

**DISERTASI**

**KOMBINASI PEMERIKSAAN ULTRASONOGRAFI THYROID (TIRADS),  
USG DOPPLER, ELASTOGRAFI, EKSPRESI MRNA GEN SURVIVIN  
DAN CYTOKERATIN-19 UNTUK MENENTUKAN  
TIPE NODUL THYROID**



**FAUZY MA'RUF**

**C013181005**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDIN  
MAKASSAR  
2022**

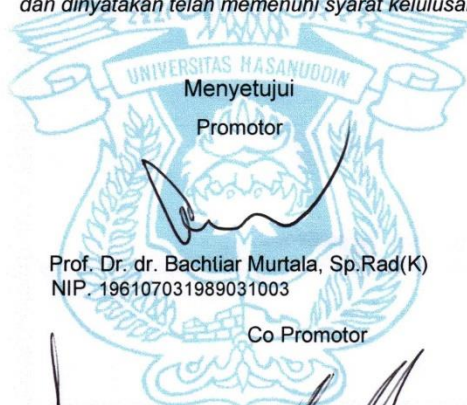
## DISERTASI

KOMBINASI PEMERIKSAAN ULTRASONOGRAFI THYROID (TIRADS),  
USG DOPPLER, ELASTOGRAPHY, EKSPRESI MRNA GEN SURVIVIN  
DAN CYTOKERATIN-19 UNTUK MENENTUKAN  
TIPE NODUL THYROID

Disusun dan diajukan oleh

**FAUZY MARUF**  
**C013181005**

*Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Ujian Disertasi dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 21 November 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*



Prof. Dr. dr. Bachliar Murtala, Sp.Rad(K)  
NIP. 196107031989031003

Co Promotor

Co Promotor

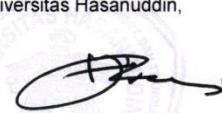
  
Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad(K)  
NIP. 195201121983121001

  
Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D. Sp.MK(K)  
NIP. 195704161985031001

Ketua Program Studi Doktor  
Ilmu Kedokteran,

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,

  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19671103 199802 1 001

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 196805301996032001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297

EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fauzy Ma'ruf  
NIM : C013181005  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**KOMBINASI PEMERIKSAAN ULTRASONOGRAFI THYROID (TIRADS), USG DOPPLER, ELASTOGRAFI, EKSPRESI MRNA GEN SURVIVIN DAN CYTOKERATIN-19 UNTUK MENENTUKAN TIPE NODUL THYROID**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 November 2022

Yang menyatakan,



Fauzy Ma'ruf

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul **“KOMBINASIPEMERIKSAAN ULTRASONOGRAFI THYROID (TIRADS), USG DOPPLER, ELASTOGRAFI, EKSPRESI MRNA GEN SURVIVIN DAN CYTOKERATIN-19 UNTUK MENENTUKAN TIPE NODUL THYROID ”** ini.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K) sebagai promotor, Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad(K) dan Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K) sebagai co-promotor yang telah mencurahkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik, saran dan perbaikan, serta memberikan dorongan secara terus-menerus kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh Tim Penguji yang telah memberikan support dan masukan selama mengikuti pendidikan S3.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Studi S3 yang telah memfasilitasi proses pendidikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Rektor Universitas Mataram yang telah memberikan ijin belajar kepada penulis untuk menempuh pendidikan S3 dan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Mataram yang telah memfasilitasi penulis untuk dapat menempuh dan menyelesaikan pendidikan S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua , istri, anak dan seluruh keluarga atas pengertiannya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Prodi S3 dan semua pihak yang memberikan dukungan kepada penulis yang tidak bisa disebutkan satu persatu sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini. Semoga kebaikan-kebaikan dari semua pihak diatas dicatat sebagai amal ibadah oleh Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat penulis harapkan untuk dapat menyempurnakan disertasi ini.

Makassar, 26 November 2022

Fauzy Ma'ruf

## ABSTRAK

FAUZY MA'RUF. *Kombinasi Pemeriksaan USG Tiroid (TIRADS) dan Ekspresi m-RNA Gen Survivin untuk Menentukan Jenis Nodul Tiroid* (dibimbing oleh Bachtiar Murtala, Muhammad Ilyas, dan Mochammad Hatta).

USG berperan penting dalam menentukan diagnosis nodul tiroid. Pemeriksaan USG tiroid bergantung kepada operator sehingga dikembangkan metode *thyroid imaging reporting and data system (TIRADS)*. Namun, hingga saat ini TIRADS belum dapat menggantikan pemeriksaan *fine needle aspiration (FNA)* dalam menentukan jenis nodul tiroid jinak atau ganas, sehingga perlu dicari biomarker alternatif yang dapat digunakan untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas TIRADS. Penelitian ini bertujuan meningkatkan nilai diagnostik pada pemeriksaan ekspresi m-RNA gen survivin pada nodul tiroid yang dikombinasikan dengan TIRADS. Penelitian ini merupakan uji diagnostik dengan desain potong lintang pada 51 pasien nodul tiroid di lima rumah sakit se-Pulau Lombok. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diperiksa TIRADS-nya menggunakan mesin *ultrasound* dan ekspresi m-RNA gen survivin menggunakan sampel darah vena cubiti dengan *polymerase chain reaction (PCR)*. Hasil penelitian menunjukkan karakteristik subjek penelitian didominasi oleh jenis kelamin perempuan dengan usia 40 tahun, TIRADS 3, dan histologi nodul tiroid jinak. Analisis menggunakan kurva ROC diperoleh TIRADS memiliki sensitivitas 94,4%, spesifisitas 39,4%, akurasi 58,82%, *positive predictive value (PPV)* 45,9%, *negative predictive value (NPV)* 92,9%. Sementara survivin memiliki sensitivitas 100%, spesifisitas 60,6%, akurasi 58,1%, PPV 58,1% dan NPV 100%. Pada kombinasi serial TIRADS dan survivin terjadi peningkatan nilai diagnostik, yaitu sensitivitas 94,4%, spesifisitas 75,8%, akurasi 83,25%, PPV 68%, dan NPV 96,2%. Kombinasi TIRADS dan survivin dapat meningkatkan nilai diagnostik dalam menentukan jenis nodul tiroid.

Kata kunci: TIRADS, survivin, uji diagnostik, akurasi





## ABSTRACT

FAUZY MA'RUF. *Combination of Thyroid Ultrasound Examination (TIRADS) and Survivin Gene mRNA Expression to Determine the Type of Thyroid Nodule* (supervised by Bachtiar Murtala, Muhammad Ilyas, and Mochammad Hatta)

This study aims to increase the diagnostic value of the examination of surviving gene mRNA expression in thyroid nodule in combination with TIRADS. Ultrasound plays a significant role in determining the diagnosis of thyroid nodules. The thyroid ultrasound examination is operator dependent, so the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) method are developed. However, until now TIRADS has not been able to replace the Fine Needle Aspiration (FNA) examination in determining the type of benign or malignant thyroid nodule, so it is necessary to find alternative biomarkers that can be used to increase the sensitivity and specificity of TIRADS. The aim of this study is to increase diagnostic value of mRNA expression of the survivin gene in thyroid nodules in combination with TIRADS. This study is a diagnostic test with a cross sectional design on 51 patients with thyroid nodules in five hospitals in Lombok Island. Subjects who met the inclusion and exclusion criteria were subjected to TIRADS examination using an ultrasound machine and mRNA expression of the survivin gene using cubital vein blood samples with polymerase chain reaction (PCR). The results show that the characteristics of the research subjects are dominated by female sex with age 40 years, TIRADS 3, and histology of benign thyroid nodules. Analysis using the ROC curve obtained TIRADS has a sensitivity of 94.4%, specificity 39.4%, accuracy 58.82%, Positive Predictive Value (PPV) 45.9%, and Negative Predictive Value (NPV) 92.9%. Meanwhile, Survivin has 100% sensitivity, 60.6% specificity, 58.1% accuracy, 58.1% PPV, and 100% NPV. In the serial combination of TIRADS and survivin, there is an increase in the diagnostic value, i. e. sensitivity 94.4%, specificity 75.8%, accuracy 82.35%, PPV 68%, and NPV 96.2%. The combination of TIRADS and survivin can increase the diagnostic value in determining the type of thyroid nodule.

Keywords: TIRADS, survivin, diagnostic test, accuracy.



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
ABSTRAK .....	vi
ABSTRACT .....	vii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
A.    LATAR BELAKANG MASALAH.....	1
B.    RUMUSAN MASALAH.....	8
C.    TUJUAN PENELITIAN.....	9
D.    HIPOTESIS PENELITIAN.....	9
E.    KEGUNAAN PENELITIAN.....	10
F.    RUANG LINGKUP PENELITIAN.....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
A.    Ultrasonografi Thyroid.....	11
B.    Anatomi Thyroid.....	12
C.    Teknik melakukan USG thyroid .....	13
D.    Nodul Thyroid .....	13
D.1 Nodul Hiperplastik.....	15
D.2 Thyroiditis Hashimoto .....	16
D.3 Papillary Thyroid Carcinoma.....	17
E.    TIRADS.....	18

F.	USG Doppler .....	27
G.	Elastography .....	29
H.	Survivin .....	30
I.	Cytokeratin19.....	33
BAB III KERANGKA PEMIKIRAN .....		37
A.	KERANGKA PEMIKIRAN .....	37
B.	KERANGKA KONSEPTUAL.....	40
BAB IV METODE PENELITIAN .....		41
A.	RANCANGAN PENELITIAN .....	41
B.	LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN .....	41
C.	POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN .....	41
C.1	Populasi .....	41
C.2	Sampel.....	41
C.3	Perkiraan Jumlah Sampel.....	42
C.4	Cara Pengambilan Sampel .....	43
C.5	Variabel Penelitian.....	43
D.	DEFINISI OPERASIONAL .....	44
E.	INSTRUMEN PENGUMPULAN DATA .....	44
F.	CARA KERJA .....	45
G.	ALUR PENELITIAN .....	54
H.	ETIKA PENELITIAN.....	55
I.	ANALISIS DATA .....	55
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		57
A.	Karakteristik Subyek Penelitian .....	57
B.	Analisis ROC TIRADS, RI, PI, Elastography, Survivin dan Cytokeratin-19.....	63
B.1	Analisa TIRADS .....	64
B.2	Analisa Resistive Index (RI) .....	68
B.3	Analisa Pulsatility Index (PI).....	73
B.4	Analisa Elastography .....	78
B.5	Analisa Survivin .....	82
B.6	Analisa cytokeratin-19.....	87



