaan Doppler. Daerah yang tidak terlibat menunjukkan vaskularisasi dan hemodinamik normal. Pada fase pemulihan tiroiditis subakut, tiroid mendapatkan kembali isoeogenitas dan studi Doppler mungkin menunjukkan sedikit peningkatan vaskularisasi (Blum, 2020).

Khusus pada Penyakit *Graves*, USG Doppler dapat menunjukkan hiperemia difus kelenjar tiroid yang disebut "*thyroid inferno*". Pasien dengan aliran vaskular sedang hingga tinggi memiliki penyakit tiroid yang mendasari, seperti Penyakit *Graves* laten. Aplikasi penting dari USG standar pada pasien dengan tiroiditis atau Penyakit *Graves* adalah untuk menilai kelenjar tiroid yang memiliki konsistensi fokus yang kuat atau membesar atau nyeri untuk tumor atau limfoma yang tidak disengaja. Penggunaan USG juga dapat untuk menilai ukuran kelenjar tiroid. Ukuran masing-masing lobus diukur dalam bidang sagital dan transversal untuk memberikan panjang (L), kedalaman anterior-posterior (D), dan lebar transversal (W). Volume setiap lobus dihitung menggunakan rumus untuk elips prolat: (volume = $0,5 \{L \times D \times W\}$) (Blum, 2020).



Gambar 2.3. Sonogram lobus kiri kelenjar tiroid pada bidang transversal menunjukkan goiter yang membulat. L = lobus yang membesar, I = isthmus yang melebar, T = trakea, C = arteri karotis, J = vena jugularis, S = otot sternokleidomastoid, m = otot strap, E = kerongkongan (Blum, 2020)



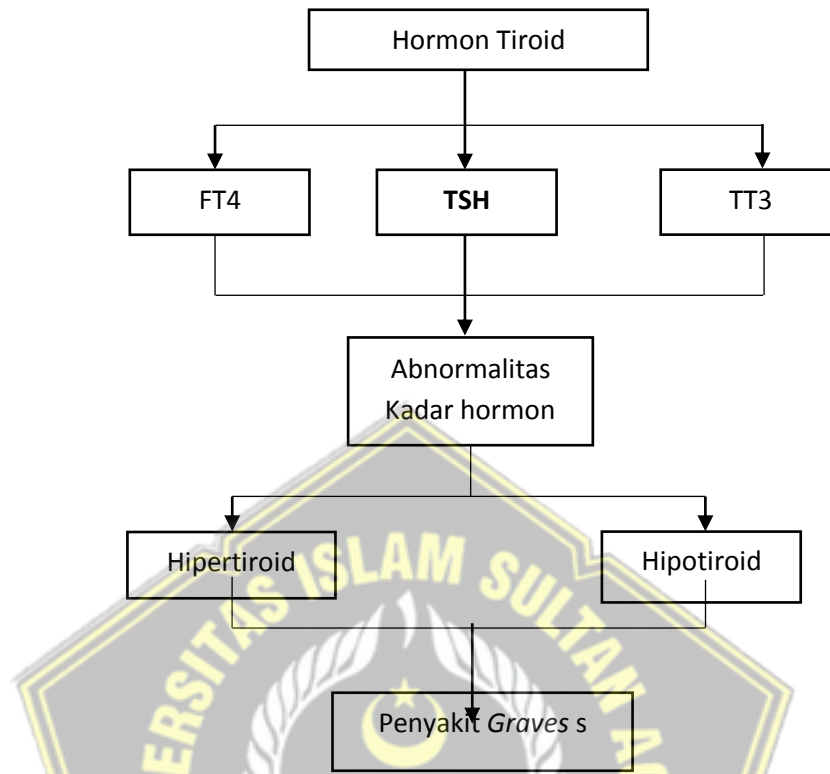
Gambar 2.4. Ultrasonografi Doppler tampilan longitudinal lobus kanan (A) dan lobus kiri (B) tiroid pada pria 35 tahun dengan Penyakit *Graves*, menunjukkan pola vaskular klasik "thyroid inferno" (Alzahrani *et al.*, 2012)

2.4. USG *Ultrasound Tiroid*

Ultrasonografi merupakan baku emas yang standar dalam mendeteksi apakah terdapat kelainan anatomis kelenjar tiroid berupa normal, difusa, nodosa. pengukuran laboratorium termasuk konsentrasi yodium urin dan kadar serum hormon perangsang tiroid (TSH), triiodotironin bebas (fT3), tiroksin bebas (fT4), dan tiroglobulin. Pemeriksaan USG tiroid dilakukan dengan frekuensi tinggi dan pemeriksaan USG merupakan pilihan utama untuk evaluasi dari adanya kelainan anatomis kelenjar tiroid yaitu struma yang difusa maupun nodosa. USG dalam penelitian sebelumnya menunjukkan sensitivitas dan spesivitas yang tinggi yaitu memiliki nilai sensitivitas 96,6% dan spesifisitas 94,4%, serta nilai akurasi 92% sehingga di dalam penelitian ini menjadi gold standar (Schenke *et al.*, 2021).

USG dapat menunjukkan nodul yang berukuran > 1 mm sedangkan pemeriksaan fisik > 3 cm. Normalnya volume kelenjar tiroid pada orang dewasa adalah 7,7-25 L pada pria, dan 4,4-18 L pada wanita. Lebar lobus tiroid orang dewasa sekitar 13-18 mm, kedalamanya 16-18 mm, dan panjang 45-60 mm. Secara sonografi, tiroid normal terlihat ekostruktur homogen isokoik, tepi reguler, tidak terdapat lesi kistik dan padat (Sencha & Patrunov, 2019).

