

**PENGARUH KADAR *FREE THYROXINE* (FT4) TERHADAP  
FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN HIPERTIROID**

**EFFECT OF FREE THYROXINE (FT4) LEVELS ON COGNITIVE FUNCTION  
IN HYPERTHYROID PATIENTS**



**KINANTA  
C155202012**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
DEPARTEMEN NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2024**

**PENGARUH KADAR *FREETHYROXINE* (FT4) TERHADAP FUNGSI  
KOGNITIF PADA PASIEN HIPERTIROID**

**KINANTA  
NIM : C155202012**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS NEUROLOGIFAKULTAS  
KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

# **PENGARUH KADAR FREE THYROXINE (FT4) TERHADAP FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN HIPERTIROID**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi Program Studi  
Pendidikan Dokter Spesialis  
Departemen Neurologi

Disusun dan diajukan oleh :

**KINANTA**

**NIM : C155202012**

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI FAKULTAS  
KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**HALAMAN PENGESAHAN TESIS****PENGARUH KADAR FREE THYROXINE (FT4) TERHADAP FUNGSI  
KOGNITIF PADA PASIEN HIPERTIROID**

Disusun dan diajukan oleh :

**KINANTA**  
**NIM : C155202012**


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 05 Desember 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Pada**  
**Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi**  
**Departemen Neurologi**  
**Fakultas Kedokteran**  
**Universitas Hasanuddin**  
**Makassar**

**Mengesahkan:**

**Pembimbing Utama,**

**Pembimbing Pendamping,**

  
**Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K)**  
**NIP. 196212311 989032 0 48**

  
**dr. Abdul Muis, Sp.S(K)**  
**NIP. 19620827 19891 1 101**

**Ketua Program Studi Neurologi**  
**Fakultas Kedokteran**  
**Universitas Hasanuddin**

  
**Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp. S(K), DFM**  
**NIP. 19620921 198811 1 001**

**a.n. Dekan**  
**Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

  
**Prof. dr. Agus Salim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK(K)K**  
**NIP. 19700821 199903 1 001**

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS  
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul **“Pengaruh Kadar Free Thyroxine (FT4) terhadap Fungsi Kognitif pada Pasien Hipertiroid”** adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Nadra Maricar Sp.S (K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Abdul Muis, Sp.S (K) sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 05 Desember 2024



**KINANTA**

**NIM : C155202012**

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama penulis memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunianya sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis meyakini bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, kesabaran, bantuan, bimbingan dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, diskusi dan arahan dari Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K) sebagai Pembimbing Utama, dr. Abdul Muis, Sp.S(K) sebagai Pembimbing Pendamping I, dr. Isra Wahid, Ph.D sebagai Pembimbing Pendamping II, Dr. dr. Andi Weri Sompia, Sp.S (K) sebagai Penguji I dan Dr. dr. Himawan D. Sanusi, Sp.PD (K) sebagai Penguji II.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh staf pengajar dan tenaga pendidik dari Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin yang memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi.

Ucapan terima kasih juga penulis ucapkan kepada keluarga besar Residen Neurologi FK-Unhas yang telah membantu dan bekerjasama dengan baik selama penulis menempuh tahapan pendidikan. Tak lupa juga penulis ucapkan terima kasih kepada keluarga (suami, orang tua dan anak) yang telah mendukung, memberi semangat dan motivasi yang tak ternilai selama penulis menjalani pendidikan.

Akhir kata, dengan segala kerendahan hati penulis juga mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini dan kelancaran selama menjalani pendidikan.

Penulis,

**KINANTA**

## ABSTRAK

### Kinanta. **PENGARUH KADAR FT4 (*FREE THYROXIN*) TERHADAP FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN**

**HIPERTIROID** (dibimbing oleh Nadra Maricar dan Abdul Muis)

Latar Belakang: Hipertiroidisme, yang ditandai dengan produksi hormon tiroid yang berlebihan, memengaruhi populasi global dengan prevalensi yang bervariasi berdasarkan faktor regional. Penelitian ini meneliti hubungan antara kadar FT4 dan fungsi kognitif pada pasien hipertiroid. Metode: penelitian kohort prospektif dilakukan dari Juli hingga Oktober 2024 di Klinik Endokrinologi RS Wahidin Sudirohusodo dan Klinik Spesialis Nurul Izzah di Makassar, Indonesia. Penelitian ini melibatkan 61 pasien hipertiroid berusia 17-40 tahun, bebas dari gangguan neurologis atau psikiatris. Kadar FT4 diukur, dan fungsi kognitif dinilai menggunakan skor MoCA-INA sebelum dan setelah tiga bulan terapi. Hasil: Penilaian awal menunjukkan bahwa 72,1% peserta mengalami gangguan kognitif. Setelah tiga bulan, hanya 29,5% yang tetap terganggu, sementara 70,5% mencapai fungsi kognitif normal ( $p < 0,001$ ). Kadar FT4 menunjukkan korelasi terbalik sedang dengan skor kognitif pada awal ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,008$ ) dan tindak lanjut ( $r = -0,335$ ,  $p = 0,006$ ), yang menunjukkan bahwa peningkatan kognitif dikaitkan dengan penurunan FT4. Analisis khusus domain menunjukkan peningkatan signifikan pasca perawatan dalam fungsi visuospasial, memori, dan perhatian ( $p < 0,05$ ), sementara domain kognitif lainnya menunjukkan perubahan yang tidak signifikan. Kesimpulan: Peningkatan FT4 dikaitkan dengan gangguan kognitif pada hipertiroidisme. Perawatan secara signifikan meningkatkan domain kognitif, yang menggarisbawahi pentingnya pemantauan FT4 dan fungsi kognitif. Penilaian kognitif rutin menggunakan MoCA-INA dapat membantu mengoptimalkan perawatan untuk pasien hipertiroid.

Kata kunci: Hipertiroidisme, Tiroksin, Disfungsi Kognitif, Penilaian Kognitif Montreal, Kognisi

## ABSTRACT

### **Kinanta. IMPACT OF FT4 (FREE THYROXINE) LEVELS ON COGNITIVE FUNCTION IN HYPERTHYROID PATIENTS (guided by Nadra Maricar and Abdul Muis)**

**Background:** Hyperthyroidism, characterized by excessive thyroid hormone production, affects global populations with prevalence varying based on regional factors. This study examines the association between FT4 levels and cognitive function in hyperthyroid patients. **Methods:** prospective cohort study was conducted from July to October 2024 at the Endocrinology Clinic of Wahidin Sudirohusodo Hospital and Nurul Izzah Specialist Clinic in Makassar, Indonesia. The study included 61 hyperthyroid patients aged 17-40 years, free from neurological or psychiatric disorders. FT4 levels were measured, and cognitive function was assessed using MoCA-INA scores before and after three months of therapy. **Result:** Initial assessments showed that 72.1% of participants had cognitive impairment. After three months, only 29.5% remained impaired, while 70.5% achieved normal cognitive function ( $p < 0.001$ ). FT4 levels showed a moderate inverse correlation with cognitive scores at both baseline ( $r = -0.35$ ,  $p = 0.008$ ) and follow-up ( $r = -0.335$ ,  $p = 0.006$ ), indicating that cognitive improvement was linked to reduced FT4. Domain-specific analysis demonstrated significant post-treatment improvements in visuospatial, memory, and attention functions ( $p < 0.05$ ), while other cognitive domains showed non-significant changes. **Conclusion:** Elevated FT4 is associated with cognitive impairment in hyperthyroidism. Treatment significantly improved cognitive domains, underscoring the importance of monitoring FT4 and cognitive function. Routine cognitive assessments using MoCA-INA may aid in optimizing care for hyperthyroid patients.

**Keywords:** Hyperthyroidism, Thyroxine, Cognitive Dysfunction, Montreal Cognitive Assessment, Cognition



## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN TESIS.....	Error!
<b>Bookmark not defined.</b>	
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	Error!
<b>Bookmark not defined.</b>	
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	10
DAFTAR SINGKATAN.....	11
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Hipertiroid.....	2
1.3 Kognitif.....	6
1.4 Pengaruh Hipertiroid Terhadap Fungsi Kognitif.....	9
1.5 Rumusan Masalah.....	11
1.6 Hipotesis Penelitian.....	11
1.7 Tujuan Penelitian.....	11
1.8 Kerangka Teori dan Konsep.....	12
1.9 Manfaat Penelitian.....	14
BAB II.....	15
METODOLOGI PENELITIAN.....	15
2.1 Desain Penelitian.....	15
2.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	15
2.3 Populasi dan Sampel penelitian.....	15
2.4 Perkiraan Jumlah Sampel.....	15
2.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	15
2.6 Definisi Operasional.....	16
2.7 Prosedur Penelitian.....	16
2.8 Àlur Penelitian.....	18
2.9 Parameter Pengamatan.....	19
BAB III.....	20
HASIL PENELITIAN.....	20
3.1 Hasil Penelitian.....	20
3.2 Pembahasan.....	26
BAB IV.....	29
KESIMPULAN DAN SARAN.....	29
4.1 Kesimpulan.....	29
4.2 Saran.....	30

DAFTAR PUSTAKA.....	31
---------------------	----

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori .....	12
Gambar 2. Kerangka Konsep .....	13
Gambar 3. Alur penelitian .....	18
Gambar 4. Karakteristik sampel umur pada bulan 0 dan bulan 3 sebelum dan sesudah pengobatan .....	21
Gambar 5. Karakteristik sampel jenis kelamin pada bulan 0 dan bulan 3 sebelum dan sesudah pengobatan .....	21
Gambar 6. Karakteristik sampel pendidikan pada bulan 0 dan bulan 3 sebelum dan sesudah pengobatan.....	22
Gambar 7. Perbedaan Kategori Derajat Fungsi Kognitif sebelum dan sesudah Pengobatan .....	23
Gambar 8. Hubungan kadar FT4 dan Fungsi Kognitif sebelum dan sesudah terapi .....	24
Gambar 9. Perubahan domain gangguan kognitif sebelum dan sesudah pengobatan ...	34

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Sampel.....	20
Tabel 2. Perbedaan Kategori Fungsi Kognitif Sebelum dan Sesudah Pengobatan.....	22
Tabel 3. Hubungan Kadar FT4 dan Fungsi Kognitif Sebelum dan Sesudah Terapi.....	23