C. Uji diagnosis tunggal dan kombinasi TIRADS, RI, PI, Elastography, Survivin dan Cytokeratin-19.....	102
D. Keterbatasan Penelitian.....	107
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	109
A. KESIMPULAN .....	109
B. SARAN .....	110
DAFTAR PUSTAKA.....	111
LAMPIRAN.....	116

## DAFTAR TABEL

Nomor tabel		halaman
Tabel 1	Penelitian terdahulu Survivin dan Cytokeratin-19 .....	13
Tabel 2	Komposisi nodul .....	27
Tabel 3	Ekogenitas nodul .....	28
Tabel 4	Bentuk nodul.....	28
Tabel 5	Batas nodul.....	28
Tabel 6	Fokus ekogenik.....	28
Tabel 7	Kategori level TIRADS .....	29
Tabel 8	Template laporan ACR-TIRADS.....	35
Tabel 9	Karakteristik Subyek penelitian.....	66
Tabel 10	Sebaran karakteristik subjek berdasarkan hasil histopatologi.. .....	68
Tabel 11	Kategori TIRADS dengan risk malignancy.....	69
Tabel 12	Analisis nilai <i>cut off</i> kurva ROC TIRADS score, RI, PI, Elastography Survivin dan Cytokeratin-19.....	71
Tabel 13	Nilai rerata variabel setiap klasifikasi histopatologi nodul thyroid.....	103
Tabel 14	Uji diagnosis penanda nodul thyroid.....	110

## DAFTAR GAMBAR

Nomor gambar		halaman
Gambar 1	Lima kategori penilaian ACR-TIRADS .....	27
Gambar 2	Potongan transversal nodul wanita 61 tahun.....	29
Gambar 3	Nodul spongioform laki-laki 59 tahun.....	30
Gambar 4	Nodul koloid jinak wanita 65 tahun .....	30
Gambar 5	Karsinoma papiler laki-laki 39 tahun.....	31
Gambar 6	Nodul jinak campuran solid kistik wanita 40 tahun ...	31
Gambar 7	Nodul hipoekoik karsinoma papiler wanita 24 tahun.	32
Gambar 8	Potongan “ <i>taller than wider</i> ” wanita 47 tahun .....	32
Gambar 9	Nodul dengan batas yang halus laki-laki 52 tahun ...	33
Gambar 10a	Nodul solid, hipoekoik lobulated laki-laki 61 tahun ...	33
Gambar 10b	Nodul batas ireguler ( <i>spikulated</i> ) wanita 39 tahun....	34
Gambar 11	Karsinoma papiler dengan bulging batas nodul.....	34
Gambar 12	Karsinoma papiler “ <i>small comet-tail artifacts</i> ” .....	35
Gambar 13	DDUS nodul jinak dan ganas.....	36
Gambar 14	Elastography Index (EI) .....	38
Gambar 15	Aktifitas survivin dalam perkembangan tumor dan Metastase .....	39
Gambar 16	Doppler generic touch panel GE Logic S7 Expert ....	55
Gambar 17	Elastography touch panel GE Logic S7 Expert.....	56
Gambar 18	Frekuensi TIRADS pada nodul thyroid .....	70
Gambar 19	Kurva ROC TIRADS dalam menentukan nodul thyroid.....	72
Gambar 20	Wanita usia 64 tahun mengalami nodul thyroid kiri .	75
Gambar 21	Kurva ROC Resistive Index (RI) dalam menentukan nodul thyroid.....	77
Gambar 22	Kurva ROC Pulsatility Index (PI) dalam menentukan nodul thyroid.....	82

Gambar 23	Wanita 38 tahun mengalami nodul thyroid kanan ....	85
Gambar 24	Kurva ROC Elastography dalam menentukan nodul thyroid.....	87
Gambar 25	Laki-laki 69 tahun dengan nodul thyroid kiri.....	89
Gambar 26	Kurva ROC Ekspresi m-RNA Gen Survivin dalam menentukan nodul thyroid.....	92
Gambar 27	Kurva ROC Ekspresi m-RNA Gen Cytokeratin-19 dalam menentukan nodul thyroid.....	97
Gambar 28	Kemampuan skor TIRADS, RI, PI, Elastography, Survivin dan cytokeratin 19 untuk mendeteksi nodul thyroid .....	102
Gambar 29	Distribusi TIRADS dengan hasil patologi anatomi masing-masing jenis nodul thyroid .....	104
Gambar 30	Distribusi Resistive Index (RI) dengan hasil patologi anatomi masing-masing jenis nodul thyroid .....	105
Gambar 31	Distribusi Pulsatility Index (PI) dengan hasil patologi anatomi masing-masing jenis nodul thyroid .....	106
Gambar 32	Distribusi Elastography dengan hasil patologi anatomi masing-masing jenis nodul thyroid .....	107
Gambar 33	Distribusi ekspresi survivin dengan hasil patologi anatomi masing-masing jenis Nodul thyroid	108
Gambar 34	Distribusi ekspresi cytokeratin-19 dengan hasil patologi anatomi masing-masing jenis nodul thyroid	109

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor lampiran		halaman
Lampiran 1	Primer RTPCR Gen Human Survivin / Housekeeping Gen GAPDH .....	124
Lampiran 2	Primer RTPCR Gen Human Cytokeratin-19 / Housekeeping Gen GAPDH .....	125
Lampiran 3	PCR Master Mix SYBR Green .....	125
Lampiran 4	Pembuatan PCR Mix .....	126
Lampiran 5	Pengukuran template pada Nanodrop .....	126
Lampiran 6	Memasukkan template ke dalam PCR Mix .....	127
Lampiran 7	Mesin PCR .....	127
Lampiran 8	Analisa hasil PCR .....	128
Lampiran 9	Analisa statistik .....	129

## DAFTAR SINGKATAN

singkatan	arti dan keterangan
ACR	<i>American College of Radiology</i>
ACR-TIRADS	<i>American College of Radiology-TIRADS</i>
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
AUC	<i>Area Under Curve</i>
CT-Scan	<i>Computed Tomography Scan</i>
CPC	<i>Chromosomal Passenger Complex</i>
CK	<i>Cytokeratin</i>
CK-19	<i>Cytokeratin 19</i>
DDUS	<i>Duplex Doppler Ultrasonography</i>
FNA	<i>Fine Needle Aspiration</i>
IAP	<i>Inhibitor Apoptosis</i>
IHC	<i>Immunohistochemical</i>
INCEP	<i>Inner Centromer Protein</i>
K-TIRADS	<i>Korean- Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
MNSR	<i>Muscle to Nodule Strain Ratio</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
m-RNA	<i>Messenger Ribosa Nucleid Acid</i>
NDN	Nilai Duga Negatif
NDP	Nilai Duga Positif
NPV	<i>Negative Predictive Value</i>
PET	<i>Positron Emmision Tomography</i>
PI	<i>Pulsatility Index</i>
PNSR	<i>Parenchym to Nodule Strain Ratio</i>
PPV	<i>Positive Predictive Value</i>
RI	<i>Resistive Index</i>
ROC	<i>Receiver Operation Characteristic</i>
RKP	Rasio Kemungkinan Positif



RKN	Rasio Kemungkinan Negatif
TIRADS	<i>Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
USG	<i>Ultrasonography</i>

## BAB I PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG MASALAH

Nodul thyroid ditandai dengan adanya lesi di thyroid yang berbeda dengan parenkim thyroid yang normal. Nodul thyroid masih merupakan masalah kesehatan bukan saja di Indonesia namun juga merupakan masalah kesehatan di dunia. Insiden nodul thyroid masih tinggi. Nodul thyroid ditemukan pada 60% populasi manusia. Kebanyakan nodul thyroid adalah jinak, sedangkan yang ganas hanya sekitar 10% dari kasus yang ada, selain itu terdapat sekitar 5% yang mengalami gejala klinis akibat kompresi nodul, dan sekitar 5% mengalami gangguan fungsi thyroid (Durante, Grani, Lamartina, Filetti, Mandel, Cooper, et al., 2018). Prevalensi nodul thyroid secara palpasi sekitar 5%, sedangkan jika menggunakan ultrasonografi 65%, *Computed Tomography (CT)-Scan* atau *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* sekitar 15% sedangkan menggunakan *Fluorodxy Glucose Positron Emission Tomography (PET)* sekitar 1-2%. (Durante, Grani, Lamartina, Filetti, Mandel, Cooper, et al., 2018).

Nodul thyroid tunggal di dapatkan pada separuh dari pasien yang menderita nodul thyroid. Prevalensi nodul multiple meningkat sejalan dengan bertambahnya umur, pasien wanita serta

peningkatan indeks massa tubuh (Durante, Grani, Lamartina, Filetti, Mandel, & Cooper, 2018)

Sampai saat ini masalah yang dihadapi oleh dokter klinisi maupun oleh dokter radiologi dalam mengelola nodul thyroid adalah menentukan diagnosis secara dini nodul thyroid jinak atau ganas. Hal ini menjadi penting terkait dengan penanganan nodul selanjutnya. Seorang dokter radiologi menggunakan modalitas yang dimiliki untuk menentukan nodul thyroid ganas atau jinak. Modalitas yang digunakan mulai ultrasonografi (USG), Computed Tomography Scan (*CT Scan*), *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* sampai *Positron Emmison Tomography (PET)*. Dalam prakteknya USG memegang peranan yang signifikan dalam menentukan diagnosis nodul thyroid, hal ini disebabkan USG dapat menentukan diagnosis nodul thyroid sampai 65%(Durante, Grani, Lamartina, Filetti, Mandel, Cooper, et al., 2018).