2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.5. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.6. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Ada hubungan dan keakuratan uji kadar hormon TSH dalam mendeteksi awal adanya Penyakit *Graves* dengan nilai akurasi yang tinggi.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat observasional analitik berupa uji diagnostik.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Prediktor

Uji kadar Hormon TSH

3.2.1.2. Variabel *Outcome*

Hasil pemeriksaan USG Penyakit *Graves*

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Kadar Hormon TSH

Kadar TSH merupakan nilai dari hormon total yang dikenal pula dengan tirotropin, yaitu glikoprotein yang disekresi oleh bagian anterior dari kelenjar hipofisis pada pasien dengan kelainan anatomis kelenjar tiroid. Pemeriksaan glikoprotein dalam darah mempunyai satuan ukur $\mu\text{IU/mL}$ Pada Penyakit *Graves* dan Non *Graves* terjadi perubahan pada kelenjar tiroid. Pada Penyakit *Graves* kelenjar tiroid cenderung membesar dan menjadi lebih padat akibat produksi hormontiroid yang berlebih.

Sedangkan pada non- *Graves* thyroid disorders, perubahan struktur kelenjar tiroid tergantung pada jenis gangguan tiroid yang terjadi. Metode pemeriksaan ini yang sensitivitasnya dan spesifitasnya. Diobservasi dari hasil laboratorium meliputi rendah dan normal.

Skala data : Nominal

3.2.2.2. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi merupakan baku emas yang standar dalam mendeteksi apakah terdapat kelainan anatomis kelenjar tiroid berupa Non Penyakit *Graves* dan Penyakit *Graves* Pada Penyakit *Graves* terdapat kelainan anatomi yaitu pembesaran kelenjar tiroid secara difus. Penyakit *Graves* dapat diperiksa dengan ultrasonografi (USG). Data dikumpulkan melalui data sekunder yakni rekam medis pasien gangguan tiroid di klinik endokrin RSI Sultan Agung Semarang. Dikelompokkan menjadi non Penyakit *Graves* dan Penyakit *Graves*.

Skala data : Nominal

3.2.2.3. Kelompok Penyakit *Graves* (*Graves*)

Penyakit *Graves* merupakan autoimun yang ditandai dengan gambaran USG tiroid inferno dan pembesaran tiroid difus. Data dikumpulkan melalui data sekunder yakni rekam

medis pasien gangguan tiroid di klinik endokrin RSI Sultan Agung Semarang.

Skala data: Nominal

3.2.2.4 Kelompok Penyakit Bukan *Graves* (Non *Graves*)

Kelompok ini terdiri pasien dengan pembesaran tiroid tapi tidak terdapat inferno pada pemeriksaan USG.

Skala data : Nominal

3.2.2.5 Hipertiroid

Hipertiroid merupakan gangguan sintesis dan sekresi hormon tiroid yang tinggi dalam tubuh. Penegakan diagnosis hipertiroid dapat melalui pemeriksaan laboratorium kadar hormon tiroid salah satunya TSH < 0,35 mIU/L

Skala data : Nominal

3.2.2.6 Non Hipertiroid

Non Hipertiroid merupakan keadaan ketika hormon TSH berada dalam kadar yang normal atau dibawah normal. Seseorang dapat dikatakan normal apabila memiliki kadar normal apabila memiliki kadar hormon TSH 0,35-5,1 mIU/L dan dibawah kadar normal apabila >5,1 mIU/L .

Skala : Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini yaitu pasien gangguan Tiroid di RSI Sultan Agung Semarang.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi dalam penelitian ini yaitu pasien dengan kondisi gangguan tiroid di klinik endokrin RSI Sultan Agung Semarang Jawa Tengah selama bulan Januari sampai Februari tahun 2023.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Besar Sampel

Jumlah sampel pada penelitian ini dihitung dengan penggunaan khusus penelitian uji diagnostik sebagai berikut:

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

$$n = \frac{(1,96)^2 0,8(1 - 0,8)}{0,1^2 \cdot 0,002}$$

$$n = 32$$

Jadi, besar sampel minimal yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 32.

Keterangan:

- n : Besar sampel minimal
 Z_{α} : Nilai distribusi normal baku (1,96)
 p : sensitivitas yang diinginkan dari alat yang diuji nilai diagnostiknya
 α : tingkat kesalahan
 d : presisi penelitian
 P : Prevalensi penyakit (proporsi hasil positif menderita penyakit) 0,2% (kepastakaan)
 Sen : nilai standar baku (0,8)

3.3.2.2. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang dipakai yaitu consecutive sampling (pengambilan sampel yang dilakukan dengan cara memilih sampel yang memenuhi kriteria penelitian sampai kurun waktu tertentu sehingga jumlah sampel terpenuhi) yang telah disesuaikan dengan kriteria inklusi dan ekklusi.

3.3.2.3. Sampel Penelitian

Sampel yang dipakai pada penelitian ini yaitu pasien rawat jalan diklinik endokrin di RSI Sultan Agung Semarang dari bulan januari sampai oktober 2022.