## DAFTAR SINGKATAN

T4	: Tetraiodothyronine
T3	: Triiodothyronine
Risikesdas	: Riset Kesehatan Dasar
MoCA	: Montreal Cognitive Assessment
MoCA-INA	: Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia
MCI	: Mild cognitive impairment
FT4	: Free tetraiodothyronine
$\beta$ -hCG	: Beta-human chorionic gonadotropin
TRH	: Thyrotropin-releasing hormone
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate
TBG	: Thyroid binding globulin
TBPA	: Thyroid binding prealbumin
I-123	: Iodine-123
ADHD	: Attention deficit hyperactivity disorder
MRS	: Magnetic resonance spectroscopy
fMRI	: Functional magnetic resonance imaging
PET	: Positive emission tomogra

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Hipertiroid adalah kelainan patologis endokrin dimana hormon tiroid disintesis dan disekresikan secara berlebihan oleh kelenjar tiroid. Angka kejadian hipertiroid di dunia bervariasi. Prevalensi hipertiroid nyata (*overt*) berkisar antara 0,2% hingga 1,3% di wilayah dunia yang cukup yodium. Prevalensi dan insidensi gangguan tiroid sulit untuk dibandingkan antar negara karena perbedaan ambang diagnostik, sensitivitas pengujian, seleksi populasi dan perubahan nutrisi yodium serta dinamika populasi. (Taylor et al., 2018). Prevalensi hipertiroid di Amerika Serikat adalah 1,2% dengan hipertiroid menyumbang 0,5% dan hipertiroid subklinis menyumbang 0,7%. (Amanda et al., 2020). Prevalensi penyakit hipertiroid pada perempuan adalah 0,5 – 2,0% dan 10 kali lebih sering pada perempuan dibanding laki-laki. Data mengenai perbedaan etnis masih langka, namun hipertiroid tampaknya lebih sering terjadi pada ras Kaukasia dibandingkan ras lain. Angka kejadian hipertiroid subklinis juga dilaporkan lebih tinggi di daerah yang kekurangan yodium dibandingkan di daerah yang cukup yodium. Hal ini diamati berkurang setelah diperkenalkannya program garam iodisasi universal. (De Leo et al., 2016). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar RI (Riskesdas, 2013) prevalensi penyakit hipertiroid di Indonesia adalah 0,6% pada perempuan dan 0,2% pada laki-laki, dengan rincian pada usia 15-24 tahun 0,4%, usia 25-34 tahun 0,3%, dan sama dengan atau diatas 35 tahun 0,5%. (PERKENI, 2017). Prevalensi hipertiroid di Indonesia berdasarkan jawaban pernah didiagnosis dokter adalah 0,4%. Prevalensi hipertiroid tertinggi di DI Yogyakarta dan DKI Jakarta (masing-masing 0,7%), sedangkan Sulawesi Selatan sebanyak 0,5%. Prevalensi hipertiroid cenderung lebih tinggi di perkotaan daripada pedesaan. (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Menurut data (Kementerian Kesehatan RI, 2016), berdasarkan kelompok umur gangguan tiroid terbanyak pada kelompok umur 35 – 59 tahun.

Hormon tiroid menjadi salah satu hormon yang dibutuhkan oleh hampir seluruh proses tubuh termasuk metabolisme, sehingga keadaan hipertiroid berpengaruh pada berbagai peristiwa di jaringan tubuh manusia. Hipertiroid adalah kelebihan hormon tiroid yang beredar dalam sirkulasi akibat kelenjar tiroid yang hiperaktif (*hiperfungsi*). (Pratama A, Yerizel E, Afriant R, 2014). Produksi hormon tiroid yang tinggi menyebabkan kadar hormon tiroid tinggi dalam aliran darah, disebut tiroksikosis (Farwell et al., 2018). Diagnosis akurat dari penyebab hipertiroid dibutuhkan untuk memberikan penanganan yang akurat. Pasien dengan gangguan endokrin mungkin mengalami penyakit neurologis. Diantara kelainan endokrin, kelainan tiroid dalam hal ini hipertiroid telah diketahui sebagai faktor risiko terjadinya gangguan kognitif progresif. Hormon tiroid terlibat dalam berbagai proses fisiologis dalam tubuh, salah satu yang paling penting adalah neuromodulasi. Gangguan tiroid, termasuk hipertiroid dapat mempengaruhi sistem saraf dan berperan dalam perkembangan demensia. (Khaleghzadeh -Ahangar, Talebi, and Mohseni-Moghaddam, 2022).

Hipertiroid memberikan dampak beragam pada fungsi kognitif melalui berbagai mekanisme yang saling berhubungan. Peningkatan kadar hormon tiroid, khususnya tiroksin (T4) dan triiodothyronine (T3), menyebabkan peningkatan laju metabolisme di seluruh tubuh, termasuk otak. (Samuels, 2008; Van Vliet et al., 2021) Metabolisme yang meningkat ini dapat mengubah pemanfaatan energi otak dan sintesis *neurotransmitter* yang penting untuk proses kognitif. Hormon tiroid memodulasi sistem *neurotransmitter* seperti dopamin, serotonin, dan norepinefrin, memengaruhi suasana hati, kognisi, dan perilaku. Efek neuromodulator ini berkontribusi terhadap perubahan atensi, memori, dan fungsi eksekutif yang diamati pada pasien hipertiroid. Hormon tiroid berperan dalam rangsangan saraf dan transmisi sinaptik, yang memengaruhi kecepatan dan efisiensi sinyal saraf. Hal ini dapat bermanifestasi sebagai perubahan dalam kecepatan pemrosesan, waktu reaksi, dan kinerja kognitif secara keseluruhan. Hipertiroid berdampak pada neurogenesis (pembentukan neuron baru) dan plastisitas sinaptik, yang penting untuk pembelajaran, pembentukan memori, dan fleksibilitas kognitif. Selain itu, efek vaskular dari hipertiroid, seperti perubahan aliran darah otak dan fungsi pembuluh darah, juga

mungkin berperan dalam perubahan kognitif dengan mempengaruhi pengiriman oksigen dan nutrisi ke otak. (Holmberg et al., 2019; Khaleghzadeh-Khaleghzadeh-Ahangar, Talebi, and Mohseni-Moghaddam 2022 et al., 2022; Lou et al., 2023)

Gangguan fungsi kognitif mempunyai dampak yang nyata pada kualitas hidup, karena tidak hanya berpengaruh pada ranah kehidupan fisik saja tetapi juga pada keadaan psikologis, derajat kebebasan dan interaksi sosial, oleh karena itu merupakan masalah penting dalam masyarakat. (Poerwandi, 2004).

Pada penelitian Chaker L. et al, (2016) menjelaskan bahwa adanya pengaruh kadar FT4 yang tinggi terhadap resiko lebih tinggi terjadinya demensia. Sedangkan menurut penelitian Samuels dkk (2016) tidak didapatkan hubungan antara kadar FT4 terhadap kognitif.

Yeap et al (2012) dalam penelitiannya pada penderita hipertiroid didapatkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara kadar FT4 yang lebih tinggi terhadap resiko terjadinya demensia. Namun, pada penelitian Vliet et al (2021) tidak didapatkan hubungan antara disfungsi tiroid dengan fungsi kognitif.

Studi oleh Göbel et al (2016) menyatakan bahwa durasi penyakit yang lebih lama pada pasien hipertiroid terkait dengan fungsi memori dan visuospasial yang menurun. Namun pada penelitian Shrestha et al (2016) didapatkan bahwa kadar tiroksin bebas yang lebih tinggi dikaitkan dengan kemampuan visuospasial yang lebih baik.

Pemeriksaan fungsi kognitif lengkap memerlukan banyak waktu dan tidak semua klinisi dapat mengerjakannya. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) memerlukan waktu 10-15 menit dalam pengerjaannya. MOCA mampu menilai domain-domain kognitif seperti memori lambat, kelancaran berbicara, visuospasial, *clock drawing*, fungsi eksekutif, kalkulasi, pemikiran abstrak, Bahasa, orientasi, atensi, dan konsentersasi. Skor maksimal tes ini adalah 30, dimana nilai 26-30 dikategorikan sebagai normal, sedangkan skor <26 digolongkan mengalami gangguan kognitif.

Pengaruh kadar FT4 terhadap fungsi kognitif pasien hipertiroid masih menjadi perdebatan karena hasil dari berbagai penelitian yang saling bertolak belakang. Elberling dkk. melakukan beberapa penelitian yang mempelajari suasana hati, kognisi, dan metabolisme otak pada hipertiroid *overt*. (Elberling et al., 2004, 2003; Vogel et al., 2007). Pada penelitian pertamanya, ditemukan bahwa pasien dengan hipertiroid mengalami gangguan fungsi eksekutif dan memori (Elberling et al., 2003). Temuan serupa dikemukakan oleh Zhu dkk. yang menemukan perbedaan fungsi memori pada pasien hipertiroid *overt* dan kontrol (Zhu et al., 2022). Bertolak belakang dengan penelitian sebelumnya, Elberling dkk. menemukan bahwa pasien dengan Penyakit Graves lebih mungkin mengalami depresi dan kecemasan dibandingkan dengan kontrol, tetapi tidak mengalami gangguan fungsi eksekutif, visuospasial, atensi/konsentrasi, memori, atau kecepatan psikomotorik. (Vogel et al., 2007).

Meskipun efek sistemik hipertiroid telah dipelajari secara mendalam dalam berbagai penelitian, dampaknya terhadap fungsi kognitif masih menjadi topik penelitian yang sedang berlangsung. Berdasarkan uraian diatas peneliti ingin meneliti korelasi kadar FT4 terhadap fungsi kognitif pada pasien hipertiroid.

## 1.2 Hipertiroid

Hipertiroid adalah kelainan endokrin umum yang ditandai dengan produksi berlebihan hormon tiroid, terutama tiroksin (T4) dan triiodothyronine (T3), oleh kelenjar tiroid. Kondisi ini mengakibatkan keadaan hipermetabolik dengan efek sistemik pada berbagai sistem organ. Salah satu penyebab utama hipertiroid adalah penyakit Graves, suatu penyakit autoimun dimana antibodi merangsang kelenjar tiroid untuk memproduksi hormon berlebih. Penyebab lainnya termasuk *goiter* nodular toksik, tiroiditis, serta faktor iatrogenik seperti terapi penggantian hormon tiroid yang berlebihan. (Lee and Pearce, 2023; Ross et al., 2016).

