



**CIRI – CIRI KARAKTERISTIK PENDERITA NODUL TIROID
DI POLIKLINIK ENDOKRIN DAN POLIKLINIK BEDAH
RSUP DR. KARIADI SEMARANG**

*Characteristics of Thyroid Nodules Patients in Endocrine and
Surgical Polyclinic dr. Kariadi Hospital Semarang*

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar sarjana strata-1 kedokteran umum**

**NUGROHO TRIHADI
22010110120107**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2014**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**CIRI – CIRI KARAKTERISTIK PENDERITA NODUL TIROID
DI POLIKLINIK ENDOKRIN DAN POLIKLINIK BEDAH
RSUP DR. KARIADI SEMARANG**

Disusun oleh:
NUGROHO TRIHADI
22010110120107

Telah disetujui
Semarang, 23 Juli 2014

Pembimbing



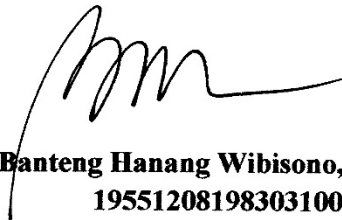
Dr. dr. Tjokorda Gde Dalem Pemayun, Sp. PD – KEMD
195811191989031002

Ketua Penguji



dr. Muchlis A U Sofro, Sp. PD - KPTI
196303191989011004

Penguji



dr. Banteng Hanang Wibisono, Sp.PD - KP
195512081983031001

CIRI – CIRI KARAKTERISTIK PENDERITA NODUL TIROID DI POLIKLINIK ENDOKRIN DAN POLIKLINIK BEDAH RSUP DR. KARIADI SEMARANG

Nugroho Trihadi¹, Tjokorda Gde Dalem Pelayun²

ABSTRAK

Latar Belakang Nodul tiroid merupakan jenis neoplasma yang paling sering ditemukan di klinik. Prevalensi nodul berkisar antara 5 – 50% dan meningkat sesuai pertambahan usia.

Tujuan Mengetahui ciri - ciri karakteristik penderita nodul tiroid

Metode Penelitian deskriptif menggunakan data sekunder dari catatan medik pasien nodul tiroid di Poliklinik Endokrin dan Poliklinik Bedah RSUP dr. Kariadi Semarang periode 2013.

Hasil Ciri – ciri karakteristik penderita nodul tiroid : perempuan (91, 8%), usia 36 – 40 tahun (15%), riwayat keluarga (7,2%), domisili Semarang (36,1%). Nodul multipel (53,6%), lokasi bilateral (55,7%), dan ukuran $\leq 4,9$ cm (61,0%). Pembesaran kelenjar limfe leher 25,8% dan suara serak (3,1%) kasus.

Kesimpulan Perempuan memiliki peluang lebih besar terkena nodul tiroid. Nodul soliter, pembesaran kelenjar limfe leher, atau suara serak perlu curiga keganasan. Penelitian tidak menemukan riwayat paparan radiasi dan obat amiodaron dalam terjangkitnya nodul tiroid.

Kata kunci : karakteristik, nodul tiroid

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 Kedokteran Umum FK Undip

²Staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip, Jl. Dr.Sutomo No 18 Semarang

Characteristics of Thyroid Nodules Patients in Endocrine and Surgical Policlinic dr. Kariadi Hospital Semarang

Nugroho Trihadi¹, Tjokorda Gde Dalem Pemayun²

ABSTRACT

Background *Thyroid nodules are the most common type of neoplasm was found in clinic. The prevalence of thyroid nodules are 5 – 50% and increased along with aging.*

Aim *To determine the characteristics of patients with thyroid nodules.*

Methods *Descriptive study using secondary data from the medical records of thyroid nodules patients in Poliklinik Endokrin and Poliklinik Bedah RSUP dr. Kariadi Semarang in 2013 periode.*

Results *Characteristics of thyroid nodules patients : women was 55,6%, aged 36 – 40 years was 15%, family history was 7,2 %, mostly residence in Semarang. Multiple nodules was 53,6%, billateral was 55,7%, size \leq 4,9 cm was 61,0%. enlarged lymph nodes of the neck was 25,8% and hoarseness was 3,1%.*

Conclusion *Women have a higher chance of developing thyroid nodules. Solitary nodules, enlarged lymph nodes of the neck, or hoarseness need to be suspicious of malignancy. The study did not find a history of radiation exposure and amiodarone drug in the outbreak of thyroid nodules.*

Key Words : *characteristic, thyroid nodule.*

¹*Undergraduate student of Faculty of Medicine Diponegoro University*

²*Department of Internal Medicine Faculty of Medicine Diponegoro University*

PENDAHULUAN

Nodul tiroid merupakan neoplasia endokrin yang paling sering ditemukan di klinik. Prevalensi nodul berkisar antara 5 – 50% bergantung pada populasi tertentu dan sensitivitas dari teknik deteksi, prevalensi nodul tiroid meningkat sesuai dengan umur, keterpaparan terhadap radiasi pengion dan defisiensi yodium. Di Amerika Serikat prevalensi nodul tiroid soliter sekitar 4 – 7 % dari penduduk dewasa, 3 – 4 kali lebih sering pada wanita dibandingkan pria.¹