3.3.2.4. Kriteria Inklusi dan Ekklusi

1. Kriteria Inklusi

- a. Pasien dewasa usia > 18 tahun
- b. Sebelumnya didiagnosis sebagai kasus tiroid
- c. Pasien dengan pembengkakan tiroid dan gejala yang mengarah ke hipertiroidisme atau pembengkakan leher.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Kehamilan
- b. Keganasan

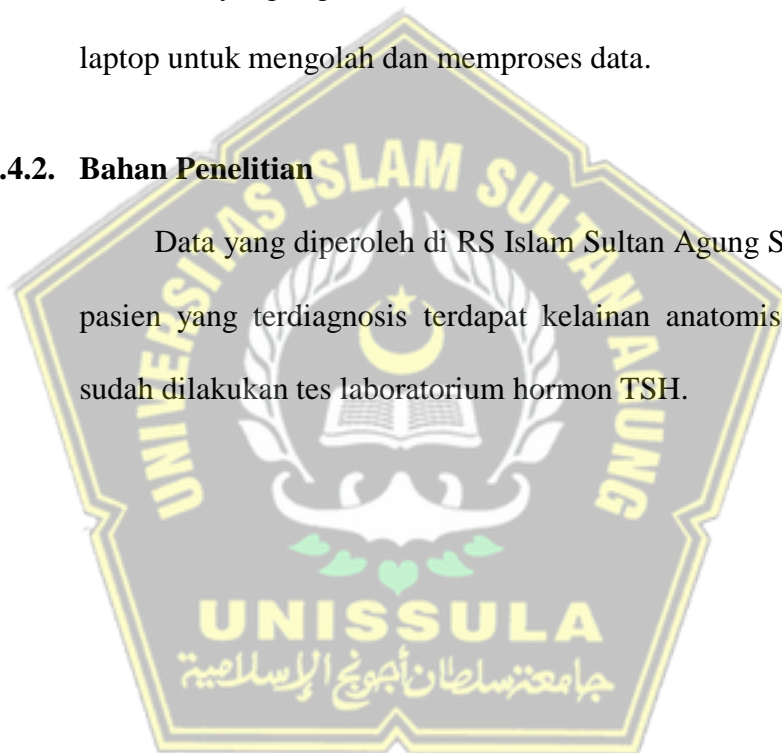
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen

Alat yang digunakan adalah alat tulis untuk mencatat data dan laptop untuk mengolah dan memproses data.

3.4.2. Bahan Penelitian

Data yang diperoleh di RS Islam Sultan Agung Semarang pada pasien yang terdiagnosis terdapat kelainan anatomis thyroid yang sudah dilakukan tes laboratorium hormon TSH.



3.5. Cara Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui beberapa langkah, yaitu:

1. Persiapan Penelitian

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

2. Pelaksanaan Penelitian

Sebelum dilaksanakan penelitian, dapat mengurus surat izin penelitian di RS Islam Sultan Agung Semarang terlebih dahulu.

3. Pengambilan Data

Mengambil data dari rekam medis pasien yang sudah dipilih menggunakan consecutive sampling dan sesuai dengan kriteria inklusi serta eksklusi.

4. Pengolahan Data

Penyusunan laporan hasil penelitian.

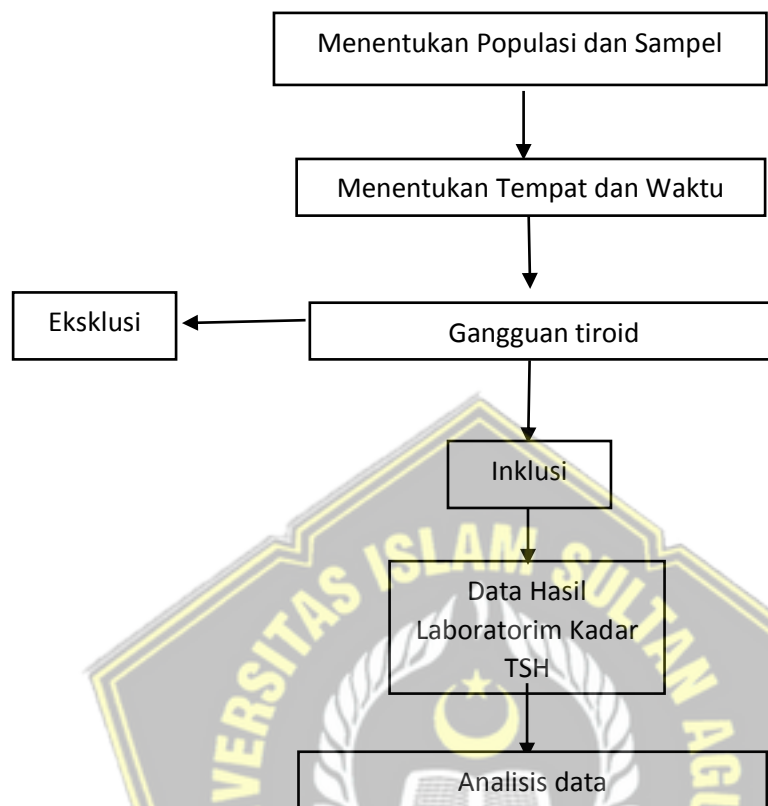
5. Analisis Data

Menganalisis data yang diperoleh.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada bulan Januari sampai Februari tahun 2023

3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8. Analisis Data

3.8.1. Analisis Univariat

Analisis ini mempunyai tujuan untuk mendiskripsikan variabel penelitian yang bisa membantu lebih dalam pada analisis berikutnya. Selain itu, analisis secara deskriptif ini juga berguna untuk mengetahui karakteristik subjek penelitian yang menjadi sampel penelitian. Data dengan skala numerik (rasio dan interval) akan ditabulasi yang memuat data rerata, standar deviasi, median, serta rentang data. Sedangkan data dengan skala kategorik (nominal dan ordinal) akan ditabulasi dengan bentuk tabel distribusi frekuensi dan persentase.