Manifestasi klinis hipertiroid beragam dan dapat mempengaruhi banyak sistem organ. Gejala umumnya meliputi penurunan berat badan, nafsu makan meningkat, intoleransi panas, berkeringat, jantung berdebar, gemetar, gelisah, sulit tidur, kelelahan, dan haid tidak teratur pada perempuan. Gejala-gejala ini sering kali mencerminkan peningkatan keadaan metabolisme dan aktivasi sistem saraf simpatis yang terlihat pada pasien hipertiroid. (Kravets, 2016; Lee and Pearce, 2023; Ross et al., 2016).

Diagnosis hipertiroid melibatkan penilaian fungsi tiroid melalui tes darah yang mengukur kadar hormon tiroid (T4, T3) dan hormon perangsang tiroid (TSH). Beberapa pemeriksaan tambahan, seperti USG tiroid, *uptake* yodium radioaktif, dan pemindaian tiroid, dapat dilakukan untuk menentukan penyebab yang mendasari dan menilai morfologi dan fungsi kelenjar tiroid. (Kravets, 2016).

### 1.2.1 Klasifikasi Hipertiroid

Hipertiroid dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kategori berdasarkan etiologi, gambaran klinis, dan tingkat keparahannya. Berikut klasifikasi umum hipertiroid: (Lee and Pearce, 2023).

#### Hipertiroid Primer

- a. Penyakit Graves  
Gangguan autoimun di mana antibodi merangsang kelenjar tiroid untuk memproduksi hormon tiroid berlebih.
- b. *Toxic Nodular Goiter* (Penyakit Plummer)  
Ditandai dengan nodul di kelenjar tiroid yang secara mandiri memproduksi hormon tiroid, menyebabkan hipertiroid.
- c. *Toxic Multinodular Goiter*  
Mirip dengan *toxic nodular goiter*, tetapi melibatkan banyak nodul di kelenjar tiroid.
- d. Tiroiditis  
Peradangan kelenjar tiroid yang dapat menyebabkan hipertiroid sementara selama fase akut.

#### Hipertiroid Sekunder

- a. Adenoma Hipofisis  
Jarang ditemukan. Tumor adenoma hipofisis dapat menyebabkan kelebihan hormon perangsang tiroid (*thyroid stimulating hormone* [TSH]), yang menyebabkan hipertiroid.
- b. Hipertiroid iatrogenik  
Akibat asupan obat hormon tiroid yang berlebihan atau overdosis hormon tiroid dalam terapi penggantian hormon tiroid.
- c. Hipertiroid subklinis  
Ditandai dengan kadar TSH serum yang rendah atau normal dengan kadar hormon tiroid normal (T4 dan T3).
- d. Badai Tiroid (Krisis Tiroid)  
Manifestasi hipertiroid yang berat dan mengancam jiwa, ditandai dengan gejala eksaserbasi mendadak seperti demam tinggi, takikardia, perubahan status mental, dan disfungsi organ. Kondisi ini memerlukan penanganan medis segera.
- e. Hipertiroid Transien  
Terjadi pada kondisi tertentu seperti tiroiditis pasca persalinan, dimana hipertiroid bersifat sementara dan hilang dengan sendirinya.
- f. Hipertiroid Berulang: Merujuk pada kasus di mana hipertiroid kambuh setelah pengobatan awal atau remisi, sering terlihat pada kondisi seperti penyakit Graves.

### 1.2.2 Epidemiologi

Gangguan tiroid adalah salah satu kondisi medis yang paling umum. Manifestasinya sangat bervariasi dari satu daerah ke daerah lain dan terutama ditentukan oleh ketersediaan yodium dalam makanan yang merupakan komponen penting dari hormon T4 dan T3 yang diproduksi oleh kelenjar tiroid. Hampir sepertiga penduduk dunia tinggal di daerah yang kekurangan yodium meskipun sudah terdapat upaya besar dalam tingkat nasional dan internasional untuk meningkatkan asupan yodium, terutama melalui pemberian garam beryodium. Sebagian besar populasi ini berada di negara-negara berkembang, namun juga ditemukan di negara-negara industri di Eropa. Populasi ini masih sulit untuk dijangkau. Data epidemiologi terbaru menunjukkan bahwa kekurangan yodium merupakan masalah

yang muncul di negara-negara industri, yang sebelumnya dianggap sebagai negara yang kekurangan yodium. Di daerah yang kaya yodium, sebagian besar penderita gangguan tiroid menderita penyakit autoimun, mulai dari hipotiroidisme atrofi primer, tiroiditis Hashimoto, hingga tirotoksikosis yang disebabkan oleh penyakit Graves. (Vanderpump, 2019)

Prevalensi dan kejadian disfungsi tiroid sulit dibandingkan antar negara karena adanya perbedaan dalam ambang diagnostik, sensitivitas pengujian, pemilihan populasi, perubahan nutrisi yodium, serta dinamika populasi. Selain itu, penyebab pasti hipertiroid tidak selalu dapat ditentukan secara pasti. (Taylor et al, 2018). Prevalensi hipertiroid di Eropa adalah 0,5 –0,8%, sedangkan di Amerika Serikat 0,5% (De Leo et al., 2016). Tidak ada data mengenai angka kejadiannya berdasarkan perbandingan ras atau etnis, tetapi diamati bahwa hipertiroid lebih sering terjadi pada ras Kaukasia dibandingkan ras lainnya (De Leo et al, 2016). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, prevalensi hipertiroid di Indonesia berdasarkan jawaban pernah didiagnosis dokter adalah 0,4% dan lebih sering terjadi pada perempuan. (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

### 1.2.3 Patofisiologi

Secara umum, tirotoksikosis dapat terjadi jika (i) tiroid yang berlebihan dirangsang oleh faktor trofik; (ii) terjadi aktivasi konstitutif sintesis dan sekresi hormon tiroid, yang menyebabkan pelepasan hormon tiroid otonom yang berlebihan; (iii) simpanan tiroid hormon siap pakai secara pasif dilepaskan dalam jumlah yang berlebihan karena proses autoimun, infeksi, kimiawi, atau mekanik; atau (iv) ada paparan sumber hormon tiroid ekstrathyroidal, baik endogen (struma ovarii, kanker tiroid diferensiasi metastasis) atau eksogen (tirotoksikosis buatan). (RossDouglas et al. 2016)

Kelenjar tiroid menghasilkan T4 dan T3 dengan memanfaatkan iodida yang diperoleh dari sumber makanan, atau dari metabolisme hormon tiroid dan senyawa beryodium lainnya. Setiap harinya, manusia membutuhkan iodida sekitar 100 µg untuk menghasilkan hormon tiroid dalam jumlah yang cukup. Konsumsi iodida dalam makanan di Amerika Serikat berkisar antara 200-500 µg/hari dan bervariasi berdasarkan geografis; konsumsi lebih tinggi di bagian barat Amerika Serikat dibandingkan di negara bagian timur.

Sel epitel tiroid khusus pada kelenjar tiroid dilengkapi dengan simporter Na/I yang membantu mengkonsentrasikan iodida sejumlah 30 hingga 40 kali lipat kadar plasma untuk memastikan jumlah yang cukup untuk sintesis hormon tiroid. Iodida yang terperangkap oleh kelenjar tiroid selanjutnya dioksidasi menjadi yodium oleh enzim tiroid peroksidase. Yodium kemudian mengalami serangkaian reaksi organik di dalam kelenjar tiroid untuk menghasilkan *tetraiodothyronine* atau tiroksin (T4) dan *triiodothyronine* (T3). T3 juga diproduksi di jaringan lain seperti hipofisis, hati, dan ginjal melalui penghilangan molekul yodium dari T4. T4 dan T3 disimpan dalam protein tiroglobulin kelenjar tiroid dan dilepaskan ke dalam sirkulasi melalui aksi tirotropin yang berasal dari hipofisis (*thyroid stimulating hormone* [TSH]). Kelenjar tiroid normal menghasilkan T4 sejumlah 90-100 µg dan T3 sejumlah 30-35 µg setiap harinya. Diperkirakan 80% T3 yang diproduksi setiap hari dari metabolisme perifer (5'-monodeiodinasi) T4, dan hanya sekitar 20% disekresi langsung dari kelenjar tiroid itu sendiri.

TSH disekresikan oleh sel tirotof yang terletak di kelenjar hipofisis anterior. TSH berfungsi mengatur fungsi kelenjar tiroid, serta sintesis dan pelepasan hormon. Sekresi TSH hipofisis dipengaruhi oleh hormon pelepas tirotropin (*thyrotropin releasing hormone* [TRH]) yang diproduksi di hipotalamus. Sekresi TSH dan TRH diatur oleh umpan balik negatif dari hormon tiroid, terutama T3, serta dari sirkulasi dan/atau T3 yang diproduksi secara lokal dari konversi T4 menjadi T3 intraseluler. Ketika kadar hormon tiroid dalam sirkulasi meningkat, sintesis dan sekresi TSH serum terhambat. Sebaliknya, ketika kadar T4 dan T3 dalam sirkulasi rendah, kadar TSH serum meningkat sebagai kompensasi. Tingkat rata-rata geometrik TSH serum pada orang normal adalah sekitar 1,5 µU/ml. Ketika hipofisis hipotalamus berfungsi seutuhnya, kadar TSH serum akan ditekan secara nyata (hingga <0,05 µU/ml) pada pasien dengan hipertiroid dan peningkatan kadar tiroksin serum dalam sirkulasi, sedangkan peningkatan TSH yang nyata (>5 µU/ml) terjadi pada pasien dengan hipotiroidisme dan kadar serum T4 yang rendah.

TSH berikatan dengan reseptor membran spesifik yang terletak di permukaan sel epitel tiroid dan mengaktifkan mekanisme sinyal sel melalui enzim adenilat siklase yang terletak di membran plasma. Aktivasi adenilat siklase meningkatkan kadar siklik adenosin monofosfat (cAMP) intraseluler,



yang kemudian merangsang peristiwa sinyal intraseluler tambahan yang mengarah pada pembentukan dan sekresi hormon tiroid.

