

AKURASI UJI KADAR HORMON TIROID STIMULATING HORMON DALAM MENDETEKSI PENYAKIT GRAVES

¹Merliany Dewi*, ² Nur Anna Chalimah Sadyah, ³ Tjatur Sembodo

^{1,2,3} Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang

*Corresponding Author:
merlianydewi@unissula.ac.id

Abstrak

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).

Penyebab hipertiroid paling banyak adalah penyakit Graves dapat dibuat berdasarkan manifestasi klinis berupa trias Merseburger yang terdiri dari hipertiroid, goiter difus, dan oftalmopati yang juga ditandai dengan adanya pembesaran kelenjar tiroid yang difus.

Salah satu tes laboratorium dari uji kadar tiroid adalah TSH (Vitti & Hegedüs, 2018). Untuk membuktikan uji kadar hormon TSH dapat digunakan sebagai uji diagnostik hipertiroid maka perlu dilihat dari sensitivitas dan spesifitasnya (Dwi Nurcahyani et al., 2017).

Penelitian menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifitas uji kadar hormon TSH lebih besar dibandingkan sensitivitas dan spesifitas USG, yang menandakan sensitivitas dan spesifitas uji kadar TSH cukup akurat dalam menegakkan diagnosis hipertiroid pada grave disease. Uji akurasi menggunakan AUC (Area Under the Curve) didapatkan 0.997 dengan akurasi sangat baik.

Kata Kunci : Hyperthyroid, Receiver Operating Characteristic, Area Under Curve, Thyroid Stimulating Hormon (TSH), diagnostic test

Abstract

Graves' disease is an autoimmune disease characterized by hyperthyroidism caused by Thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) antibodies circulating in the blood, binding to, and activating thyrotropin receptors, so that the thyroid gland grows and thyroid follicles increase thyroid hormone synthesis (Ehlers et al., 2019).

The most common cause of hyperthyroidism is Graves' disease based on clinical manifestations in the form of the Merseburger triad consisting of hyperthyroidism, diffuse goiter, and ophthalmopathy which is also characterized by diffuse enlargement of the thyroid gland. One of the laboratory tests for testing thyroid levels is TSH (Vitti & Hegedüs, 2018).

To prove that the TSH hormone level test can be used as a diagnostic test for hyperthyroidism, it is necessary to look at its sensitivity and specificity (Dwi Nurcahyani et al., 2017).

This study shows that the sensitivity and specificity of the TSH level test is greater than the sensitivity and specificity of ultrasound, which indicates that the sensitivity and specificity of the TSH level test is quite accurate in diagnosing hyperthyroidism in Graves disease. Accuracy test using AUC (Area Under the Curve) was obtained 0.997 with very good accuracy

Keywords : *Hyperthyroid, Receiver Operating Characteristic, Area Under Curve, Thyroid Stimulating Hormon (TSH), diagnostic test*

1. PENDAHULUAN

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 mewakili 60-90% dari semua penyebab hipertiroid di berbagai wilayah di dunia. Pada studi Wickham di Inggris, kejadiannya dilaporkan 100-200 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Insiden pada perempuan di Inggris telah dilaporkan 80 kasus 100.000 per tahun (Yeung, 2022). Prevalensi keseluruhan hipertiroidisme di Amerika Serikat adalah 1,2% dengan insiden 20/100.000 sampai 50/100.000, paling sering terjadi pada usia 20-50 tahun. Penyakit Graves lebih sering terjadi pada perempuan dari pada laki-laki. Beberapa data menunjukkan risiko seumur hidup pada perempuan dan laki-laki masing-masing adalah 3% dan 0,5% (Hussain et al., 2017).

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, Penyebab hipertiroid paling banyak adalah penyakit Graves dapat dibuat berdasarkan manifestasi klinis berupa trias Merseburger yang terdiri dari hipertiroid, goiter difus, dan oftalmopati yang juga ditandai dengan 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 0,3 – 3,0 mIU/L (Imam et al., 2016).

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 pada tabel 4.1

Tabel. 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 tabel1. 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 kadar hormon TSH menunjukkan berbagai macam hasil, yaitu hipertiroid 67,1%, sedangkan non hipertiroid 32,91%. Diagnosis penyakit Graves yang ditunjukkan dari hasil USG yaitu sebesar 60%, sedangkan penyakit Non Graves berjumlah 38,6%

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 ismus, tak tampak nodul, dan pada pemeriksaan CDS tampak hipervaskularisasi yang membentuk gambaran inferno.