3.8.2. Analisis Bivariat

Pada penelitian ini, uji *chi square* digunakan dengan maksud menerapkan apakah terdapat hubungan dari unsur unsur yang diteliti yang akan dihasilkan adalah nilai akurasi, sensitivitas, dan spesifitas. Dengan menggunakan metode uji chi-square. Hasil dari uji chi square apabila $P > 0,05$ berarti data tidak berbeda secara signifikan. Kemudian data hasil pemeriksaan uji hormon TSH yang telah terkumpul akan dimasukkan ke tabel 2x2. Data akan dihitung dengan perhitungan ROC dan luas AUC untuk menentukan sensitifitas, spesifitas dan akurasi. Dari tabel 2x2 kemudian dilakukan uji sensitifitas dan spesifitas dengan perhitungan menggunakan rumus uji diagnostik.

Tabel 3.1. Analisis Hasil

		Baku emas		
		Positif	Negatif	Jumlah
UJI	Positif	a	b	a+b
	Negatif	c	d	c+d
	Jumlah	a+c	b+d	a+b+c+d

$$\text{Sensitivitas} = a/(a+c)$$

$$\text{Spesifitas} = d/(b+d)$$

$$\text{Positive Predictive value (nilai prediksi positif)} = a/a+b$$

$$\text{Negative Predictive Value (Nilai prediksi negative)} = d/ c+d$$

Gambar 3.2. Perhitungan 2x2

Dalam uji diagnostik akan menilai dari sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, beserta akurasi dari pemeriksaan TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves*. Sensitivitas adalah nilai yang menunjukkan kemampuan suatu alat yang mendeteksi penyakit karena dapat menyatakan positif di orang-orang yang sakit. Interpretasi sensitivitas yaitu semakin tinggi nilainya maka semakin baik sebuah uji dapat mendeteksi penyakitnya. Spesifisitas adalah nilai yang menunjukkan kemampuan suatu alat untuk menentukan bahwa subjek tidak sakit. Interpretasi spesifisitas yaitu semakin tinggi nilainya maka semakin banyak yang memperoleh hasil negatif pada orang yang tidak sakit. NPP adalah kemungkinan sakit yang dialami orang yang hasil test positif. NPN adalah kemungkinan tidak menderita penyakit pada hasil tes negative (Sastroasmoro & Ismael, 2011).

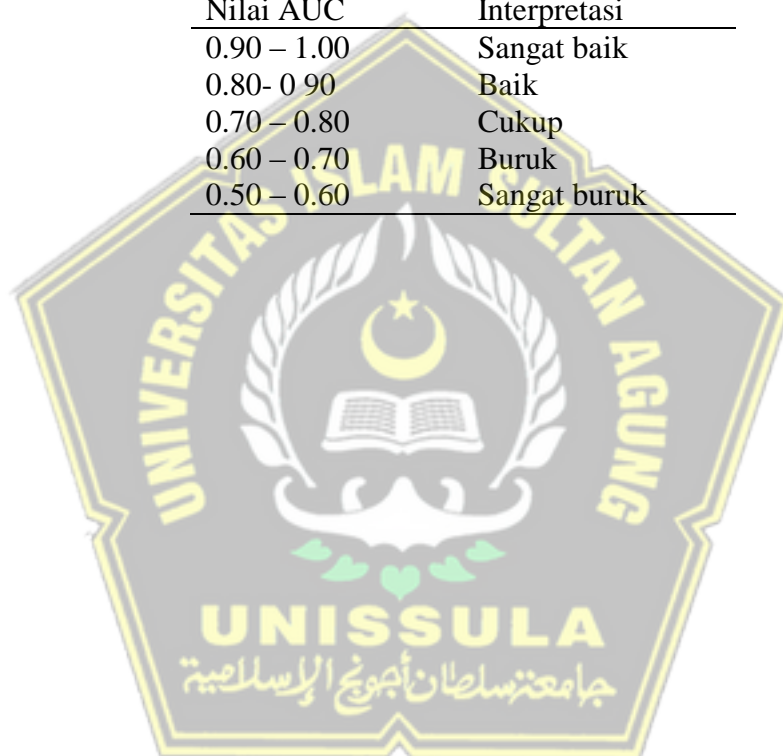
3.8.3. Analisis AUROC

Kurva ROC merupakan representasi grafis dari hubungan antara sensitivitas dan 1-spesifisitas. Kurva ini banyak dimanfaatkan pada penelitian medis dalam memberikan gambaran akurasi diagnostik serta menetapkan nilai cut-off yang optimal. Akurasi diagnosis bersumber dari tempat di bawah kurva ROC serta optimal cut-off dipakai dalam mengidentifikasi kondisi positif dan negatif pada diagnosisnya. Banyak penelitian telah menggunakan kurva ROC dengan metode empiris untuk menggambarkan akurasinya (zaky nur

kusmantoro, *et all*). Analisis kurva *Youden's index area under the curve of receiver operator characteristic* (AUROC) digunakan untuk menilai kemampuan kadar TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves'*. Hasil analisis ini akan menunjukkan luas area di bawah kurva, signifikansinya, serta nilai sensitivitas dan spesifisitas.