T4 dan T3 yang bersirkulasi terutama terikat pada protein karier. T4 berikatan kuat dengan globulin pengikat tiroksin (*thyroid binding globulin* [TBG], ~75%) dan berikatan lemah dengan prealbumin pengikat tiroksin (*thyroxin binding prealbumin* [TBPA], transthyretin, ~20%) dan albumin (~5%). T3 berikatan kuat dengan TBG dan lemah dengan albumin, dengan sedikit ikatan dengan TBPA. Rata-rata geometrik T4 serum pada orang normal adalah sekitar 8 µg/dl, sedangkan rata-rata kadar T3 serum adalah sekitar 130 ng/dl. Dalam kondisi pengikatan protein normal, semua kecuali 0,03% T4 serum dan 0,3% T3 serum terikat pada protein. Hanya sejumlah kecil T4 (~2 ng/dl) dan T3 (~0,3 ng/dl) beredar dalam keadaan bebas, dan konsentrasi bebas inilah yang dianggap bertanggung jawab atas efek biologis hormon tiroid. Beberapa kondisi yang terkait dengan perubahan konsentrasi serum protein pengikat tiroid ini, misalnya kehamilan, penyakit non-tiroid, atau konsumsi obat-obatan, dapat memengaruhi tingkat dan/atau afinitas protein pengikat ini. Dalam keadaan-keadaan tersebut, konsentrasi T4 total serum dan T3 total serum berubah secara paralel dengan perubahan yang terjadi pada protein pengikat hormon tiroid, namun konsentrasi T4 bebas dan T3 bebas pada serum tetap normal dan individu tetap eutiroid. Sebaliknya, konsentrasi serum T4 bebas dan T3 bebas akan meningkat pada keadaan hipertiroid, dan menurun pada keadaan hipotiroidisme.

#### 1.2.4 Diagnosis

TSHs serum mempunyai tingkat sensitivitas dan spesifitas yang tinggi dan digunakan sebagai uji saring fungsi tiroid; kadar TSHs tersupresi dibawah nilai acuan menunjukkan suatu keadaan hipertiroid; Seseorang dinyatakan menderita penyakit hipertiroid bila kadar TSHs di bawah nilai acuan disertai dengan kadar fT4 lebih tinggi dari nilai acuan; Seseorang dinyatakan menderita T3 toksikosis bila kadar TSHs di bawah nilai acuan disertai dengan kadar T3 lebih tinggi dari nilai acuan, tetapi kadar FT4 normal; Seseorang dinyatakan menderita hipertiroid subklinik bila kadar TSHs di bawah nilai acuan, tetapi kadar T4 dan T3 normal (PERKENI, 2017)

Peningkatan kadar hormon tiroid memperkuat sinyal katekolamin melalui peningkatan jumlah reseptor beta-adrenergik permukaan sel. Gejala-gejala adrenergik yang diakibatkannya (misalnya jantung berdebar, diaforesis, gemetar, intoleransi panas, penampilan pandangan terpaku akibat retraksi kelopak mata, kelopak mata tertinggal, dan buang air besar berlebihan) merupakan manifestasi paling umum dari hipertiroid. Hipermetabolisme menyebabkan penurunan berat badan meskipun nafsu makan yang meningkat. (Kravets, 2016)

Gejala neuromuskular meliputi kelemahan otot proksimal. Gejala kejiwaan berkisar dari kecemasan hingga psikosis. (Lou et al., 2023) Pasien dengan hipertiroid yang tidak diobati dalam jangka waktu lama dapat mengalami fibrilasi atrial (10%-15%) atau gagal jantung (5,8%) (Ertek and Cicero, 2013).

Tanda-tanda yang patognomonik untuk penyakit Graves meliputi orbitopati (25%), miksedema pretibial (dermatopati tiroid) (1,5%), dan *acropachy* tiroid (0,3%). Goiter pada penyakit Graves biasanya halus, mungkin dapat diraba adanya getaran pada palpasi atau bruit pada auskultasi. Nodul tunggal atau ganda pada palpasi menimbulkan kecurigaan adanya adenoma toksik atau *toxic multinodular goiter*, meskipun nodul tiroid yang tidak berfungsi dapat muncul bersamaan dengan goiter pada penyakit Graves. Orbitopati Graves bermanifestasi sebagai eksoftalmos atau edema periorbital, dan dapat memicu fotofobia, lakrimasi berlebihan, peningkatan sensitivitas mata terhadap angin atau asap, serta sensasi benda asing di mata. Dalam kasus yang berat, dapat dialami penglihatan kabur, diplopia, atau berkurangnya persepsi warna. Merokok meningkatkan risiko berkembangnya orbitopati Graves. (Kravets, 2016; Lane et al, 2023)

Gambaran klinis penyakit tiroid sangat bervariasi dan seringkali tidak spesifik. Oleh karenanya, diagnosis disfungsi tiroid sebagian besar didasarkan pada pemeriksaan biokimiawi. (Taylor et al, 2018) Pada hipertiroid *overt*, FT4, T3, atau keduanya dalam serum mengalami peningkatan, dan TSH serum di bawah normal (biasanya <0,01 mU/L). Pada hipertiroid ringan, T4 serum dan FT4 mungkin normal, hanya T3 serum yang mungkin meningkat, dan TSH serum akan rendah atau tidak terdeteksi. Temuan laboratorium ini disebut "toksikosis T3" dan mungkin mewakili tahap awal hipertiroid yang disebabkan oleh penyakit Graves atau nodul tiroid yang berfungsi secara otonom. Seperti halnya T4, pengukuran

T3 total dipengaruhi oleh pengikatan protein. Pengujian untuk memperkirakan T3 bebas kurang tervalidasi secara luas dan kurang kuat dibandingkan pengujian untuk FT4. (Ross et al., 2016)

Hipertiroid subklinis didefinisikan sebagai T4 bebas serum normal dan T3 total normal atau T3 bebas, dengan konsentrasi TSH serum di bawah normal. Protokol laboratorium yang menyimpan serum dan secara otomatis mengambil sampel serta menambahkan pengukuran T4 bebas dan T3 total ketika konsentrasi TSH serum skrining awal rendah, untuk menghindari perlunya pengambilan darah berikutnya. (Kravets, 2016)

#### 1.2.5 FT4 (Free Thyroxine)

Pengukuran kadar FT4 lebih dipilih dalam mempelajari fungsi kognitif pada pasien hipertiroid memungkinkan penilaian yang lebih langsung terhadap aktivitas hormon tiroid dan dampak spesifiknya terhadap hasil kognitif. FT4 adalah bentuk tiroksin yang aktif secara biologis, mewakili jumlah hormon tiroid yang tersedia untuk penyerapan sel dan aktivitas metabolisme. TSH adalah hormon hipofisis yang mencerminkan respons tubuh terhadap kadar hormon tiroid tetapi tidak secara langsung mengukur aktivitas hormon tiroid. Pada hipertiroid, peningkatan kadar FT4 merupakan ciri kelebihan hormon tiroid dan berhubungan langsung dengan keadaan hipermetabolik dan manifestasi klinis dari kondisi tersebut. Hormon tiroid, khususnya FT4, memiliki efek langsung pada fungsi otak, perkembangan saraf, dan sistem neurotransmitter. Peningkatan kadar FT4 pada hipertiroid dapat menyebabkan perubahan kognitif dan gangguan atensi, memori, fungsi eksekutif, dan kecepatan pemrosesan. Oleh karena itu, mempelajari kadar FT4 memberikan wawasan tentang dampak spesifik aktivitas hormon tiroid terhadap fungsi kognitif pada pasien hipertiroid. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan korelasi antara tingkat FT4 dan kinerja kognitif pada pasien hipertiroid. Konsentrasi FT4 yang lebih tinggi dikaitkan dengan gangguan kognitif, menjadikan FT4 sebagai biomarker yang relevan untuk mempelajari disfungsi kognitif pada populasi ini.

### 1.3 Kognitif

Kognisi berasal dari Bahasa latin “cognition” yang berarti berpikir menurut Pincus dan Tucker hal ini menunjukkan bahwa seseorang mengetahui dan menyadari keadaan sekitarnya yang diperoleh dari sejumlah fungsi kompleks yang diantaranya orientasi waktu, tempat, dan orang, memori, kemampuan aritmatika, berpikir abstrak, kemampuan untuk focus, berpikir logis dan fungsi eksekutif. (Pincus&Tuxker 2023).

Kognisi manusia terdiri dari jaringan berskala besar yang secara fungsional koheren saat istirahat dan aktif secara kolektif selama proses kognitif. Kognisi didefinisikan sebagai “aktivitas psikologis atau proses memperoleh informasi dan pemahaman melalui ide, pengalaman, dan rasa.” Definisi ini telah bercabang menjadi kognisi nonsosial dan sosial. Kognisi nonsosial mengacu pada kemampuan mental seseorang, seperti rentang atensinya, kecepatan pemrosesan, keterampilan pemecahan masalah dan penalaran, serta memori kerja. Proses psikologis yang terlibat dalam persepsi, pengkodean, penyimpanan, pengambilan dan pengendalian pengetahuan tentang diri sendiri dan orang lain secara kolektif diberi label sebagai kognisi sosial.

Fungsi kognitif biasanya dikonseptualisasikan dalam domain fungsi. Domain-domain ini bersifat hierarkis, dengan bagian bawah mengacu pada proses sensorik dan persepsi yang lebih mendasar, dan bagian atas mengacu pada elemen fungsi eksekutif dan kontrol kognitif. Domain tidak independen satu sama lain dan fungsi eksekutif memberikan kendali atas pemanfaatan proses yang lebih mendasar.

#### 1.3.1 Domain Kognitif dan Gangguannya

Gangguan kognitif menciptakan tantangan yang signifikan bagi pasien, keluarga dan teman-temannya, serta dokter yang memberikan layanan kesehatan. Pengenalan dini memungkinkan diagnosis dan pengobatan yang tepat, pendidikan, dukungan psikososial, dan keterlibatan dalam pengambilan keputusan bersama mengenai perencanaan hidup, perawatan kesehatan, keterlibatan dalam penelitian, dan masalah keuangan.

### 1. Atensi

Atensi adalah kemampuan seseorang untuk memusatkan perhatian terhadap stimulus spesifik tanpa terganggu oleh stimulus eksternal lainnya. Gangguan atensi terjadi karena penderita gagal atau tidak mampu mempertahankan konsentrasi sehingga penderita sering mengalihkan perhatian. Fungsi atensi dan konsentrasi merupakan peranan dari reticular activating system (RAS) yang terletak di batang otak nucleus talamik, pusat asosiasi multimodal yang berada di prefrontal serta parietal posterior dan temporal anterior. (Black and Strub 2000).