Penggunaan USG dalam menentukan nodul thyroid selain mempunyai kelebihan sekaligus mempunyai kelemahan. Kelebihan penggunaan USG antara lain: pemeriksaan tidak invasif, relatif terjangkau, relatif tersedia di hampir seluruh rumah sakit atau pusat pelayanan kesehatan lainnya. Sedangkan kelemahan penggunaan USG adalah sifatnya yang *dependent operator* artinya hasil pemeriksaannya tergantung keahlian atau kemampuan dokter yang melakukan pemeriksaan USG tersebut.

Dalam upaya mencapai hasil yang seragam dari pemeriksaan USG nodul thyroid yang bersifat “*dependent operator*” maka dikembangkanlah beberapa metode skoring. Beberapa metode skoring yang ada antara lain : *Tiroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS)*(Grant et al., 2015), *Korean Tiroid Imaging Reporting and Data System (K-TIRADS)*, *American Thyroid Association (ATA) Guideline* (Gao et al., 2019).

Dari beberapa metode skoring USG Thyroid tersebut, saat ini TIRADS lebih populer di gunakan oleh dokter radiologi. TIRADS ini dikembangkan oleh Horvath dkk pada tahun 2009. Penelitian yang dilakukan oleh Hovath dkk menggunakan sistem skoring TIRADS didapatkan nilai sensitifitas 88%, spesifisitas 49 %, Nilai Duga Positif (NDP) 49%, Nilai Duga Negatif (NDN) 88%, dan akurasi 94%. Penelitian ini menggunakan jumlah sampel sebanyak 1097 nodul thyroid yang dibandingkan dengan hasil *Fine Needle Aspiration (FNA)*.(Horvath et al., 2009).

Penelitian yang dilakukan menggunakan skoring TIRADS selama ini belum bisa menyamai atau menggantikan pemeriksaan FNA dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas. Saat ini pemeriksaan TIRADS berguna dalam mengurangi nodul thyroid yang tidak memerlukan pemeriksaan FNA. Kelebihan FNA yaitu memeriksa langsung *cytology* dari sel nodul. Namun selain kelebihan tersebut FNA juga memiliki kekurangan antara lain, merupakan tindakan invasif sehingga memiliki resiko komplikasi,

seperti perdarahan, infeksi, nyeri setelah tindakan dan sebagainya. Selain itu pasien juga mengalami rasa takut, padahal dalam upaya manajemen nodul thyroid di perlukan suatu upaya diagnosis yang baik dalam menentukan nodul thyroid tersebut jinak atau ganas sehingga manajemen penanganan selanjutnya bisa lebih baik. Selain sistem skoring TIRADS yang menggunakan fitur *gray scale* pada USG, fitur lainnya pada USG juga mulai dikembangkan dalam mendiagnosis tipe nodul thyroid yaitu USG Doppler dan Elastografi. Meskipun demikian selama ini pemeriksaan USG Doppler dan Elastografi juga belum bisa menyamai atau menggantikan pemeriksaan FNA dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas.

Dari latar belakang masalah tersebut diperlukan suatu upaya penemuan alternatif biomarker yang dapat digunakan untuk meningkatkan sensitifitas dan spesifitas skor TIRADS dengan harapannya minimal bisa mengurangi pemeriksaan *FNA* yang tidak diperlukan. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan ekspresi *m-RNA* gen survivin dan cytokeratin-19 pada nodul thyroid baik jinak maupun ganas, sehingga diharapkan hasil, adanya perbedaan ekspresi *m-RNA* gen survivin dan cytokeratin-19 pada nodul thyroid jinak dan ganas. Kemudian ditentukan nilai *cut off* masing-masing ekspresi *m-RNA* gen survivin dan cytokeratin-19 dalam memprediksi nodul thyroid jinak dan ganas. Hasil ini bisa dijadikan alternatif

pilihan jika dikombinasikan dengan skoring TIRADS sehingga diharapkan nilai diagnosis nya dapat meningkat.

Tabel.1 Penelitian terdahulu survivin dan cytokeratin-19

<b>Nama</b>	<b>Tahun</b>	<b>Judul</b>	<b>Metode analisis</b>	<b>Hasil</b>
Thomas A. Werner dkk	2017	<i>Survivin and XIAP – two potential biological targets in follicular thyroid carcinoma</i>	Analisis Ekspresi gen survivin pada jaringan tumor follicular thyroid Ca	Survivin berkorelasi dengan staging tumor
Joanna Waligorska dkk	2017	<i>Survivin DEx3 as a biomarker of thyroid cancers: A study at the mRNA and protein level</i>	Analisis ekspresi gen survivin varian DEx3 dengan IHC pada 15 nodul tiroid yang terdiri dari : 5 papillary thyroid Ca, 5 medullary thyroid Ca; 4 follicular thyroid Ca dan 1 undifferentiated thyroid Ca	Survivin berkorelasi positif dengan agresivitas tumor thyroid
Yuerong Yan dkk	2018	<i>Expression characteristics of proteins of IGF-1R, p-Akt, and survivin in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus</i>	Analisis IHC survivin pada jaringan 41 nodul papillary thyroid Ca pada pasien DM tipe2 dan Non DM	Tidak ada perbedaan ekspresi survivin pada pasien DM tipe2 dan Non DM
Senay erdogan dkk	2016	<i>CD56, HBME-1 and cytokeratin 19 expressions in papillary thyroid carcinoma and</i>	Analisis IHC staining CK-19 pada 47 PTC ( 26 follicular	Positif staining CK-19 pada kedua kelompok



		<i>nodular thyroid lesions</i>	variant, 21 classic type) dan 26 lesi thyroid benigna (15 nodular hiperplasi, 10 Follicular adenoma dan 1 Hurtle cell adenoma)	nodul dan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ekspresi CK19 pada kedua kelompok nodul ganas dan jinak
Krzysztof K dkk	2016	<i>Expression of cytokeratin-19 (CK19) in the classical subtype of papillary thyroid carcinoma: the experience of one center in the Silesian region</i>	Analisis IHC staining CK-19 pada 149 blok parafin classical subtype PTC	Ekspresi CK-19 berperan dalam progresifitas classical subtype PTC
Shanone C Pereira dkk	2016	<i>Validation of CK-19 and HBME-1 Expression Pattern in FNACs to Supplement Morphological Evaluation for Preoperative Diagnosis of Thyroid Lesions</i>	Analisis IHC CK-19 menggunakan <i>Rearrange during transfection (Ret)</i> pada 153 sampel <i>Fine Needle Aspiration (FNA)</i> nodul thyroid	Akurasi diagnosis CK-19 sebesar 90,91 % dalam membedakan nodul thyroid ganas dan jinak
Nehal S Abouhashem dkk	2017	<i>Diagnostic utility of CK19 and CD56 in the differentiation of thyroid papillary carcinoma from its mimics</i>	Analisis IHC staining CK19 dan CD 56 pada 80 sampel PTC dan Non PTC	Kombinasi CK19 dan CD 56 berguna untuk membedakan PTC dengan Non PTC
Suriyaprabha dkk	2017	<i>Immunohistochemical Expression of Cytokeratin-19 in Thyroid Nodules and Its Correlation</i>	Analisis IHC ekspresi CK 19 pada 30 spesimen thyroidectom	CK19 sensitif dan spesifik dalam mendiagnos

		<i>With Histopathology</i>	y : papillary Ca (11), Follicular variant papillary Ca (2), follicular adenoma (15) dan Follicular adenoma (4)	is papillary thyroid ca dan variannya namun tidak dapat membedakan follicular neoplasma
Murtadha A Mehdi dkk	2018	<i>The expression of GAL-3 and CK-19 in Hashimoto's thyroiditis compared with papillary thyroid carcinoma</i>	Analisis IHC staining antibody monoclonal CK-19 pada 27 parafin blok jaringan Hasyimoto Thyroiditis (HT) dibandingkan dengan 24 nodul papillary thyroid Ca (PTC), dan 23 nodul adenoma goiter sebagai kontrol	Didapatkan ekspresi CK-19 yang positif staining pada kedua nodul HT dan PTC dan tidak terdapat perbedaan ekspresi CK-19 pada HT dan PTC
Wan syahira dkk	2019	<i>The diagnostic utility of cytokeratin 19 in differentiating malignant from benign thyroid lesions</i>	Analisis IHC staining 54 sampel nodul thyroid ganas dan 65 nodul thyroid jinak	Ekspresi CK 19 meningkat pada nodul thyroid ganas dibanding jinak terutama pada PTC

Keterbaruan (*novelty*) yang diharapkan dari penelitian ini dibandingkan dengan penelitian sebelumnya adalah temuan bahwa pemeriksaan ekspresi gen survivin dan cytokeratin 19 pada pasien nodul thyroid dengan menggunakan sampel darah vena cubiti dapat digunakan sebagai biomarker tambahan untuk meningkatkan nilai diagnosis dalam membedakan nodul thyroid jinak dan ganas jika dikombinasikan dengan pemeriksaan USG Thyroid ( TIRADS).

## B. RUMUSAN MASALAH

1. Apakah pemeriksaan ekspresi mRNA gen survivin dan cytokeratin-19 dengan menggunakan sampel darah vena cubiti dapat dijadikan sebagai biomarker dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas?
2. Berapa nilai sensitifitas, spesifisitas, Nilai Duga Positif (NDP), Nilai Duga Negatif (NDN) dan Akurasi masing-masing skor TIRADS, resistive index, pulsatility index, elastography, ekspresi mRNA gen survivin dan cytokeratin 19 dengan menggunakan sampel darah vena cubiti dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas?
3. Berapa nilai sensitifitas, spesifisitas, Nilai Duga Positif (NDP), Nilai Duga Negatif (NDN) dan Akurasi gabungan skor TIRADS, resistive index, pulsatility index, elastography, ekspresi mRNA gen survivin dan cytokeratin 19 dengan menggunakan sampel

darah vena cubiti dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas?