Tabel 3.2. Kriteria Nilai AUC

Nilai AUC	Interpretasi
0.90 – 1.00	Sangat baik
0.80- 0.90	Baik
0.70 – 0.80	Cukup
0.60 – 0.70	Buruk
0.50 – 0.60	Sangat buruk



BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah sakit islam sultan agung semarang pada bulan Januari hingga Februari 2023. Dalam Penelitian ini, data didapatkan dari rekam medis rumah sakit islam sultan agung semarang. Pada awalnya didapatkan 77 sampe penelitian dimana terdapat 2 pasien tercatat dua kali, 3 pasien tidak memenuhi kriteria inklusi dan 2 pasien memenuhi kriteria eklusi, sehingga didapatkan hasil akhir 70 pasien yang digunakan sebagai subjek penelitian untuk diteliti. Hasil penelitian bagian ini akan menunjukkan karakteritik pasien yang ditampilkan dalam tabel 4.1

Tabel 4.1. Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah Pasien (%)
Usia (Mean 42; min-max : 20-63)	
21-30 tahun	13 (18,6%)
31-30 tahun	14 (20,0%)
41-50 tahun	19 (27,1%)
51-60 tahun	18 (25,7%)
61-70 tahun	6 (8,6%)
Jenis kelamin	
Laki-Laki	14 (20%)
Perempuan	56 (80%)

Pada tabel 4.1. menunjukkan bahwa pasien berusia mulai dari 20 tahun hingga 70 tahun dengan rata-rata usia 42 tahun. Pengelompokkan usia menunjukkan paling banyak yaitu kisaran 41-50 tahun sebanyak 27,1%, disusul 51-60 tahun sebanyak 25,7%, kemudian 31-40 tahun sebanyak 20,0%, selanjutnya yaitu 21-30 tahun sebanyak 18,6%, dan terakhir yaitu

61-70 tahun hanya 8,6%. Dari hasil karakteristik pasien menunjukkan bahwa 80 % pasien adalah perempuan dan sisanya (20%) adalah laki-laki.

Hasil pemeriksaan uji fungsi tiroid hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves* menunjukkan gambaran hormon TSH yang turun atau hipertiroid. Hasil pemeriksaan USG dalam mendeteksi Penyakit *Graves* menunjukkan gambaran yang khas, yaitu adanya diffuse pembesaran kelenjar tiroid dekstra et sinistra dengan penebelan istmus, tak tampak nodul, dan pada pemeriksaan CDS tampak hipervaskularisasi yang membentuk gambaran inferno.

Uji diagnostic kadar hormon TSH dilakukan dengan tabel 2x2 yang akan menilai dari sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan negatif dari kadar hormon TSH pada diagnosis Penyakit *Graves* dan hasil pemeriksaan USG ketika mendeteksi Penyakit *Graves* yang akan ditunjukkan pada tabel 4.2.

Tabel 4.2. Gambaran Penyakit Graves Berdasarkan Uji Kadar HORMON TSH dan USG

	Gambaran Penyakit Graves	Jumlah Pasien
Uji Kadar Htormon Hipertiroid TSH	Hipertiroid	42(58.3%)
	Non Hipertiroid	28(41.7%)
USG	Penyakit <i>Graves</i>	42(60.0%)
	Non Penyakit <i>Graves</i>	28(40.0%)

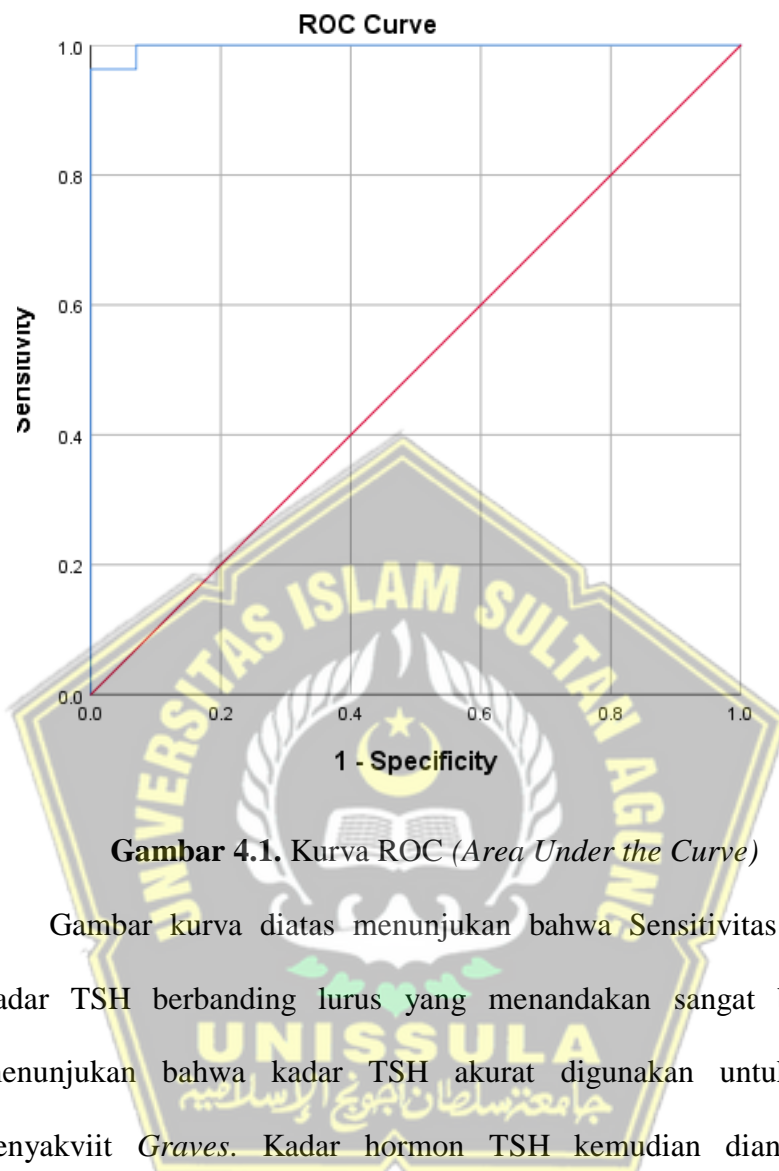
Pada Tabel 4.2 menunjukan bahwa pasien dengan gambaran Penyakit *Graves* yang diuji kadar hormon TSH dengan jumlah 42(58.3%) mengalami hipertiroid sedangkan non hipertiroid 28(41.7%). Pengelompokan USG menunjukan bahwa gambaran penyakit *Graves* 42(60.0%) sedangkan non Penyakit *Graves* 28(40.0%).