Mengukur atensi dengan urutan angka merupakan salah satu cara yang paling sering digunakan. Pasien diminta mengulang urutan angka yang panjang setelah setiap urutan disebutkan, seorang dewasa normal harus dapat mengingat sampai tujuh angka. Ketidakmampuan mengingat atau kurang menunjukkan adanya gangguan. (Adam RD, 2014).

### 2. Memori

Daya ingat atau memori memungkinkan seseorang untuk menerima dan menyimpan informasi serta memanggilnya kembali bila diperlukan (*recall*). Gangguan dalam proses memori menimbulkan gangguan memori. Berdasarkan waktu saat informasi diterima dan dipanggil kembali (*recall*), dikenal istilah memori segera (*immediate memory*) dimana interval informasi dan *recall* hanya beberapa detik, memori baru (*recent memory*) dengan interval stimulus-*recall* setelah beberapa menit, jam atau beberapa hari dan memori jangka panjang (*remote memory*) dimana *recall* dilakukan bertahun-tahun setelah informasi diterima dan disimpan (Black dan Strub, 2000).

### 3. Fungsi Eksekutif

Fungsi eksekutif adalah dimensi *behavior* tentang bagaimana perilaku itu diekspresikan. Secara konseptual fungsi eksekutif memiliki 4 komponen yaitu kemampuan untuk menentukan tujuan, perencanaan, pelaksanaan rencana untuk mencapai tujuan dan kinerja yang efektif. Manifestasi gangguan eksekutif terlihat berupa kesulitan dalam menjalankan hal-hal yang berkaitan dengan komponen-komponen tersebut. (Mayza and Lastri 2016).

Fungsi eksekutif adalah dimensi *behavior* tentang bagaimana perilaku itu diekspresikan. Secara konseptual fungsi eksekutif memiliki 4 komponen yaitu kemampuan untuk menentukan tujuan, perencanaan, pelaksanaan rencana untuk mencapai tujuan dan kinerja yang efektif. Manifestasi gangguan eksekutif terlihat berupa kesulitan dalam menjalankan hal-hal yang berkaitan dengan komponen-komponen tersebut. (Mayza and Lastri 2016).

### 4. Bahasa

Bahasa merupakan dasar dari komunikasi manusia dan merupakan dasar dari kemampuan kognitif. Selain atensi, kemampuan berbahasa juga harus ditentukan di awal pemeriksaan fungsi kognitif. Kemampuan berbahasa terdiri dari beberapa modalitas yaitu bicara spontan, pemahaman, pengulangan, penamaan, membaca dan menulis, dimana pemeriksaan fungsinya harus dilaksanakan secara berurutan. Gangguan berbahasa disebut afasia yaitu gangguan berbahasa yang didapat dimana penderita sebelumnya normal. Gangguan berbahasa merupakan salah satu gangguan fungsi kognitif yang cukup banyak dijumpai dan relatif mudah dikenali, sehingga sering menjadi keluhan utama disamping keluhan fisik yang ada. Gangguan berbahasa dapat terlihat pada pasien dengan kelainan otak fokal maupun general (Black dan Strub, 2000).

Pemeriksaan fungsi berbahasa mencakup observasi produksi bahasa spontan sama halnya dengan pengamatan langsung ke area yang secara potensial terlibat dalam afasia yang berkaitan dengan sindrom. Tes langsung yang sederhana adalah bermanfaat dalam menilai kelancaran, komprehensi, repetisi, dan penamaan. (adam RD 2014).

### 5. Kemampuan Visiopsial

Kemampuan visuospasial adalah kemampuan untuk menggambar atau membangun bentuk 2 atau 3 dimensi. Kemampuan visuospasial merupakan kemampuan kognitif non verbal yang memerlukan integritas fungsi lobus oksipitalis, parietalis dan frontalis. Kerusakan otak ringan ataupun dini dapat memperlihatkan gangguan fungsi ini. Gangguan dapat berupa kesulitan melakukan tes-tes yang memerlukan kemampuan konstruksional, dalam kondisi berat dapat terjadi gangguan mengenali

wajah seseorang maupun tersesat di daerah yang sudah dikenalnya (Black dan Strub, 2000).

#### 6. Penamaan (*Naming*)

Tiga gambar hewan yang digunakan pada pemeriksaan MOca-Ina (singa, badak, unta) merupakan hewan yang tidak sering terlihat di dunia barat dan bahkan negara Asia. Tingkat Pendidikan dan pajaran kebudayaan juga berperan dalam penamaan. Adapun bagian otak yang teraktivasi adalah lobus oksipital bilateral termasuk girus fusiformis dan pars triangualaris dan girus frontalis inferior kiri (Julayanont 2018).

#### 7. Abstraksi

Kemampuan untuk berpikir abstrak biasanya diuji dengan meminta pasien menggambarkan persamaan dan perbedaan serta menafsirkan pribahasa dan kata-kata mutiara. Pasien dapat ditanya persamaan apel dan pisang, mobil dan pesawat, jam dengan penggaris, atau memberitahu kebohongan atau kesalahan. (Campbell 2008). Kemampuan abstraksi merupakan suatu petunjuk yang baik dalam fungsi intelektual secara umum dan tergantung pada tingkat Pendidikan seseorang serta pengalaman kulturalnya. (Adam RD 2014).

### 1.3.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Fungsi Kognitif

#### 1. Usia

Penuaan dikaitkan dengan perubahan fungsi kognitif, yang biasa disebut penurunan kognitif terkait usia. Penuaan normal dapat menyebabkan sedikit penurunan kecepatan pemrosesan, memori kerja, dan fungsi eksekutif. Namun, penurunan kognitif yang parah melebihi apa yang diharapkan seiring bertambahnya usia dapat mengindikasikan gangguan neurodegeneratif seperti demensia. (Holmberg et al., 2019; Lenart-Bugla et al., 2022)

#### 2. Jenis Kelamin

Tidak terdapat perbedaan insidensi antara laki-laki dan perempuan. Beberapa studi besar tidak menemukan adanya perbedaan insidensi Alzheimer Disease (AD) dan Dementia Vascular dikalangan laki-laki dan perempuan. Meskipun demikian 2 metanalisis menyimpulkan perempuan lebih cenderung mendertia AD khususnya pada usia lanjut (Wretsoatmojo 2017).

#### 3. Perubahan Hormon

Hormon, termasuk hormon tiroid (misalnya tiroksin), kortisol, estrogen, dan testosteron, mempengaruhi fungsi kognitif. Ketidakseimbangan hormon tiroid, seperti yang terlihat pada hipertiroid atau hipotiroidisme, dapat memengaruhi atensi, memori, dan kecepatan pemrosesan. Perubahan hormonal selama menopause atau andropause juga dapat memengaruhi kemampuan kognitif. (Holmberg et al., 2019; Lenart-Bugla et al., 2022)

#### 4. Ras

Beberapa studi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa insidensi demensia dan Alzheimer kira-kira 2 kali lebih tinggi di kalangan Afrika- Amerika dan Hispanik dibandingkan dengan kulit putih. Prevalensi demensia dan Alzheimer agak lebih rendah di negara-negara Asia dibandingkan di Amerika Serikat. Perbedaan ini dapat lebih dipengaruhi oleh faktor lingkungan daripada faktor genetik (Wretsoatmodjo BR, 2014).

#### 5. Genetika

Faktor genetik dapat mempengaruhi individu terhadap gangguan kognitif dan berdampak pada kemampuan kognitif. Mutasi genetik tertentu dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit Alzheimer, demensia frontotemporal, dan kondisi neurodegeneratif lainnya. Variabilitas genetik juga dapat mempengaruhi ketahanan kognitif dan kerentanan terhadap penurunan kognitif. (Holmberg et al., 2019; Lenart-Bugla et al., 2022)

## 6. Gaya Hidup

Pilihan gaya hidup dan kebiasaan dapat mempengaruhi fungsi kognitif. Faktor-faktor seperti pola makan, aktivitas fisik, kualitas tidur, tingkat stres, keterlibatan sosial, dan stimulasi intelektual berperan dalam menjaga kesehatan kognitif. Gaya hidup sehat, termasuk pola makan seimbang, olahraga teratur, tidur yang cukup, manajemen stres, dan keterlibatan kognitif, dapat mendukung fungsi kognitif yang optimal. (Holmberg et al., 2019; Lenart-Bugla et al., 2022)

## 7. Tingkat pendidikan

Pendidikan rendah dinilai berhubungan dengan peningkatan prevalensi demensia, sedangkan Pendidikan tinggi akan memperlambat timbulnya onset demensia. Graves dkk mendapatkan orang yang berpendidikan tinggi mempunyai kapasitas otak yang jauh lebih besar dengan jumlah sinaps lebih banyak jika dibandingkan dengan berpendidikan rendah (Mayza & LAstri 2017).

### 1.3.3 Pemeriksaan Fungsi Kognitif

Kebanyakan dokter akan menggunakan alat skrining status mental yang sudah ada seperti *Mini-Mental Status Exam* (MMSE) atau *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) untuk menentukan apakah ada gangguan kognitif. Alat skrining adalah modalitas yang singkat, efisien, dan telah diteliti dengan baik yang dirancang untuk mengevaluasi berbagai domain kognitif. Penilaian kognitif, disertai riwayat yang baik, pemeriksaan fisik, serta laboratorium dan pencitraan yang sesuai, dapat menegakkan diagnosis atau memutuskan apakah evaluasi lebih lanjut diperlukan. (Finney et al., 2016; Petersen, 2016).