### C. TUJUAN PENELITIAN

1. Untuk mengetahui apakah pemeriksaan ekspresi mRNA gen survivin dan cytokeratin 19 dengan menggunakan sampel darah vena cubiti dapat dijadikan sebagai biomarker dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas.
2. Untuk mengetahui Berapa nilai sensitifitas, spesifisitas, Nilai Duga Positif (NDP), Nilai Duga Negatif (NDN) dan Akurasi masing-masing skor TIRADS, resistive index, pulsatility index, elastography, ekspresi mRNA gen survivin dan cytokeratin 19 dengan menggunakan sampel darah vena cubiti dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas.
3. Untuk mengetahui berapa nilai sensitifitas, spesifisitas, Nilai Duga Positif (NDP), Nilai Duga Negatif (NDN) dan Akurasi gabungan skor TIRADS, resistive index, pulsatility index, elastography, ekspresi mRNA gen survivin dan cytokeratin 19 dengan menggunakan sampel darah vena cubiti dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas

### D. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Pemeriksaan ekspresi mRNA gen survivin dan cytokeratin 19 dengan menggunakan sampel darah vena cubiti dapat dijadikan

sebagai biomarker dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas.

2. Kombinasi pemeriksaan USG Thyroid ( TIRADS), resistive index, pulsatility index, elastography, ekspresi mRNA gen survivin dan cytokeratin 19 dengan menggunakan sampel darah vena cubiti dapat meningkatkan nilai diagnosis dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas.

#### E. KEGUNAAN PENELITIAN

1. Mengetahui nilai sensitifitas, spesifisitas, Nilai Duga Positif (NDP), Nilai Duga Negatif (NDN) dan Akurasi masing-masing serta kombinasi skor TIRADS, resistive index, pulsatility index, elastography, ekspresi mRNA gen survivin dan cytokeratin 19 dengan menggunakan sampel darah vena cubiti dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas
2. Pemeriksaan ekspresi mRNA gen survivin dan cytokeratin 19 dengan menggunakan sampel darah vena cubiti dapat dijadikan sebagai biomarker tambahan informasi obyektif yang bisa melengkapi hasil skor TIRADS dalam menentukan nodul thyroid jinak atau ganas

#### F. RUANG LINGKUP PENELITIAN

Ruang lingkup penelitian ini bidang imejing radiologi (ultrasonografi), biomolekuler dan onkologi

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Ultrasonografi thyroid

Nodul tiroid dapat dideteksi dari populasi orang dewasa dengan palpasi sebesar pada 5%, dan menggunakan USG sebesar 60%(Durante, Grani, Lamartina, Filetti, Mandel, Cooper, et al., 2018). Sebagian besar nodul thyroid yang ditemukan adalah jinak. hanya sekitar 10% yang termasuk nodul ganas, dengan papillary thyroid carcinoma (PTC) mewakili sekitar 75- 80% keganasan tiroid primer. Meskipun banyak fitur USG telah dipelajari sebagai cara untuk membedakan nodul jinak dan ganas, namun aspirasi jarum halus (FNA) yang dipandu USG dengan evaluasi sitologi tetap menjadi andalan dalam pengelolaan nodul thyroid.

Nodul thyroid merupakan masalah yang banyak dihadapi oleh para klinisi. Sebelumnya, palpasi merupakan satu-satunya metode evaluasi nodul thyroid, prevalensi nodul thyroid diperkirakan sekitar 5% dari populasi orang dewasa dan biasanya hanya nodul-nodul yang berdiameter 1 cm atau lebih yang dapat terdeteksi. Dengan meningkatnya penggunaan USG, prevalensi nodul thyroid yang dilaporkan telah meningkat hingga 40-50%. Karena risiko keganasan pada nodul thyroid ini rendah (1,5-10%), cara terbaik untuk mengelola nodul thyroid adalah deteksi sedini mungkin adanya nodul thyroid ganas. Sebagian nodul thyroid ganas yang terdeteksi adalah papillary thyroid carcinoma.



Ultrasonografi resolusi tinggi merupakan modalitas pilihan untuk evaluasi kelenjar thyroid. Pemeriksaan USG bersifat non invasif, relatif terjangkau, serta tidak memerlukan penggunaan media kontras. Aspirasi jarum halus (FNA) yang dipandu USG dengan evaluasi sitologi saat ini menjadi andalan dalam pengelolaan nodul thyroid. Namun karena sifatnya yang invasive maka diperlukan alternatif pemeriksaan yang lain yang bisa mengurangi penggunaan FNA, misalnya biomarker yang dikombinasikan dengan USG.

#### B. Anatomi thyroid

Kelenjar tiroid adalah organ berbentuk seperti huruf "H" yang terdiri dari dua lobus yang bergabung dengan isthmus yang terletak tepat di bawah kartilago laring. Tiroid normal memiliki berat sekitar 15-25g, dengan panjang masing-masing lobus sekitar 4 cm dan ketebalan 2 cm. Sesuai dengan perannya dalam proses metabolisme, thyroid merupakan organ sangat vaskular yang diperdarahi oleh arteri tiroid superior yang merupakan cabang dari arteri karotis eksternal dan arteri tiroid inferior yang merupakan cabang arteri subklavia. Secara mikroskopis, parenkim tiroid disusun menjadi folikel, berbentuk bulat bulat dilapisi oleh sel epitel yang melingkupi bahan kaya protein yang disebut koloid. Septa tipis membagi tiroid normal menjadi lobulus yang terdiri dari 20-40 folikel(Cheng Xie dkk 2015)

### C. Teknik melakukan USG thyroid

Untuk memvisualisasikan kelenjar tiroid secara optimal, pasien ditempatkan pada posisi terlentang dengan bantal di bawah bahu agar leher dapat sedikit ekstensi. Pada pasien yang lebih tua atau mereka yang mengalami perubahan degenerasi di leher, handuk kecil dapat ditempatkan di bawah kepala. Kelenjar tiroid kemudian discanning pada posisi transversal dengan menggunakan transduser linier frekuensi tinggi (10-15 MHz). Frekuensi tinggi digunakan agar memungkinkan penetrasi sonografi yang memadai. Kelenjar tiroid normal memiliki echogenitas yang relatif sama terhadap otot-otot. Nodul thyroid didefinisikan sebagai daerah parenkim yang secara sonografis berbeda dari thyroid normal dan terletak di dalam batas-batas kapsul thyroid. Ketika nodul terdeteksi, ukurannya harus diukur serta ditentukan lokasi di dalam kelenjar thyroid (kutub atas, kelenjar tengah, kutub bawah). Beberapa fitur sonografi sangat membantu untuk menegaskan diagnosis, termasuk echogenitas nodul, morfologi, perubahan kistik, adanya fokus echogenik dengan artefak *comet tail*, adanya kalsifikasi, serta pola vaskularisasi (Seon Hiong Choi dkk, 2012)

### D. Nodul thyroid

Nodul jinak dan ganas bisa terjadi pada kelenjar thyroid. Dalam studi populasi Framingham, nodul ditemukan dengan palpasi pada 6,4% wanita dan 1,5% pria (Douglas Ross, 2021). Dengan USG, lebih banyak lagi nodul yang dapat terdeteksi.

Beberapa penelitian menyatakan, 50% pasien yang memiliki nodul soliter dengan palpasi memiliki nodul tambahan yang terdeteksi oleh USG, dan sekitar 25% dari nodul tersebut lebih besar dari 1 cm. Lokasi nodul (anterior atau posterior), ukuran leher pasien, dan keterampilan pemeriksa semuanya memengaruhi kemungkinan deteksi dengan palpasi, Namun dengan teknologi USG saat ini, bahkan nodul sekecil 1 mm memungkinkan untuk dapat terdeteksi(Douglas Ross, 2021).

Berikut ini jenis nodul thyroid antara lain:

#### Nodul Jinak

- Colloid (hyperplastic, adenomatous) nodules
- Hashimoto (chronic lymphocytic) thyroiditis
- Cysts: colloid, simple, or hemorrhagic
- Follicular adenomas
- Hürthle-cell (oxyphil-cell) adenomas (variant of follicular adenoma)

#### Nodul Ganas

- Papillary carcinoma
- Follicular carcinoma
- Medullary carcinoma
- Anaplastic carcinoma
- Primary thyroid lymphoma
- Metastatic carcinoma (breast, renal cell, others)

#### D.1. Nodul hiperplastik

Lesi yang paling umum pada thyroid adalah nodul hiperplastik, yang juga disebut nodul koloid atau adenomatosa. Etiologi hiperplasia kelenjar tiroid akibat defisiensi yodium dan gangguan sintesis hormon. Produksi hormon tiroid T3 dan T4 (tiroksin) oleh sel epitel folikel tiroid diatur dengan melepaskan *Thyroid Stimulating Hormon (TSH)* dari kelenjar hipofisis anterior. Gangguan atau kekurangan sintesis hormon thyroid menyebabkan kadar TSH meningkat, dan peningkatan TSH kemudian menyebabkan hipertrofi dan hyperplasia sel folikel. Siklus hiperplasia yang berulang diikuti oleh involusi kelenjar thyroid dapat menghasilkan pembesaran tiroid yang tidak teratur dan multinodular. Sel-sel epitel folikel mempunyai sensitivitas yang berbeda terhadap rangsangan pertumbuhan dan kemampuan proliferaatif yang lama-kelamaan akan menyebabkan pembentukan nodul thyroid. Sebelumnya dipercaya bahwa nodul hiperplastik dapat dibedakan dari neoplasma berdasarkan sifat poliklonalnya. Namun, penelitian yang lebih baru menunjukkan bahwa baik neoplasma maupun nodul hiperplastik bersifat monoklonal. Pada USG, nodul hiperplastik memiliki spektrum penampilan yang luas, namun paling sering isoechoic, tetapi bisa juga hypoechoic dan umumnya mengalami degenerasi kistik dan

hemoragik. Massa solid yang lebih besar mungkin seluruhnya echogenik. Area kistik dapat mengandung cairan serosa atau koloid. Degenerasi nodul hiperplastik juga dapat menghasilkan kalsifikasi distrofik dan bermanifestasi sebagai kalsifikasi internal kasar atau kalsifikasi "egg cell" perifer. Istilah gondok digunakan ketika hiperplasia menyebabkan peningkatan keseluruhan dalam ukuran kelenjar tiroid. Goiter multinodular, yang terdiri dari beberapa nodul hiperplastik dengan berbagai tingkat koloid, nekrosis, atau perdarahan, umumnya heterogen dalam penampilan dengan banyak massa dengan ukuran yang bervariasi.