Tabel 4.3. Uji Diagnostik Kadar Hormon TSH dan USG pada Penyakit Graves

Kadar TSH	USG		Total	P
	Graves	Non Graves		
Hipertiroid	28 (66,7%)	15 (53,6%)	43 (61,4%)	0,270
Non Hipertiroid	14 (33,3%)	13 (46,4%)	27 (38,6%)	
Total	42 (100%)	28 (100%)	70 (100%)	

Dari tabel 4.3 diketahui bahwa dari 42 pasien positif *Graves*, terdapat 28 pasien (66,7%) yang *Graves* mengalami hipertiroid dengan hasil USG dan juga kadar TSH yang menunjukkan hipertiroid, sedang 14 pasien lainnya (33,3%) mengalami *Graves* dari hasil USG, namun kadar TSH pasien tersebut tidak mengalami hipertiroid. Selanjutnya terdapat 28 non *Graves* yang terdiri dari 15 pasien (53,6%) memiliki hasil USG non *Graves* namun kadar TSH Hipertiroid, sedang 13 (46,4%) pasien menunjukkan non *Graves* berdasarkan USG dan kadar TSH yang menunjukkan non hipertiroid. Hasil chi square menunjukkan sebesar 0,270 ($p > 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang tidak signifikan antara diagnosis Penyakit *Graves* dengan menggunakan USG dan pemeriksaan laboratorium kadar TSH.

Setelah dilakukan analisis menggunakan tabel 2x2 dan chi square kemudian dilakukan penghitungan nilai-nilai diagnostic meliputi sensitivitas spesifitas, nilai prediksi negative (NPN), dan nilai prediksi positif dari kadar hormon TSH pada diagnosis Penyakit *Graves* dari USG. Hasil penghitungan tersebut akan disampaikan pada tabel 4.3



Gambar 4.1. Kurva ROC (*Area Under the Curve*)

Gambar kurva diatas menunjukkan bahwa Sensitivitas dan Spesitas kadar TSH berbanding lurus yang menandakan sangat baik. Hal ini menunjukkan bahwa kadar TSH akurat digunakan untuk mendeteksi penyakit *Graves*. Kadar hormon TSH kemudian dianalisis dengan menggunakan kurva ROC lalu didapatkan nilai AUC yaitu 0.997 yang artinya kemampuan tes kadar hormon TSH sangat baik untuk mendeteksi Penyakit *Graves*

Tabel 4.4. Analisis ROC (Area Under the Curve)

Test Result Variable(s): TSH

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.997	.003	.000	.991	1.000

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Analisis ROC (*Area Under the Curve*) didapatkan nilai sebesar 0.997 menunjukkan bahwa nilai ROC sangat baik. Hal ini menunjukkan bahwa kadar TSH akurat digunakan untuk mendeteksi Penyakit *Graves*.

4.2. Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian payungan mengenai uji diagnosis yang akan menghitung sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif dan hasil prediksi negative uji kadar hormon TSH dalam mendiagnosis Penyakit *Graves* pada pasien di klinik endokrin RSI Sultan Agung Semarang.

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa angka kejadian Penyakit *Graves* tinggi pada usia 41-50 tahun serta banyak pasien yang merupakan perempuan. Karakteristik yang didapatkan pada penelitian ini yaitu pasien berumur 51-60 tahun sebanyak 25,7% dan umur 41-50 sebanyak 27,1%. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh arit sutjahjo *et al* pada tahun 2013 Penyakit *Graves* merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan kelenjar tiroid yang membesar dan terlalu aktif (hipertiroidisme), kelainan okular (orbitopati *Graves*), dan dermopati lokal (pretibial myxoedema). (Andressa Nugroho *et al.*, 2019). Pasien Penyakit *Graves* di klinik endokrin RSI Sultan Agung lebih banyak berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak

80%. Penyakit ini menjadi penyebab paling umum hipertiroidisme secara global dengan presentase sekitar 60-80% dari seluruh kasus hipertiroidisme. Penyakit *Graves* dapat bermanifestasi dalam dua spektrum ekstrem mulai dari bentuk paling ringan tanpa gejala hingga “*thyroid storm*” yang parah dan mengancam jiwa. Hal ini menunjukkan pentingnya penegakkan diagnosis Penyakit *Graves* secara akurat dan cepat untuk mencegah morbiditas dan mortalitas (Davies *et al.*, 2020).

Berbagai metode telah dilaporkan dapat digunakan untuk mendiagnosis Penyakit *Graves*, antara lain melalui pemeriksaan *thyroid stimulating immunoglobulin* (TSI) dan *immunoglobulin or thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin* (TBII) dengan sensitivitas 97% dan spesifisitas 99%, *thyroid scan* menggunakan iodin radioaktif, ultrasonografi doppler tiroid, dan panel tiroid (Kotwal & Stan, 2018). Pemeriksaan panel tiroid (TSH, T3, dan T4) merupakan pilihan pemeriksaan yang paling sederhana, tersedia luas, dan biaya relatif terjangkau, tetapi penggunaannya untuk mendeteksi Penyakit *Graves* belum diteliti lebih lanjut. Hasil analisis AUC (*Area Under The Curve*)= 0,997 menunjukkan bahwa kadar TSH akurat digunakan untuk mendeteksi Penyakit *Graves*.