Jika pemeriksaan penapisan tidak meyakinkan atau diperlukan lebih banyak informasi, evaluasi neuropsikologis lengkap dapat dipilih. Evaluasi neuropsikologis yang lengkap idealnya akan mengidentifikasi defisit spesifik pasien, membedakan antara etiologi neurologis dan psikologis, membedakan antara demensia Alzheimer dan demensia lainnya, melokalisasi defisit, dan membantu merumuskan rencana manajemen yang dipersonalisasi. Ujian ini bersifat non-invasif dan melibatkan serangkaian penilaian yang dilakukan oleh profesional terlatih. Evaluasi komprehensif ini dapat memakan waktu hingga satu hari penuh untuk diselesaikan. Meskipun evaluasi neuropsikologis lengkap merupakan penilaian yang paling rinci, hal ini tidak diperlukan untuk semua pasien yang memiliki diagnosis atau dugaan gangguan kognitif. Namun, modalitas ini berguna jika ada pertanyaan atau kekhawatiran tentang diagnosis atau perawatan. (Finney et al., 2016; Zucchella et al., 2018)

### 1.3.4 Tes Montreal Cognitive Impairment versi Indonesia (MoCA-INA)

Tahun 1996 dalam satu penelitian di Montreal, Kanada pertama kali diperkenalkan Montreal Cognitive Assesment (MoCA). Test ini sebagai salah satu pemeriksaan untuk menilai fungsi kognitif. Dalam beberapa uji validitas, pemeriksaan ini terbukti memiliki sensitivitas dan spesifitas lebih besar untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan dibandingkan Mini Mental State Examination Tes (MMSE) oleh Lee et al 2008 pada penelitiannya. Pemeriksaan fungsi kognitif lengkap memerlukan banyak waktu dan tidak semua klinisi dapat mengerjakannya. *The Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) memerlukan waktu 10-15 menit dalam pengerjaannya. MoCA mampu menilai domain-domain kognitif seperti memori lambat, kelancaran berbicara, visuospasial, *clock drawing*, fungsi eksekutif, kalkulasi, pemikiran abstrak, bahasa, orientasi, atensi, dan konsentrasi. Skor maksimal tes ini adalah 30, dimana nilai 26-30 dikategorikan sebagai normal, sedangkan skor <26 digolongkan mengalami gangguan kognitif. Pada subyek yang memiliki masa pendidikan  $\leq 12$  tahun, ditambahkan 1 poin pada skor total. Nilai maksimal dapat dicapai adalah 30, nilai < 26 dianggap menunjukkan gangguan kognitif (Perdossi 2018).

## 1.4 Pengaruh Hipertiroid Terhadap Fungsi Kognitif

Mekanisme disfungsi kognitif dan perilaku pada hipertiroidisme belum diketahui secara jelas. Perbaikan beberapa gambaran klinis (perhatian dan konsentrasi) dengan terapi beta-blocker menunjukkan adanya peran sistem adrenergik hiperaktif yang diinduksi oleh hipertiroid yang memungkinkan mengganggu jalur adrenergik antara lokus seruleus dan lobus frontal yang mengontrol konsentrasi dan kewaspadaan. Pendapat lain menyebutkan bahwa hipertiroidisme dapat menyebabkan stres oksidatif, menyebabkan cedera saraf melalui peningkatan produksi ROS

(*Reactive Nitrogen Species*) dan RNS (*Reactive Oxygen Species*), dan mempercepat timbulnya demensia degeneratif. (Lekurwale et al. 2023).

Studi pencitraan melalui spektroskopi resonansi magnetik telah menunjukkan bahwa pasien *Graves disease* memiliki metabolisme otak abnormal di area mid-frontal, mid-occipital, dan parieto-occipital, yang memetakan domain memori kerja dan fungsi eksekutif. Lebih lanjut, Schreckenberger dkk, dengan menggunakan pemindaian tomografi emisi positif, melaporkan metabolisme glukosa yang tidak teratur pada sistem limbik belahan kanan, situs utama yang terlibat dalam memori jangka panjang. (Ahanger et al. 2022).

Penelitian lain melaporkan bahwa tingkat T4 bebas yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan tingkat atrofi di amigdala dan hipokampus pada MRI dan peningkatan kekusutan neurofibrillary neokortikal dan plak neuritis pada otopsi. Selain itu, hipertiroidisme dengan mengubah ekspresi beberapa gen, seperti neurogenesis, yang dapat menyebabkan demensia. (Ahanger et al. 2022).

Mekanisme lain yang memungkinkan kelebihan hormon tiroid mempengaruhi fungsi otak adalah pengaruhnya terhadap neuron kolinergik. Menipisnya asetilkolin dan metabolit kolinergik presinaptik di jaringan hipokampus dan korteks serebral telah terjadi pada individu hipertiroid dengan gangguan kognitif. (Ahanger et al. 2022).

Peningkatan kematian neuron akibat paparan hormon tiroid dan hipertiroidisme, yang mengakibatkan berkurangnya metabolit antioksidan dan menginduksi stres oksidatif, juga telah diindikasikan menyebabkan gangguan kognitif. (Ahanger et al. 2022).

Hipertiroid adalah suatu ketidakseimbangan metabolik yang merupakan akibat dari produksi hormon tiroid yang berlebihan. Hipertiroid overt maupun subklinis mempunyai prevalen yang mencapai 20%. Perbedaan status tiroid menginduksi apoptosis di korteks serebral dewasa. Triiodothyroxine (T3) bekerja langsung pada mitokondria korteks serebral dan menginduksi pelepasan sitokrom c untuk menginduksi apoptosis. Peningkatan kadar hormon yang dijumpai pada hipertiroid berhubungan dengan peningkatan *necrotic neuron death* dan stres oksidatif yang mempunyai efek terhadap kognisi. (Ahanger et al. 2022).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terjadi defisit dalam atensi/konsentrasi dan fungsi eksekutif pada pasien dengan hipertiroid *overt*. Beberapa penelitian lain tidak berhasil menemukan defisit kognitif pada pasien hipertiroid. Sehubungan dengan temuan ini, hingga saat ini hanya ada sedikit penelitian yang menunjukkan apakah defisit ini akan membaik ketika partisipan menjadi eutiroid. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa peserta hipertiroid mengalami peningkatan tingkat depresi, kecemasan, mudah tersinggung, dan tanggung jawab emosional.

Beberapa laporan oleh Elberling dkk. menyelidiki suasana hati, kognisi, dan metabolisme otak pada hipertiroid *overt*. (Elberling et al., 2004, 2003; Vogel et al., 2007). Pada laporan pertama mereka, 16 pasien dengan Penyakit Graves yang tidak diobati dan 18 pasien kontrol eutiroid direkrut. Ditemukan bahwa sampel dengan penyakit Graves memiliki metabolisme otak yang abnormal dengan spektroskopi resonansi magnetik lokal (*magnetic resonance spectroscopy* [MRS]) di daerah parieto-oksipital, mid-oksipital, dan midfrontal. Beberapa wilayah ini dipetakan ke fungsi eksekutif dan domain memori kerja. (Elberling et al., 2003) Laporan kedua oleh Elberling dkk. memperluas kelompok studi mereka menjadi 30 peserta dengan Penyakit Graves dan 34 peserta kontrol. Dilaporkan bahwa terjadi penurunan kualitas hidup pada penyakit Graves yang tidak diobati terkait dengan prevalensi gejala depresi dan kecemasan yang lebih besar. Rata-rata ukuran kualitas hidup menjadi normal setelah 1 tahun terapi obat anti-tiroid, namun beberapa pasien terus mengalami penurunan kualitas hidup. (Elberling et al., 2004) Laporan ketiga memperluas studi ini pada penyakit Graves (n = 31) dan kontrol euthyroid (n = 34). Pasien Penyakit Graves memiliki skor yang lebih buruk pada ukuran depresi dan kecemasan yang divalidasi, namun tidak mengalami defisit dalam tes atensi/konsentrasi, memori, kecepatan psikomotorik, fungsi visuospatial, atau fungsi eksekutif. (Vogel et al., 2007).

Dua penelitian terbaru lainnya mengenai hipertiroid *overt* meneliti fungsi otak menggunakan pencitraan fungsional. Studi oleh Zhu dkk. merekrut 16 peserta dengan hipertiroid *overt* dan tidak menemukan perbedaan dalam tes memori kerja yang sensitif dan spesifik atau perubahan apa pun pada *functional magnetic resonance imaging* (fMRI) (Zhu et al., 2022). Sebaliknya, Schreckenberger dkk. melakukan pemindaian tomografi emisi positif (*positive emission tomography* [PET]) pada 12 pasien dengan penyakit Graves yang tidak diobati dibandingkan dengan 20 kontrol eutiroid. Pasien Penyakit

Graves mengalami peningkatan skor kecemasan dan depresi, seperti yang dilaporkan dalam penelitian lain. Pemindaian PET menunjukkan metabolisme glukosa abnormal pada pasien di sistem limbik hemisfer kanan, yang merupakan tempat utama untuk memori jangka panjang. (Schreckenberger et al., 2006).

Dapat disimpulkan bahwa penelitian-penelitian ini menunjukkan adanya metabolisme otak di wilayah otak tertentu yang tidak normal pada keadaan hipertiroid yang tidak diobati, dan wilayah ini berhubungan dengan memori dan fungsi eksekutif. Data klinis mengenai korelasi fungsional terhadap kognisi pasien hipertiroid masih kurang jelas. Temuan yang lebih konsisten adalah temuan gangguan *mood* (peningkatan gejala depresi dan kecemasan).

Sebuah meta analisis oleh Wu dkk. menilai pengaruh antara FT4 dan demensia. Wu dkk. menemukan bahwa antara tingkat FT4 yang lebih tinggi dan peningkatan risiko demensia pada lansia yang tinggal di komunitas dari empat penelitian prospektif dengan kualitas tinggi. Selain itu, FT4 dilaporkan berhubungan dengan atrofi otak hipokampus dan amigdala, yang sangat terkait dengan risiko demensia. (Wu et al., 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Chaker L. et al didapatkan adanya penurunan fungsi kognitif pada 601 pasien hipertiroid selama 8 tahun. (Chaker L. et al, 2016). De Jong et al dalam penelitiannya selama 4 tahun didapatkan adanya peningkatan risiko penurunan fungsi kognitif sebanyak 20% pasien hipertiroid. (De Jong et al, 2009).

## 1.5 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh kadar FT4 terhadap fungsi kognitif berdasarkan MoCA-INA pada pasien hipertiroid?

## 1.6 Hipotesis Penelitian

Terdapat pengaruh kadar FT4 terhadap fungsi kognitif, semakin tinggi kadar FT4 maka semakin rendah fungsi kognitif berdasarkan skor MoCA-INA.