#### D.2. Tiroiditis Hashimoto (*chronic lymphocytic thyroiditis*)

Tiroiditis Hashimoto merupakan penyakit autoimun akibat inflamasi *autoimmune-mediated lymphocytic* kelenjar thyroid yang lebih sering dialami pada pasien wanita yang memiliki antibodi terhadap tiroglobulin dan enzim peroksidase thyroid (Hok YY dkk, 2016). Hal ini menyebabkan pola karakteristik sonografi berupa nodul hypoechoic kecil-kecil yang dapat menjadi konfluen disertai adanya dengan fibrosis echogenik. Vaskularisasi dapat meningkat, menurun, atau normal. Nodul yang terjadi pada *focal acute* tiroiditis hashimoto cenderung soliter, padat, tanpa kalsifikasi, hyperechoic, sedangkan nodul tanpa tiroiditis hashimoto mungkin memiliki tampilan kistik disertai

kalsifikasi “*egg cell*”. Vaskularisasi nodul pada tiroiditis Hashimoto sangat bervariasi. Pada tiroiditis Hashimoto kronis, sonografi menunjukkan pembesaran, hipoekoik, kelenjar mikronodular dengan kontur berlobus. Parenkim hipoekoik difus yang memberikan gambaran ‘*ghost-like thyroid*’ dapat terlihat, dengan atau tanpa septa fibrosa ekogenik. Pada tahap akhir ( *atrophy*), tiroiditis Hashimoto dapat terlihat sebagai kelenjar hipoekoik kecil dengan pola echo heterogen, dan biasanya hipovaskular pada Doppler(Hok yuen dkk, 2016).

### D.3. Papillary Thyroid Carcinoma

Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) adalah tumor ganas tiroid yang paling umum. Kebanyakan PTC bisa dapat dengan mudah didiagnosis dalam spesimen sitologi atas dasar fitur sitomorfologi mayor dan minor yang yang terdeteksi dengan baik. Sitomorfologi mayor yaitu pembesaran oval dan inti yang tidak beraturan; mikronukleolus eksentrik dan seringkali multipel; kromatin halus dan pucat; intranuklear memanjang. Sitomorfologi minor yaitu *cytoarchitecture papiler*, *syncytial monolayers*, sitoplasma skuamoid padat, “*bubble gum*” koloid, *psammoma bodies*, *multinucleated giant cells*, *histiocytoid cells*, dan *cellular swirls*.

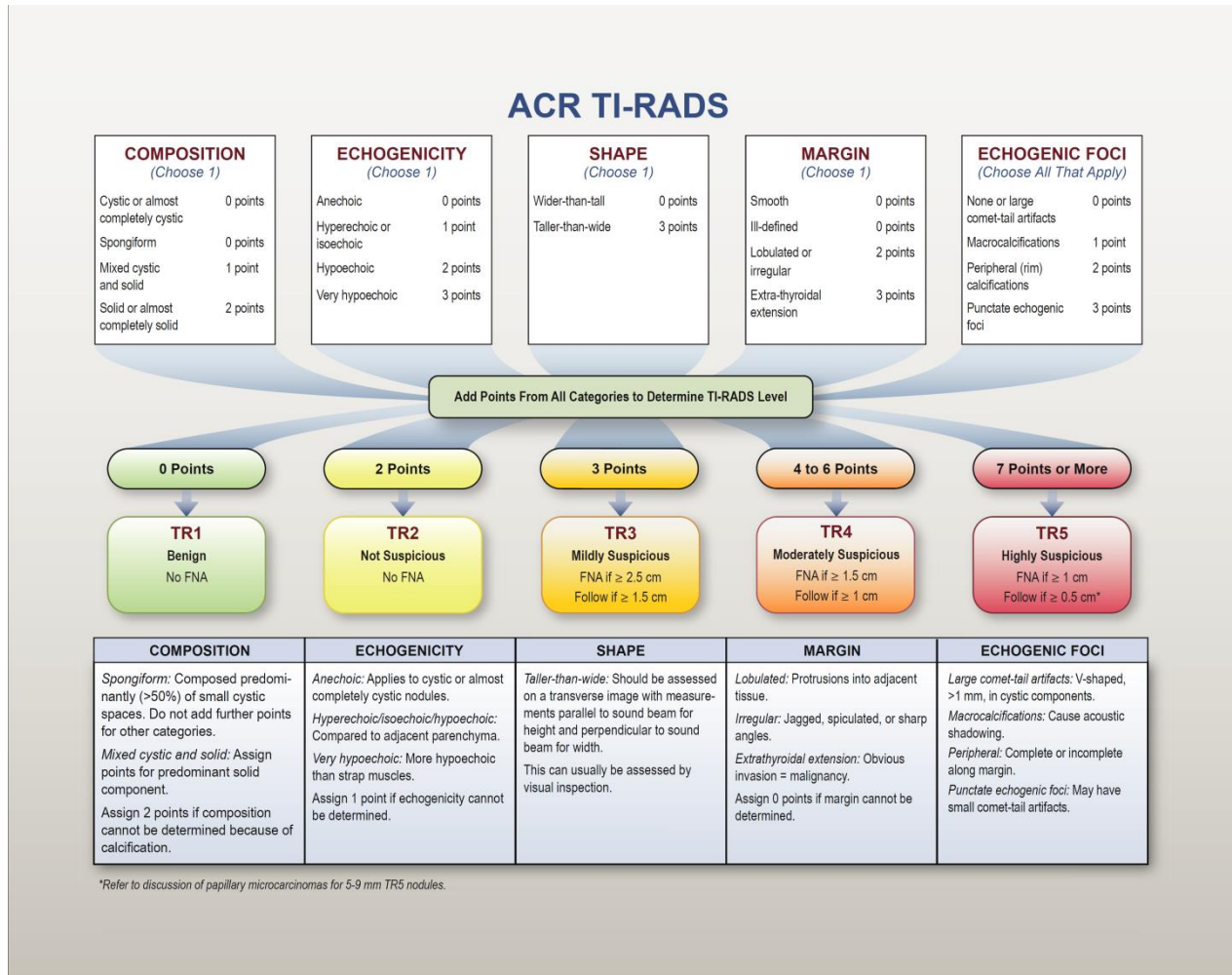
Beberapa kondisi thyroid jinak tertentu mirip (*mimic*) dengan gambaran PTC. Kondisi tersebut antara lain tiroiditis limfositik kronis (*thyroiditis hashimoto*), lesi dengan fitur oncocytic, dan lesi dengan arsitektur papiler seperti nodul papiler hiperplastik (*papillary hyperplastic nodule*) (Kayyata S dkk, 2008)

Pada ultrasound PTC biasanya tervisualisasi sebagai massa soliter biasanya dengan garis yang tidak teratur, terletak di daerah subkapsular dan menunjukkan vaskularisasi (Lyshchik A dkk 2005). Kadang juga terdapat area echogenic puntata kecil serta mikrokalsifikasi (*psammoma bodies*) (Kwak J dkk , 2007).

#### E. TIRADS

*Thyroid Imaging Reporting and Data System* ( TIRADS) merupakan suatu sistem skoring yang dikembangkan untuk diagnosis dan penanganan nodul thyroid pada tahun 2009. Sistem ini mengadopsi *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS) oleh *American Collage of Radiology* ( ACR) yang saat ini di gunakan secara luas pada pencitraaan payudara. Sistem ini diperkenalkan untuk mengatasi masalah seleksi nodul thyroid yang perlu di lakukan FNAB. (Horvath et al., 2009). Kriteria sistem skoring TIRADS terus mengalami perbaikan dari waktu ke waktu. Pada tahun 2017, *American College of Radiology* (ACR) merilis kriteria terbaru system skoring TIRADS.(Tessler et al., 2017).

Setelah itu pada tahun 2018 ACR juga merilis “A user guide TIRADS 2017”(Franklin NTesser, William D Middleton, 2018).



Sumber : (Tessler et al., 2017)

Gambar 1. Lima kategori penilaian ACR-TIRADS. Kategori level TR1 sampai TR5, kriteria FNAB dan follow up USG

Pada ACR –TIRADS versi 2017 ada 5 kategori yang dinilai yaitu:

Tabel 2. Komposisi nodul

komposisi	
kistik atau hampir seluruhnya kistik	0



<i>spongiform</i>	0
campuran kistik dan solid	1
solid atau hampir seluruhnya solid	2

Tabel 3. Ekogenitas nodul

Ekogenitas	
aneikoik	0
hiperekoik atau isoekoik	1
hipoekoik	2
sangat hipoekoik	3

Tabel 4. Bentuk nodul

Bentuk	
ukuran lebar lebih dari tinggi ( <i>wider than tall</i> )	0
ukuran tinggi lebih dari lebar ( <i>taller than wide</i> )	3

Tabel 5. Batas nodul

Batas	
halus ( <i>smooth</i> )	0
batas tidak tegas ( <i>ill define</i> )	0
lobulated atau ireguler	2
adanya perluasan ekstra thyroid	3

Table 6. Fokus ekogenik

fokus ekogenik	
tidak ada atau artefak " <i>comet –tail</i> " yang besar	0
kalsifikasi makro	1
kalsifikasi di tepi " <i>rim</i> "	2
fokus ekogenik bentuk " <i>punctate</i> "	3

Dari ke 5 kategori penilaian tersebut masing –masing dipilih poin dan dijumlahkan kemudian ditentukan kategori level TR1 sampai

TR5. (Franklin NTesser, William D Middleton, 2018; Grant et al., 2015; Tessler et al., 2017)

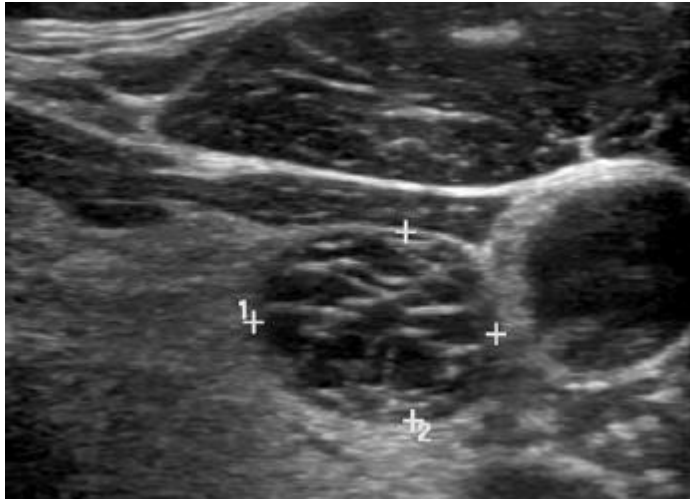
Tabel 7. Kategori level TIRADS

TIRADS		Total poin
TR1	<i>benign</i> tidak perlu FNA	0
TR2	<i>not suspicious</i> tidak perlu FNA	2
TR3	<i>mildly suspicious</i> FNA jika $\geq 2,5$ cm follow up jika $\geq 1,5$ cm	3
TR4	<i>moderate suspicious</i> FNA jika $\geq 1,5$ cm follow up jika $\geq 1$ cm	4-6
TR5	<i>highly suspicious</i> FNA jika $\geq 1$ cm follow up jika $\geq 0,5$ cm	$\geq 7$