Kadar hormon TSH kemudian dianalisis dengan menggunakan kurva ROC lalu didapatkan nilai AUC yaitu 0.997 yang artinya kemampuan tes kadar hormon TSH baik untuk mendeteksi penyakit Graves.

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 2 Gambaran penyakit Graves berdasarkan Uji kadar Hormon TSH dan USG

	Gambaran Penyakit Graves	Jumlah Pasien
Uji Kadar Hormon TSH	Hipertiroid	43(61.4%)
	Non Hipertiroid	27(38.6%)
USG	Penyakit Graves	42(60.0%)
	Non Penyakit Graves	28(40.0%)

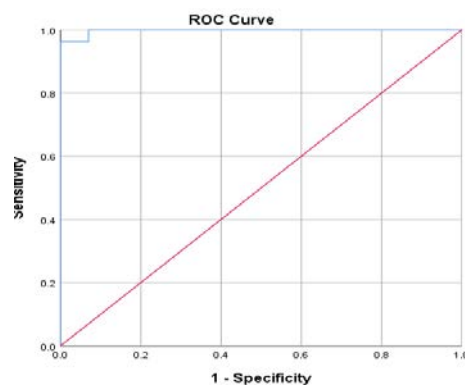
Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa pasien dengan gambaran penyakit graves yang diuji kadar hormon TSH dengan jumlah 43(61.4%) mengalami hipertiroid sedangkan non hipertiroid 27(38.6%). Pengelompokkan USG menunjukkan bahwa gambaran penyakit graves 42(60.0%) sedangkan non penyakit graves 28(40.0%).

Tabel 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 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 penghirungan 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 3.

**Gambar 1. Kurva ROC (Area Under the Curve)**

Gambar kurva diatas menunjukkan bahwa Sensitivitas dan Specisitas kadar TSH berbanding lurus yang menandakan baik. Hal ini menunjukkan bahwa kadar TSH akurat digunakan untuk mendeteksi penyakit Graves.

Tabel 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 baik. Hal ini menunjukkan bahwa kadar TSH akurat digunakan untuk mendeteksi penyakit Graves.

2. METODE

Jenis Penelitian

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

Teknik Pengumpulan Data

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 eklusi.

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 spesifisitas. 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.

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.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

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

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa penyakit Graves tinggi 40-60 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 Arif 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 dermatopati 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. Hal ini menunjukkan pentingnya penegakkan diagnosis penyakit Graves secara akurat dan cepat untuk mencegah morbiditas dan mortalitas (Davies *et al.*, 2020). 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 penebalan isthmus, 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).

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. Hal ini menunjukkan bahwa secara teori pun hasil pemeriksaan TSH dapat digunakan secara spesifik untuk menegakkan diagnosis penyakit Graves (DeGroot, 2016).

4. KESIMPULAN

Nilai sensitivitas dan spesifitas uji kadar hormon TSH lebih kecil dibandingkan sensitivitas dan spesifitas USG. Gambaran penyakit Graves yang didiagnosis dengan menggunakan uji kadar hormon TSH menunjukkan hasil hormon TSH rendah atau mengalami hipertiroid sebanyak 43 pasien (67.1%) yang artinya sangat baik. Sedangkan yang didiagnosis dengan hasil USG menunjukkan gambaran yang khas, yaitu adanya pembesaran kelenjar tiroid dekstra et sinistra dengan penebalan istmus, tak tampak nodul dan pada pemeriksaan CDS tampak hipervaskularisasi yang membentuk gambaran inferno sebanyak 42 pasien (60%). Uji akurasi menggunakan AUC (Area Under the Curve) didapatkan 0.997 dengan akurasi sangat baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

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.

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). penyakit Graves. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1, 6(1), 1–23. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0184-y>
- Davies, T. F., Andersen, S., Latif, R., Nagayama, Y., Barbesino, G., Brito, M., ... Kahaly, G. J. (2020). Graves' 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). Graves' Disease in clinical perspective. *Frontiers in Bioscience - Landmark*, 24(1), 35–47. <https://doi.org/10.2741/4708/HTM>
- 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>