## 1.7 Tujuan Penelitian

### 1.7.1 Tujuan Umum

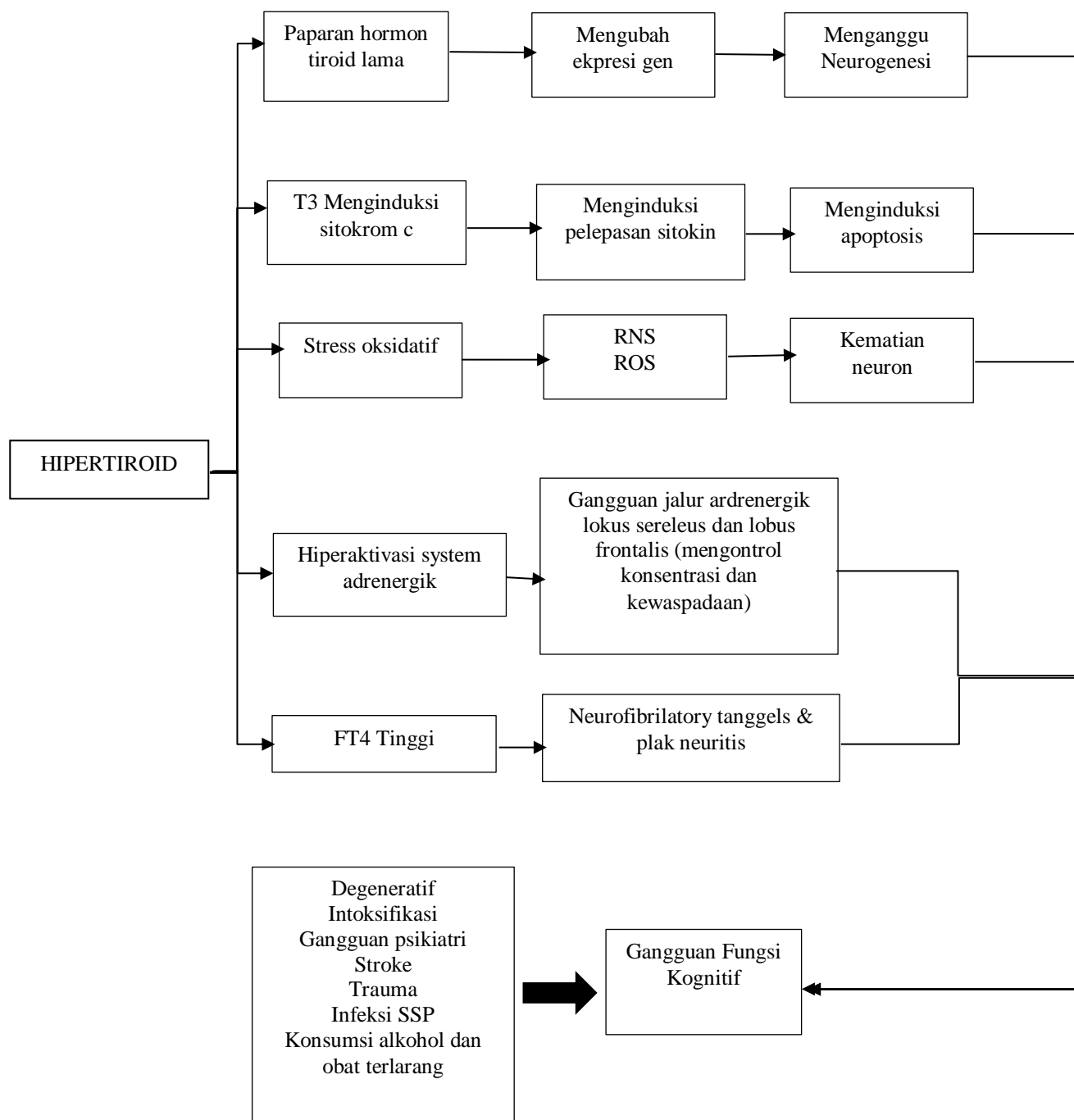
Mengetahui pengaruh kadar FT4 terhadap gangguan fungsi kognitif pada pasien hipertiroid.

### 1.7.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar FT4 pada pasien hipertiroid yang baru terdiagnosa
2. Mengukur kadar FT4 pada pasien hipertiroid setelah mendapatkan terapi selama 3 bulan
3. Menentukan skor Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (MoCA-INA) pada pasien hipertiroid saat awal terdiagnosa dan setelah 3 bulan pengobatan
4. Menganalisa pengaruh antara kadar FT4 dan gangguan fungsi kognitif

## 1.8 Kerangka Teori dan Konsep

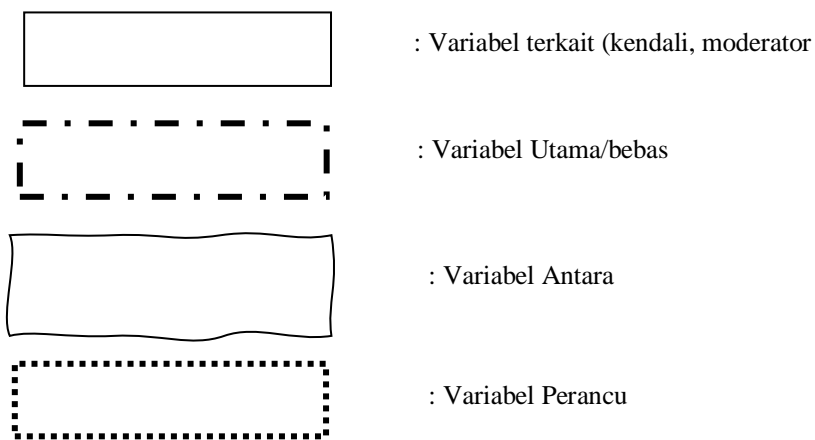
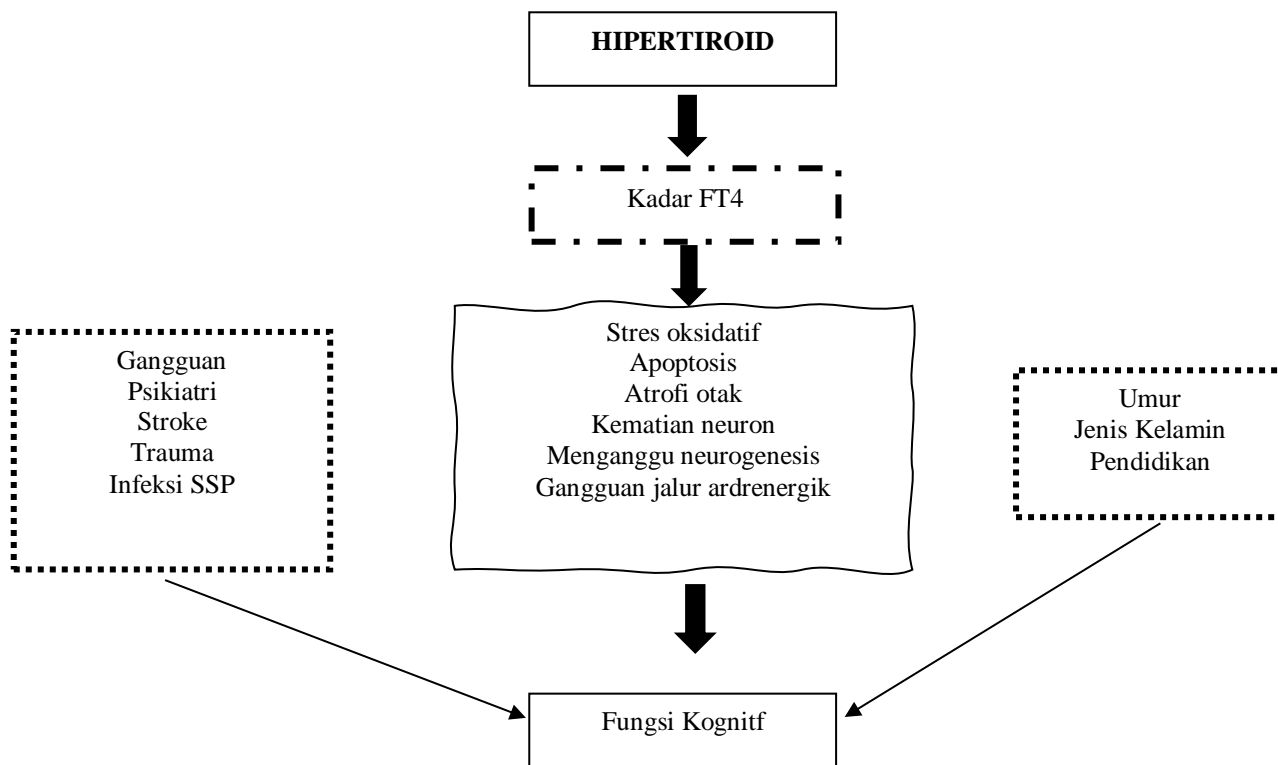
## 1.8.1 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori



1.8.2 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

### 1.9 Manfaat Penelitian

- a. Diharapkan dapat membuka wawasan dan target skrining gangguan kognitif secara dini pada pasien hipertiroid untuk mencegah peruburukan klinis dan penurunan kualitas hidup.
- b. Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait kadar FT4 dan gangguan fungsi kognitif.

## BAB II

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain cohort prospektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar FT4 terhadap kemampuan kognitif pada pasien hipertiroid.

#### 2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Poli Endokrin Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Klinik Dokter Spesialis (Apotek Nurul Izzah) di Jalan Veteran Makassar. Penelitian ini dimulai pada bulan Juli 2024 – Oktober 2024.

#### 2.3 Populasi dan Sampel penelitian

##### 2.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah pasien yang menderita hipertiroid dengan berbagai etiologi.

##### 2.3.2 Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah pasien yang menderita hipertiroid dengan gangguan fungsi kognitif.