Beberapa contoh gambaran USG sesuai petunjuk penggunaan TIRADS 2017 (Franklin NTesser, William D Middleton, 2018)



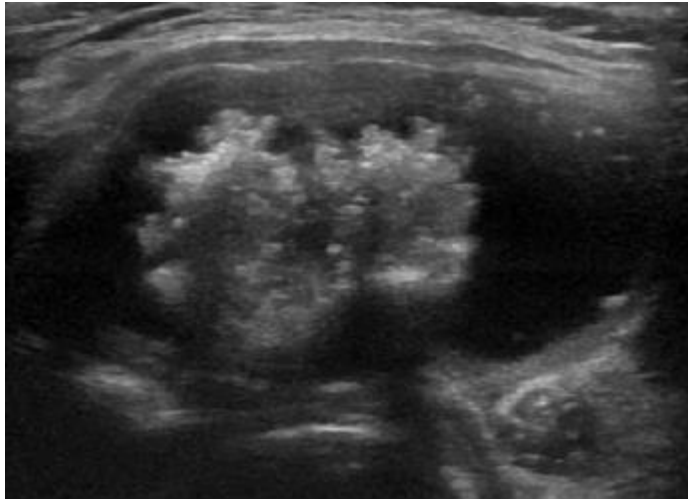
Gambar 2. Potongan transversal nodul pada wanita 61 tahun. Tampak nodul terletak di istmus kiri.



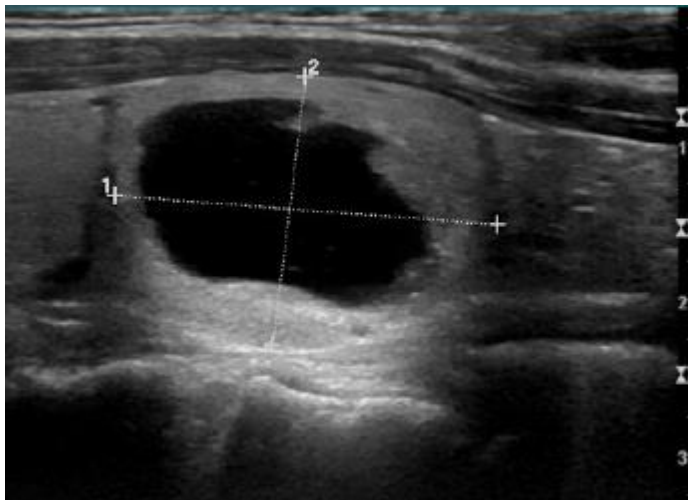
Gambar 3. Nodul *spongiform* ukuran 0,9 cm pada laki-laki 59 tahun. Lebih dari 50% komposisi nodul terdiri dari kista kecil-kecil. Pada nodul ini mendapatkan poin 0 karena komposisinya *spongiform* serta tidak ada tambahan poin untuk kategori penilaian lainnya (TR1).



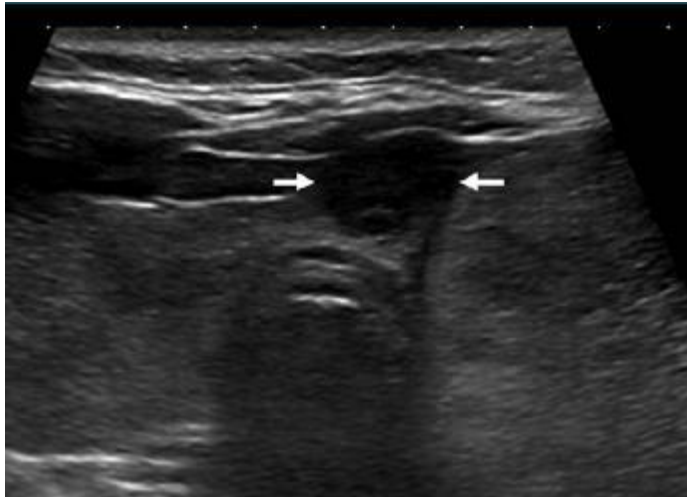
Gambar 4. Potongan sagittal nodul koloid jinak 4,6 cm pada wanita 65 tahun. Komposisi nodul solid ( poin 2), meskipun tampak kista kecil di dalamnya. Untuk kategori penilaian ekogenitas (poin 1), sedangkan untuk kategori penilaian lain tidak mendapatkan tambahan poin sehingga total poin 3 (TR3)



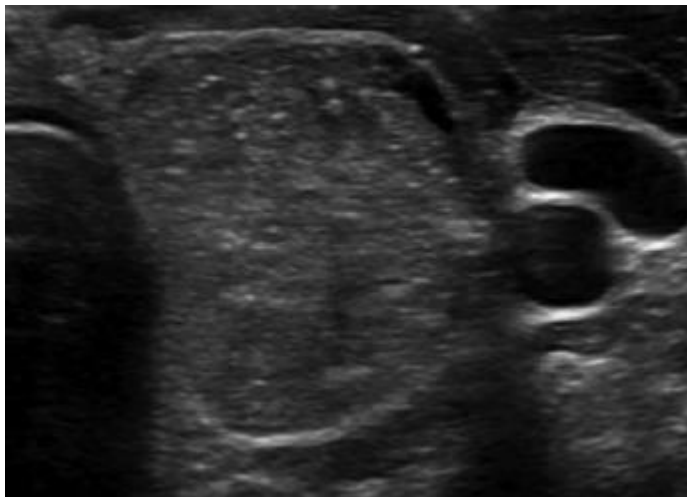
Gambar 5. Laki-laki 39 tahun, karsinoma papiler dengan nodul campuran solid kistik, batas lobulated dengan komponen solid disertai fokus ekogenik "*punctate*". Untuk komposisi mendapat poin 1, komponen solid isoekoik mendapat poin 1 dan mendapat poin 3 untuk fokus ekogenik "*punctate*" sehingga mendapat poin total 5 (TR 4).



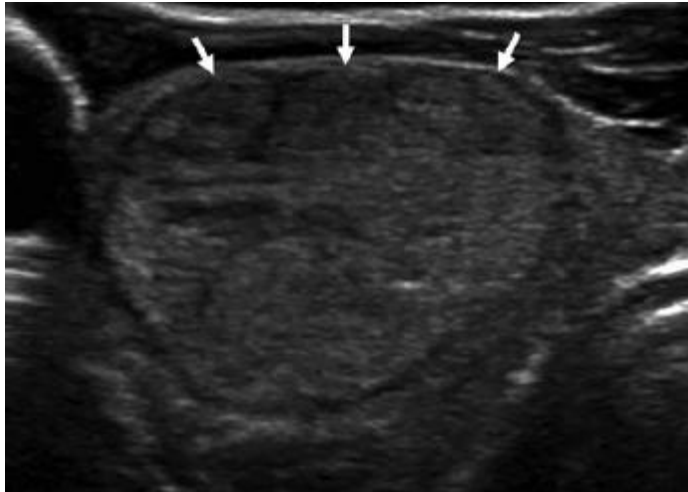
Gambar 6. Wanita 40 tahun dengan nodul jinak campuran solid kistik (poin 1) dan poin 1 untuk komponen solid isoekoik yang terdistribusi di pinggir nodul. Total poin 2 (TR 2).



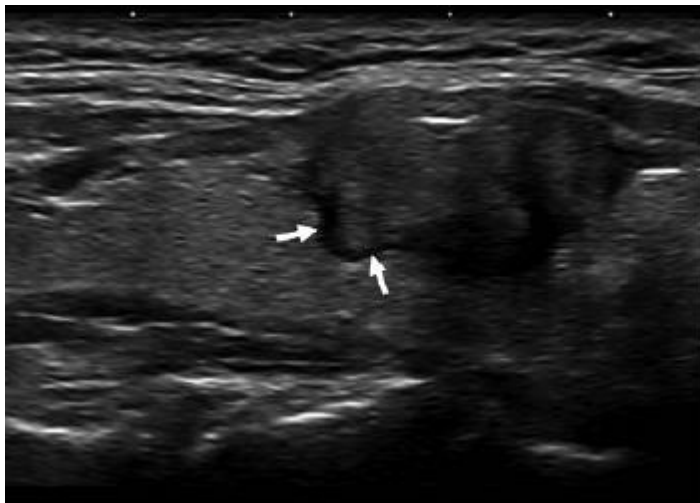
Gambar 7. Pada wanita 24 tahun, potongan transversal menunjukkan nodul hipoekoik karsinoma papiler mendapatkan poin 2 untuk komposisi solid dan poin 3 untuk hipoekoik sehingga total poin 5 (TR4).



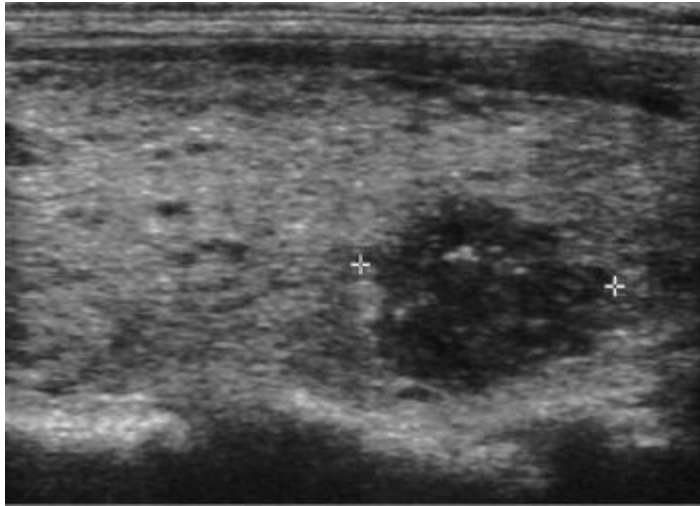
Gambar 8. Potongan transversal “*taller than wide*” wanita 47 tahun dengan karsinoma papiler. Poin 2 untuk bentuk nodul, poin 2 untuk komposisi solid, poin 1 untuk isogenitas dan poin 3 untuk sejumlah fokus ekogenik bentuk “*punctate*”. Sehingga total 9 poin (TR 5).