Diagnosis Penyakit *Graves* yang ditentukan oleh USG adalah sebesar 60%. Hasil USG pada Penyakit *Graves* pada penelitian ini menunjukkan gambaran yang khas, yaitu adanya pembesaran kelenjar tiroid dekstra et sinistra dengan penebelan istmus, tak tampak nodul, dan pada pemeriksaan CDS tampak hipervaskularisasi yang membentuk gambaran inferno. Hal ini

sesuai dengan teori yang sudah dijelaskan sebelumnya, yaitu USG yang digunakan pada tiroid adalah *color duplex ultrasound* karena terdapat gambaran khas untuk Penyakit *Graves* yaitu terlihatnya gambaran hipervaskularisasi yang dinamakan *thyroid inferno* (Sencha & Patrunov, 2019).

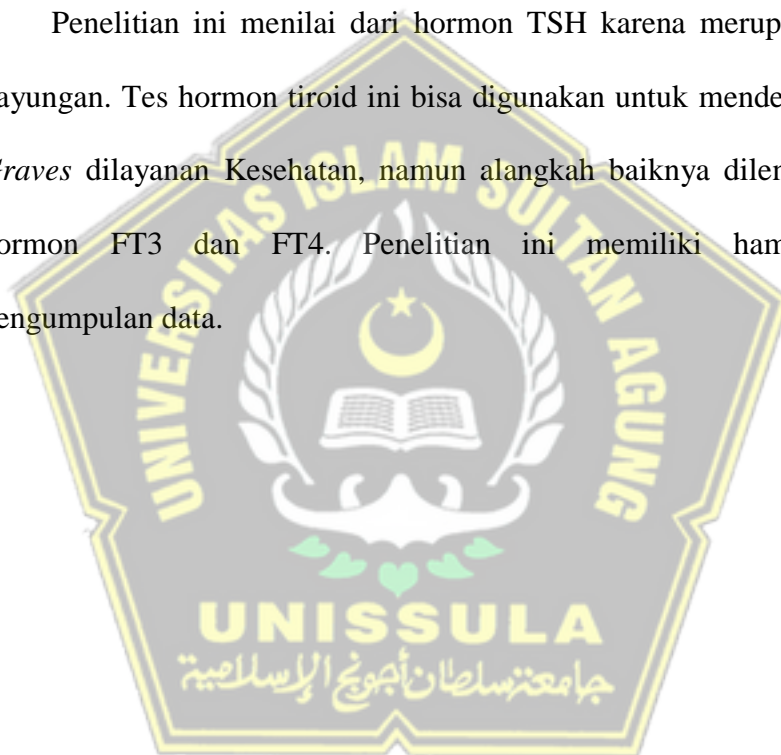
Penelitian lain yang dilakukan oleh Paragliola (2019) juga menggunakan kadar TSH untuk mengevaluasi terapi Penyakit *Graves*. Salah satu hasil penelitian tersebut mendapati bahwa hasil pemeriksaan kadar TSH efektif digunakan sebagai *gold standard* (Paragliola *et al.*, 2019).

Aktivitas TRAb telah dikaitkan dengan progresivitas Penyakit *Graves*, sehingga penggunaannya seringkali digunakan sebagai *gold standard* untuk mendeteksi *Grave's disease*. Hal ini dilakukan pada penelitian yang dilakukan oleh Okamura (2020).

Secara teori, hipertiroidisme pada Penyakit *Graves* awalnya diyakini sebagai akibat dari sekresi hormon perangsang tiroid (TSH) yang berlebihan oleh kelenjar hipofisis, tetapi penemuan autoantibodi reseptor TSH (TRAb) pada tahun 1956 menetapkan penyakit ini sebagai penyakit autoimun. Autoantibodi tersebut bertindak sebagai agonis reseptor TSH, sehingga menginduksi sel tiroid untuk mengeluarkan kelebihan hormon tiroid. Limfosit B dilaporkan terutama yang mensintesis autoantibodi tersebut (Diana *et al.*, 2018). Sebagai tes tunggal awal, pemeriksaan TSH seringkali dilakukan klinisi. Hasil sebesar 0-0.1 $\mu\text{U/ml}$ menjadi penanda awal tirotoksikosis, tetapi hasil pemeriksaan ini tidak spesifik untuk Penyakit

Graves karena penyebab tirotoksikosis lainnya dapat menunjukkan hasil serupa, seperti pada goiter multinodular toksik. Dilaporkan juga kadar TSH bisa rendah pada beberapa pasien lanjut usia tanpa penyakit tiroid. Hal ini menunjukkan bahwa secara teori pun hasil pemeriksaan TSH dapat digunakan secara spesifik untuk menegakkan diagnosis Penyakit *Graves* (DeGroot, 2016).

Penelitian ini menilai dari hormon TSH karena merupakan penelitian payungan. Tes hormon tiroid ini bisa digunakan untuk mendeteksi Penyakit *Graves* dilayanan Kesehatan, namun alangkah baiknya dilengkapi dengan hormon FT3 dan FT4. Penelitian ini memiliki hambatan dalam pengumpulan data.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Gambaran Penyakit *Graves* yang didiagnosis dengan menggunakan uji kadar hormon TSH menunjukkan hasil hormon TSH rendah atau mengalami hipertiroid.
- 5.1.2. Gambaran Penyakit *Graves* yang didiagnosis dengan hasil USG menunjukkan gambaran yang khas, yaitu adanya pembesaran kelenjar tiroid dekstra et sinitra dengan penebalan istmus, tak tampak nodul dan pada pemeriksaan CDS tampak hipervaskularisasi yang membentuk gambaran inferno.
- 5.1.3. Sensitivitas dan spesifitas uji kadar hormon TSH dan USG tidak dapat di nilai
- 5.1.4. Akurasi uji hormon TSH dalam mendeteksi Penyakit *Graves* adalah sangat baik.