#### 2.4 Perkiraan Jumlah Sampel

Sampel diambil dengan metode *purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditentukan. Besar sampel minimal yang diperlukan untuk pengujian dua sisi diperoleh dengan rumus (Lemeshow, 1997) sebagai berikut :

$$n = \left\{ \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{0.5 \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{1.96 + 0.84}{0.5 \ln\left(\frac{1+0.372}{1-0.372}\right)} \right\}^2 + 3$$

$$n = 55$$

#### 2.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

##### 2.5.1 Kriteria Inklusi

1. Penderita hipertiroid berusia 17-40 tahun
2. Penderita hipertiroid dengan tingkat pendidikan minimal SMA

##### 2.5.2 Kriteria Eksklusi

1. Stroke maupun riwayat stroke sebelumnya
2. Demensia Alzheimer atau gangguan degeneratif lainnya
3. Pasien yang terdiagnosis Space Occupying Lesion (SOL) atau tumor intrakranial
4. Trauma kepala atau riwayat trauma kepala
5. Penderita gangguan psikiatri atau ada riwayat gangguan psikiatri
6. Ada riwayat infeksi susunan saraf pusat (SSP)
7. Rutin mengonsumsi alkohol
8. Penggunaan obat-obatan terlarang
9. Riwayat hipertensi sebelumnya
10. Riwayat diabetes mellitus sebelumnya

## 2.6 Definisi Operasional

1. Hipertiroid: Diagnosis hipertiroid ditegakkan berdasarkan nilai kadar TSH dan FT4. Hipertiroid *overt* didefinisikan sebagai kadar TSH kurang dari 0,45 mIU/L dan kadar FT4 diatas rentang nilai referensi. Hipertiroid subklinis didefinisikan sebagai kadar TSH kurang dari 0,45 mIU/L dan kadar FT4 dalam rentang referensi, atau hanya sebagai kadar TSH kurang dari 0,45 mIU/L tanpa pengukuran FT4.
2. FT4: Didapatkan berdasarkan pengambilan sampel darah melalui darah vena yang dianalisa di laboratorium atau dari rekam medik pasien.
3. Fungsi kognitif: Kemampuan seseorang yang meliputi kemampuan orientasi, atensi, memori, bahasa, abstraksi dan fungsi eksekutif yang dapat dinilai dengan pemeriksaan MoCA-Ina.
4. Gangguan kognitif: Gangguan fungsi kognitif mencakup serangkaian defisit dalam proses mental seperti atensi, memori, fungsi eksekutif, dan pemrosesan informasi. Pengukuran variabel ini menggunakan kuesioner MoCA-INA. Hasil diinterpretasikan sebagai terdapat gangguan kognitif apabila skor MoCA-INA <26, dan tidak terdapat gangguan kognitif apabila skor MoCA-INA 26-30.
5. Tingkat Pendidikan: Dinyatakan dalam tingkat pendidikan formal yang pernah diikuti, minimal selama 12 tahun (setaraf SMA).
6. *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia (Moca-Ina): Salah satu tes fungsi kognitif, dengan skor maksimal tes ini adalah 30, dimana nilai 26-30 dikategorikan sebagai normal, sedangkan skor <26 digolongkan mengalami gangguan kognitif. Pada subyek yang memiliki masa pendidikan  $\leq 12$  tahun, ditambahkan 1 poin pada skor total. Nilai maksimal dapat dicapai adalah 30, nilai < 26 dianggap menunjukkan gangguan kognitif.
7. Usia: Ditentukan berdasarkan tanggal lahir yang tercantum di KTP hingga saat pengambilan data penelitian. Data disajikan dengan skala numerik.
8. Stroke: Adanya data yang diperoleh dari anamnesa, pemeriksaan fisik, ditemukan adanya defisit neurologis pada pemeriksaan neurologis dan data dari berkas rekam medis.
9. Pasien dengan Space Occupying Lesion intracranial atau Tumor Intrakranial (SOL): Data yang diperoleh dari anamnesa dan ditemukan adanya defisit neurologis pada pemeriksaan neurologis dan data dari berkas rekam medis pasien.
10. Trauma kepala: Adanya trauma kepala atau riwayat trauma kepala yang dapat diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan hasil data dari rekam medis pasien.
11. Infeksi Sistem Saraf Pusat : Data yang diperoleh dari anamnesis, dan ditemukan adanya defisit neurologi pada pemeriksaan neurologis dan data dari berkas rekam medis.
12. Gangguan Psikiatri: Adanya riwayat gangguan psikiatri dan data yang diperoleh dari berkas rekam medis.
13. Alkohol dan obat-obatan terlarang: Adanya riwayat sering mengkonsumsi alkohol maupun obat-obatan terlarang yang diketahui dari anamnesis dan riwayat rekam medis sebelumnya.
14. Hipertensi : Adanya peningkatan tekanan darah diatas normal yang dibuktikan melalui pengukuran saat pasien datang berobat atau dari konsumsi riwayat obat rutin
15. Diabetes mellitus : Adanya riwayat konsumsi obat anti diabetes diketahui dari anamnesis dan riwayat rekam medis sebelumnya.

## 2.7 Prosedur Penelitian

### 2.7.1 Cara Kerja

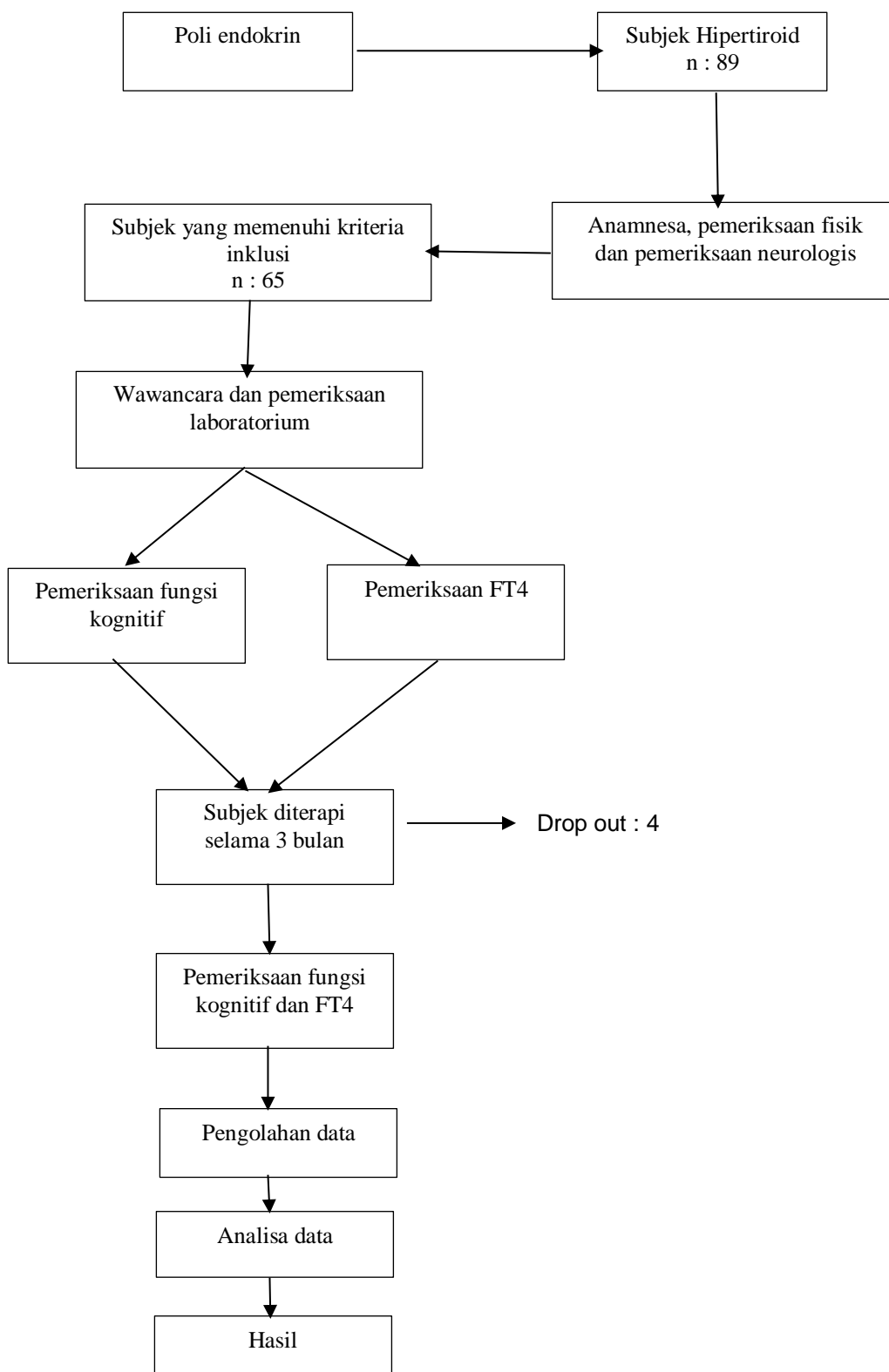
1. Semua pasien hipertiroid yang datang berobat dilakukan pencatatan nama, usia, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan terakhir, kadar FT4 dan skor MOCA-Ina saat baru terdiagnosa dan 3 bulan setelah mendapatkan terapi.
2. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diminta untuk menjadi sampel penelitian dengan menandatangani *informed consent*.
3. Dilakukan pemeriksaan FT4 di laboratorium oleh sejawat penyakit dalam saat pasien baru datang dan 3 bulan setelah mendapatkan terapi.

4. Dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif dengan instrumen MoCA-INA meliputi domain visuospasial/eksekutif, penamaan, memori, atensi, bahasa, abstraksi, dan orientasi saat baru terdiagnosa dan 3 bulan setelah mendapatkan terapi. Hasil diinterpretasikan sesuai skor yang diperoleh.
5. Dilakukan analisis dan pengolahan data yang diperoleh dengan dengan piranti lunak SPSS 25.0.

#### 2.7.2 Alat dan Bahan

1. Formulir informasi untuk subjek penelitian dan formulir *informed consent* untuk mengikuti penelitian.
2. Alat pemeriksaan neurologis, yaitu palu refleks dan oftalmoskop.
3. Pemeriksaan kadar FT4 di laboratorium melalui sampel darah vena
4. Lembar instrumen MoCA-INA.

## 2.8 Àlur Penelitian



Gambar 3. Alur penelitian

## 2.9 Parameter Pengamatan

Data yang diperoleh akan diolah dan dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data.

Untuk mengetahui hubungan antar variabel dengan skala numerik, apabila distribusi data normal, akan dilakukan uji korelasi Pearson sedangkan apabila distribusi data tidak normal, akan dilakukan uji korelasi Spearman.

Untuk perbandingan pengukuran berulang sebanyak dua kali pengukuran dengan skala pengukuran numerik, jika terdistribusi normal menggunakan uji t berpasangan dan jika data tidak terdistribusi normal menggunakan wilcoxon.

Jika pengukuran berulang dengan menggunakan binomial, menggunakan uji Mc Nemar. Normalitas data diuji menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov karena sampel penelitian  $> 50$ .

## 2.9 Etik Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi persetujuan etik dari komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor 616/UN4.6.4.5.31/PP36/2024. Dalam pelaksanaan penelitian ini, semua subjek penelitian diberi penjelasan tentang maksud, tujuan dan kegunaan penelitian termasuk risiko yang dapat terjadi. Setelah mendapat penjelasan, subjek menandatangani surat persetujuan peserta penelitian dan setiap tindakan dilakukan atas seijin, serta sepengetahuan subjek melalui lembar informed consent.