Gambar 9. Potongan transversal, laki-laki 52 tahun menunjukkan nodul jinak follikuler dengan batas yang halus. Mendapatkan poin 2 untuk komposisi solid dan poin 1 untuk isogenitas sehingga total 3 poin ( TR 3).



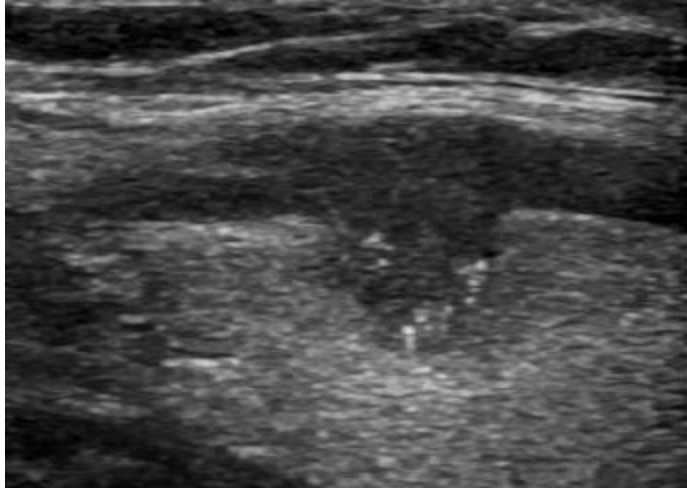
Gambar 10 a. potongan sagittal, laki-laki 61 tahun dengan nodul solid, hipoekoik ukuran 2,2 cm, batas *lobulated* ( mendapatkan poin 2), selain itu juga mendapatkan poin 2 untuk komposisi solid dan poin 2 untuk ekogenitas sehingga total poin 6 ( TR 4)



Gambar 10 b. Potongan sagittal, wanita 39 tahun dengan nodul batas ireguler (*spiculated*) ukuran 0,47 in, mendapat poin 2 untuk batas ireguler, mendapat poin 2 untuk komposisi solid, mendapat poin 3 untuk *very low echogenisity* dan poin 3 untuk fokus ekogenik bentuk "*punctate*", sehingga total poin 10 ( TR 5).



Gambar 11. Wanita 24 tahun dengan karsinoma papiler dengan bulging batas nodul. Tak tampak invasi yang ditunjukkan dari hasil operasi. Nodul ini mendapat poin 2 untuk komposisi solid, poin 2 untuk hipogenisiti, poin 3 untuk bentuk "*taller than wide*", dan poin 2 untuk batas *lobulated*, sehingga total poin 9 ( TR 5).



Gambar 12. Wanita 54 tahun dengan karsinoma papiler yang menunjukkan “ *small comet-tail artifacts*” dan fokus ekogenik bentuk “*punctate*” (poin 3), komposisi solid ( poin 2), hipoekogenesiti ( poin 2) dan batas *lobulated* ( poin 2), sehingga total poin 9 ( TR 5).

Tabel 8. Template laporan ACR-TIRADS

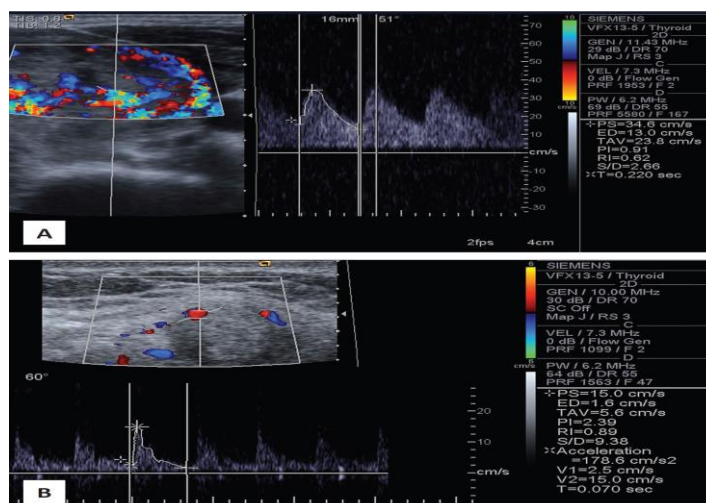
Nomor nodul	
Lokasi	
komposisi ekogenitas bentuk batas fokus ekogenik	
Ukuran	
Total poin	
Kategori ACR-TIRADS	

#### F. USG Doppler

USG Doppler merupakan fitur yang potensial untuk digunakan dalam membedakan aliran darah pada nodul thyroid jinak dan ganas. Hal ini diduga karena pada nodul thyroid ganas terjadi angiogenesis akibat proliferasi jaringan sehingga aliran darah menjadi lebih banyak.(Baig et al., 2017). Meskipun demikian nilai prediktor USG



Doppler dalam membedakan nodul jinak dan ganas juga memiliki keterbatasan karena pemeriksaan USG Doppler tergantung kepada kemampuan operator yang melakukan pemeriksaan (*dependent operator*) (Baig et al., 2017). Beberapa fitur USG Doppler yang dianggap lebih obyektif untuk menilai aliran darah di nodul thyroid adalah Resistive Index (RI) dan Pulsatility Index (PI) (Ahmet Aslan et al., 2018). Nilai Resistive Index (RI) = (Peak systolic velocity- End diastolic velocity) / Peak systolic velocity, sedangkan nilai Pulsatility Index (PI) = (Peak systolic velocity- End diastolic velocity) / mean velocity (Levine, 2018). Parameter RI dan PI merupakan fitur yang lebih obyektif serta lebih mudah dilakukan oleh dokter radiologi dalam mengevaluasi nodul thyroid. Beberapa penelitian sebelumnya yang membandingkan RI dan PI dengan dengan hasil pemeriksaan FNA menunjukkan bahwa nilai RI > 0,70 dan nilai PI > 1.0 berkorelasi dengan nodul ganas.(Ahmet Aslan et al., 2018).



Sumber :(A. Aslan et al., 2013).

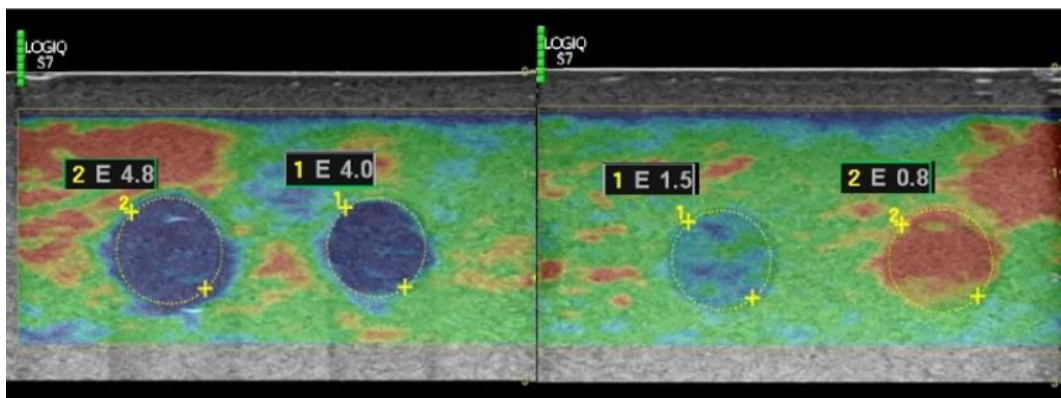
Gambar 13. A.DDUS nodul thyroid jinak dengan hasil histopatologi nodular hyperplasia. B.DDUS nodul thyroid ganas dengan hasil histopatologi karsinoma papiler.

#### G. Elastography

Elastografi adalah salah satu fitur ultrasonografi yang merupakan pemeriksaan non invasif untuk mengevaluasi elastisitas atau kekenyalan (*stiffness*) dari jaringan tubuh sehingga dapat digunakan untuk mengevaluasi nodul thyroid jinak dan ganas (Ahn et al., 2018; Azizi & Malchoff, 2018). Nodul ganas mempunyai struktur yang lebih keras (kurang elastis) sehingga dengan elastografi dapat membedakan nodul jinak dan ganas. Elastisitas nodul thyroid dapat di evaluasi menggunakan beberapa metode, baik yang kualitatif, semikuantitatif maupun kuantitatif. Pilihan metode pemeriksaan elastografi tergantung kebutuhan dan ketersediaan fitur elastography alat USG yang dimiliki. Metode kualitatif mengevaluasi elastisitas nodul menggunakan color atau warna pada nodul yang dikombinasikan dengan sistem skoring 1-5 yang dikenan dengan metode Tsukuba (Ako itoh et al , 2006). Selanjutnya metode pemeriksaan elastografi secara semikuantitatif yang disebut strain elastography. Metode ini dapat dilakukan menggunakan 2 cara yaitu menggunakan nilai Elasticity Index (EI) dan Elasticity Rasio ( ER) yang selanjutnya disebut Strain Ratio (SR).. Metode kuantitatif elastography adalah Shear wave Elastography ( SWE) dengan memberikan gelombang yang melalui nodul “ *push pulse*” dan kecepatan gelombang yang merambat saat melewati

jaringan akan terdeteksi sebagai dasar menilai elastisitas jaringan tersebut (Lie Jen Liu, 2018).