5.2. Saran

- 5.2.1. Saran Untuk Penelitian Selanjutnya dilakukan lebih banyak uji di beberapa rumah sakit dan wilayah yang berbeda dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk menambah validitas pada penelitian.
- 5.2.2. Pemeriksaan TSH dapat dijadikan firstline dalam mendeteksi Penyakit *Graves* karena pemeriksaan TSH lebih terjangkau dari segi harga, alat dan sumberdaya manusianya.

- 5.2.3. Diharapkan penelitian selanjutnya agar interpretasi USG dilakukan oleh 1 radiologis agar data lebih homogen.
- 5.2.4. Diharapkan dapat menetapkan pemeriksaan kadar hormon TSH sebagai standar pemeriksaan Penyakit *Graves*.
- 5.2.5. Diharapkan bagi penyedia layanan untuk menyediakan fasilitas pemeriksaan kadar hormon TSH.
- 5.2.6. Diharapkan bagi konsumen dapat memilih pemeriksaan kadar hormon TSH guna efisiensi pembiayaan Kesehatan.



DAFTAR PUSTAKA

- Alzahrani, A. S., Ceresini, G., & Aldasouqi, S. A. (2012). Role of ultrasonography in the differential diagnosis of thyrotoxicosis: A noninvasive, cost-effective, and widely available but underutilized diagnostic tool. *Endocrine Practice*, 18(4), 567–578. <https://doi.org/10.4158/EP11170.RA>
- Basaria, S., & Cooper, D. S. (2005). Amiodarone and the thyroid. *American Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.11.028>
- Blum, M. (2020). Ultrasonography of the Thyroid. *Most*, (July), 1–44. Diambil dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285555/>
- Chung, Y. J., Lee, B. W., Kim, J. Y., Jung, J. H., Min, Y. K., Lee, M. S., ... Chung, J. H. (2007). Continued Suppression of Serum TSH Level May Be Attributed to TSH Receptor Antibody Activity As Well As the Severity of Thyrotoxicosis and the Time to Recovery of Thyroid Hormone in Treated Euthyroid Graves' Patients. *https://home.liebertpub.com/thy*, 16(12), 1251–1257. <https://doi.org/10.1089/THY.2006.16.1251>
- Davies, T. F., Andersen, S., Latif, R., Nagayama, Y., Barbesino, G., Brito, M., ... Kahaly, G. J. (2020). Grave' Disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1, 6(1), 1–23. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0184-y>
- DeGroot, L. J. (2016). Diagnosis and Treatment of Penyakit Graves. *Endotext*. Diambil dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285548/>
- Diana, T., Olivo, P. D., & Kahaly, G. J. (2018). Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. *Hormone and Metabolic Research*, 50(12), 853. <https://doi.org/10.1055/A-0723-9023>
- Ehlers, M., Schott, M., & Allelein, S. (2019). Grave' Disease in clinical perspective. *Frontiers in Bioscience - Landmark*, 24(1), 35–47. <https://doi.org/10.2741/4708/HTM>
- Epidemiology, management and outcomes of Grave' Disease—real life data. *Endocrine*, 56(3), 568. <https://doi.org/10.1007/S12020-017-1306-5>
- Faustino, L. C., Lombardi, A., Madrigal-Matute, J., Owen, R. P., Libutti, S. K., & Tomer, Y. (2018). Interferon- α triggers autoimmune thyroid diseases via lysosomal-dependent degradation of thyroglobulin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(10). <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00541>

- Goichot, B., Leenhardt, L., Massart, C., Raverot, V., Tramalloni, J., & Iraqi, H. (2018). Diagnostic procedure in suspected *Grave' Disease*. *Annales d'Endocrinologie*, 79(6), 608–617. <https://doi.org/10.1016/J.ANDO.2018.08.002>
- Hall, J. E. (2016). *GUYTON AND HALL Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* (13th ed.). ELSEVIER.
- Hussain, Y. S., Hookham, J. C., Allahabadia, A., & Balasubramanian, S. P. (2017). *Hyperthyroid Disorder*. McFarland & Company.
- Santiwatana, S., Mahachoklertwattana, P., Limwongse, C., Khlairit, P., Pongratanakul, S., Roothumnong, E., ... Poomthavorn, P. (2018). Skewed X chromosome inactivation in girls and female adolescents with autoimmune thyroid disease. *Clinical Endocrinology*, 89(6). <https://doi.org/10.1111/cen.13857>
- Sharif, K., Watad, A., Coplan, L., Lichtbroun, B., Krosser, A., Lichtbroun, M., ... Shoenfeld, Y. (2018). The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.005>
- Subekti, I., & Pramono, L. A. (2018). Current Diagnosis and Management of *Grave' Disease*. *Acta medica Indonesiana*.
- Subekti, I., Kartiko, G. J., Suhardi, Z. F., Muhadi, & Wisnu, W. (2021). Serum TSH level as predictor of Penyakit *Graves* recurrence following antithyroid drug withdrawal: A systematic review. *PLOS ONE*, 16(1), e0245978. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0245978>
- Yeung, S.-C. (2022, Februari 15). *Graves Disease: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology*. Diambil 17 Agustus 2022, dari <https://emedicine.medscape.com/article/120619-overview#a6>