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan strain elastografi menggunakan nilai *Elastisity Index (EI)*. Elastisity index mempunyai rentang 0.0 sampai 6.0. Elastisity Index (EI) menunjukkan distribusi warna dalam Region Of Interest (ROI) relative terhadap ROI box. Nilai EI semakin tinggi menunjukkan semakin kurang elastisitasnya (GE Health Care Thecnical Publication, 2012)



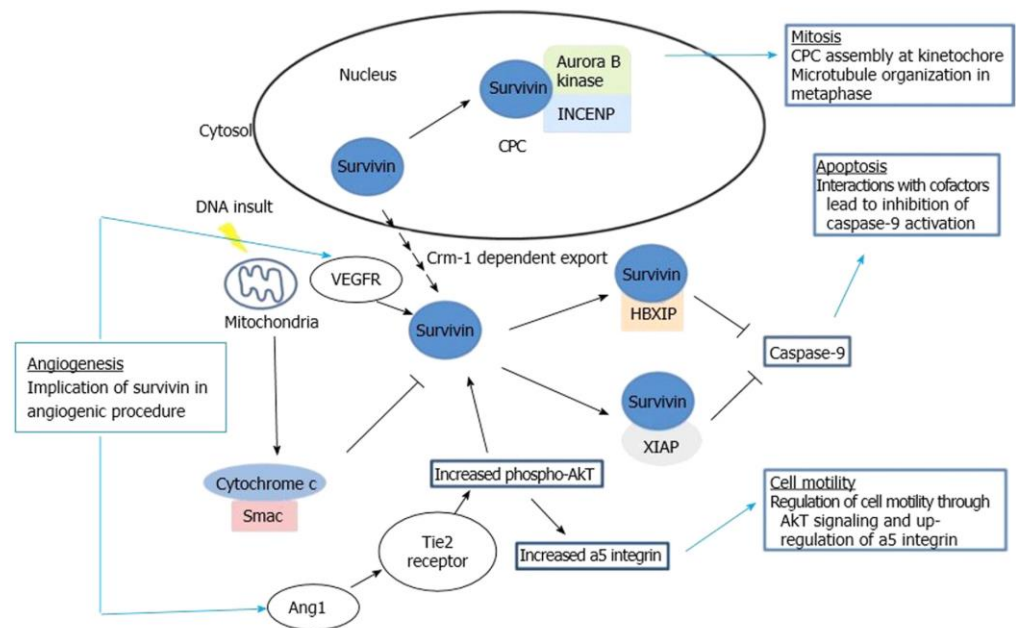
Gambar 14. Elastography Index (EI)

#### H. Survivin

Survivin adalah protein yang terdiri dari 142 asam amino dan mempunyai berat molekul 16.2 kDa. Sedangkan ukuran gen survivin adalah 15 kb. Survivin merupakan golongan *Inhibitor Apoptosis (IAP)* dan merupakan inhibitor apoptosis yang paling poten. Selain itu survivin juga mempunyai aktifitas yang kompleks yaitu mempercepat transformasi sel serta ikut berperan dalam proses *mitosis* dan *angiogenesis*. Peran survivin dalam proses

*angiogenesis* di tunjukan dengan peningkatan ekspresi survivin yang melindungi sel endothelial dari apoptosis secara *invitro*.

Angiogenesis tumor sangat tergantung kepada keberlangsungan dari endothelial, survivin secara tidak langsung berperan melindungi pembuluh darah baru yang terbentuk. Protein survivin juga bekerja secara, baik menekan proses apoptosis maupun berperan dalam proliferasi sel. Selain itu survivin merupakan golongan IAP yang mempunyai ukuran molekul yang paling kecil, yang di ekspresi hanya pada jaringan embrional dan tumor. Gen survivin juga berperan dalam proses differensiasi, proliferasi, infiltrasi dan proses metastase dari sel tumor. Lebih dari itu survivin berperan secara langsung pada *signaling caspase*, terutama regulasi aktivitas capase-3 dan caspase-7. Perlu dicatat bahwa signaling caspase di hambat secara tidak langsung oleh survivin melalui P21(Mahmoudian-Sani et al., 2019)



Gambar 15. Aktifitas survivin dalam perkembangan tumor dan Metastase (sumber :Mahmoudian-Sani et al., 2019)

Survivin mempunyai aktifitas membantu dalam perkembangan tumor dan metastase. Survivin merupakan protein multi fungsi yang berpengaruh terhadap pengaturan mitosis, apoptosis, mobilitas seluler dan dapat membantu proliferasi dan metastase sel tumor. Survivin juga merupakan bagian dari *Chromosomal Passenger Complex (CPC)* bersama dengan *aurora B kinase* dan *Inner Centromere Protein (INCEP)* untuk meregulasi *chromosomal alignment* selama mitosis. Survivin juga mempunyai interaksi dengan *Hepatitis B X-linked interacting protein (HBIXP)* dan *X-linked IAP (XIAP)* yang juga dapat mencegah dan meregulasi aktivitas *caspase-9* sebagai molekul yang terlibat dalam kematian sel. Efek anti apoptosis survivin dapat juga diregulasi oleh molekul *pro apoptosis SMAC* yang dikeluarkan dari mitokondria sebagai *pathway* dari apoptosis. Survivin dapat mengakselerasi mobilitas seluler melalui aktivasi *AKT* dan meningkatkan ekspresi dari  $\alpha 5$  integrin.

Survivin berperan pada karsinoma thyroid. Evaluasi ekspresi survivin pada karsinoma papiler dan anaplastik menunjukkan adanya peningkatan ekspresi pada keduanya. Beberapa penelitian pada nodul thyroid, adanya peningkatan ekspresi survivin secara imunohistokimia ini berhubungan dengan adanya invasi, metastase

dan progresifitas tumor.(Selemetjev et al., 2015). Peningkatan ekspresi survivin secara imunohistokimia pada karsinoma meduler berhubungan dengan peningkatan kadar calsitonin darah.

Penelitian yang dilakukan oleh *Tomas dan Shah* di dapatkan bahwa Adanya peningkatan kadar serum calsitonin berhubungan dengan regulasi survivin(Thomas & Shah, 2005). Peningkatan ekspresi survivin terjadi selama kejadian karsinoma thyroid. Dalam hal ini penurunan dan peningkatan ekspresi survivin potensial berguna sebagai marker diagnosis serta prognosis karsinoma thyroid.

Beberapa penelitian yang dilakukan terhadap ekspresi survivin kebanyakan dilakukan secara imunohistokimia jaringan. Sepengetahuan peneliti belum ada penelitian yang melakukan pemeriksaan ekspresi survivin pada darah tepi (*circular tumor cell*). Sehingga di perlukan penelitian lebih lanjut tentang ekspresi survivin pada karsinoma thyroid dengan menggunakan sampel darah tepi (*circular tumor cell*).

#### I. Cytokeratin 19

Keratin berasal dari bahasa Yunani “kera” yang berarti tanduk yang didalam kepustakaan digunakan untuk menggambarkan jaringan tanduk yang keras pada hewan. Cytoplasmic keratin yang sekarang dikenal dengan “cytokeratin”

yang pertama kali ditemukan oleh *Steinert dkk* pada tahun 1976. Penamaan cytokeratin 19 pertama kali dikenalkan oleh *Moll dkk* pada tahun 1982 setelah melakukan mapping profil cytokeratin squamous cell carcinoma.

Cytokeratin (CK) adalah protein filament yang di dapatkan di sitoplasma sel epitel. Fungsi utamanya adalah memberikan elastisitas pada sel epitel untuk integritas struktur sel terhadap tekanan, selain itu juga terlibat dalam proses transport interseluler, apoptosis, polaritas dan motilitas sel, serta pertumbuhan dan proliferasi sel. Cytokeratin (CK) ada 2 tipe; tipe I adalah kelompok CK yang bersifat asam dari nomer 9 sampai 20 sedangkan tipe II adalah kelompok CK yang bersifat netral dan bernomer 1 sampai 8 (Jayaraj et al., 2018).

Cytokeratin yang mempunyai berat molekul yang paling rendah adalah cytokeratin 19 yang mempunyai berat molekul 40 kDa. Seperti cytokeratin yang lain, CK19 terdiri dari 3 domain; head, central rod dan tail. Pada analisa *sequencing* CK 19 terdiri dari 400 asam amino. Tidak seperti cytokeratin yang lain yang hanya terdapat pada lokasi tertentu seperti jaringan epitel, CK 19 dapat ditemukan baik di jaringan epitel squamous simple maupun stratified. CK 19 di temukan juga di ekspresi di gallbladder, duktus hepatic, duktus pancreatikus, , endometrium, tuba fallopi, breast, bladder, paru, ovarium, thyroid. CK 19 mempunyai keunikan dibanding cytokeratin lainnya yaitu dapat diekspresikan pada sel

progenitor yang labil dan mudah mengalami transformasi. CK19 dapat berfungsi sebagai marker adanya transformasi premaligna. Transformasi maligna merujuk kepada proses dari sel normal berubah menjadi sel kanker. Dalam proses karsinogenesis CK19 mengalami "*outspread*" dari basal layer dimana terdapat *stem cell* ke suprabasal layer.

CK 19 terdeteksi pada embrio umur 6-8 hari dan berperan menginduksi differensiasi sel menjadi trophoderm, extraembryonic endoderm, dan embryonic ectoderm. Pada kulit janin CK 19 (+) terdapat pada basal layer dimana pada kulit manusia dewasa terbatas hanya pada daerah *outer root sheath* dari folikel rambut.

Cytokeratin 19 juga berperan sebagai marker dalam proses transformasi metastase. Metastase merujuk kepada perkembangan tumor yang jauh dari tumor primernya. Tumor primer dapat melakukan modifikasi sehingga memudahkan sel tumor melakukan penetrasi ke jaringan limfatik dan sirkulasi sebelum mencapai organ sekunder. Terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi CK19 dengan agresifitas kanker thyroid.(Jayaraj et al., 2018)

CK 19 diduga dapat berfungsi sebagai marker diagnosis, marker metastase serta marker prognosis. CK 19 dapat ditemukan pada stem sel epithelial yang berdifferensiasi serta sel epithelial pre malignant, malignant atau transformasi metastase. Ekspresi CK



19 di basal layer menunjukkan adanya differensiasi sel, namun ekspresi CK 19 di suprabasal layer berhubungan dengan transformasi epithelial. Hal ini dapat membantu dalam mendiagnosis berbagai macam carcinoma yang berasal dari sel epitel pada stadium awal.