Berdasarkan Whickam Survey, nodul tiroid diperkirakan terdapat pada 5,3 % populasi perempuan dan 0,8 % pada populasi laki- laki.² Dari sebuah penelitian yang dilakukan pada populasi militer Jepang dari tahun 1990 – 2012 menemukan terdapat peningkatan prevalensi signifikan angka kejadian nodul tiroid pada laki-laki usia muda apabila dibandingkan dengan usia setengah baya, akan tetapi tidak berlaku sebaliknya.³

Suatu nodul tiroid pada beberapa kasus dapat bertransformasi menjadi keganasan walaupun angka kekerapannya relatif rendah yaitu sekitar 5 – 10 %.^{1,4} Pada suatu kasus yang terjadi di negara Cina secara umum nodul ditemukan pada usia 21-60 tahun dengan angka prevalensi keganasan yang tinggi yaitu sekitar 18,46%, sedangkan di Shanghai terjadi peningkatan insidensi angka keganasan dari 1 menjadi 3,7 per 1.000.000 kasus pada laki – laki dan pada wanita terjadi lebih tinggi lagi yaitu dari 2,8 menjadi 10,5 per 1.000.000.^{5,6}

Paparan radiasi pengion menjadi faktor pemicu tumbuhnya nodul tiroid dan juga menjadi faktor resiko berubahnya nodul tiroid menjadi suatu keganasan.^{2,7} Pada kejadian ledakan bom atom Hiroshima dan Nagasaki ditemukan nodul tiroid sebesar 12,3 % pada laki – laki dan 24,8 % pada perempuan, sedangkan tumor ganas teridentifikasi sebanyak 2,1 % dan tumor jinak sebanyak 5,1 %.⁸

Prevalensi goiter di Asia Tenggara sebesar 13,0% tahun 1993 menjadi 12,0% tahun 1997 dan 15,4% tahun 2004.⁹ Di Indonesia angka TGR (*Total Goiter Rate*) diukur pada anak usia 6 – 12 tahun yang berhubungan dengan masalah GAKI (Gangguan Akibat Kekurangan Iodium). TGR pada anak sekolah dasar menunjukkan adanya peningkatan dari tahun 1998 ke tahun 2003, yaitu dari 9,8 % menjadi 11,1 %.¹⁰

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan rancangan *Cross Sectional*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei sampai Juli 2014 di Bagian Rekam Medik RSUP dr. Kariadi dengan mengambil subjek penelitian catatan medik dari poliklinik endokrin dan bedah RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2013. Sampel dipilih dengan cara *consecutive sampling*.

Penelitian ini menggunakan 97 sampel yang dikutip dari catatan medik. Penentuan besar sampel ditentukan sesuai rumus besar sampel penelitian deskriptif yang diambil sampai jumlah sampel terpenuhi. Populasi target dalam penelitian adalah semua penderita nodul tiroid dengan populasi terjangkau penderita nodul tiroid yang dirawat di poliklinik endokrin dan poliklinik bedah RSUP dr. Kariadi Semarang periode 2013. Data yang digunakan dalam penelitian ini diambil dengan cara mengutip catatan medik sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi penelitian meliputi pasien penderita nodul tiroid dan dirawat di RS dr. Kariadi dengan kriteria eksklusi pasien dengan catatan medik tidak lengkap. Variabel dalam penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, tempat tinggal, riwayat keluarga, riwayat radiasi, riwayat obat iodium, jenis nodul, lokasi, ukuran, pembesaran kelenjar limfe, perubahan pita suara.

Dilakukan penelusuran nomor catatan medik untuk mencari data pasien yang terdiagnosis nodul tiroid berdasarkan kriteria *International Classification of Diseases 10* (ICD 10) tentang penyakit kelenjar tiroid. Catatan medik yang terkumpul dilakukan pengecekan kelengkapan data sesuai variabel penelitian. Catatan medik yang sesuai kriteria dan lengkap kemudian diambil data sesuai kebutuhan dan dilakukan *data entry* ke dalam komputer. Data disusun berdasarkan distribusi frekuensi variabel penelitian yang kemudian disajikan dalam bentuk grafik.

HASIL

Pengumpulan data dilakukan selama 2 bulan dari bulan Mei sampai Juni 2014. Data yang digunakan dalam penelitian berupa data sekunder dari catatan medik pasien dengan gangguan pembesaran kelenjar tiroid RSUP dr. Kariadi Semarang. Sampel yang dipilih adalah pasien di poliklinik endokrin dan poliklinik bedah RSUP dr. Kariadi yang memiliki gangguan berupa nodul tiroid dan memenuhi kriteria inklusi tetapi tidak memenuhi kriteria eksklusi. Dilakukan penelusuran catatan medik melalui kode penyakit berdasarkan *International Classification of Diseases-10 (ICD-10)* dengan kode E04 tentang penyakit tiroid dari bulan Januari sampai Desember 2013. Jumlah sampel yang digunakan sesuai besar sampel minimal untuk penelitian deskriptif yaitu sebanyak 97 sampel. Pemilihan sampel dilakukan menggunakan metode *consecutive sampling* dimana semua subyek yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan sebagai subyek penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi.

Pada penelitian ini didapatkan sebaran distribusi penderita nodul tiroid dengan jenis kelamin perempuan memiliki frekuensi tertinggi pada rentang usia 36 - 40 tahun, sedangkan jenis kelamin laki – laki frekuensi tertinggi terdapat pada usia 46 – 50 tahun. Jumlah kasus meningkat sesuai dengan pertambahan usia tanpa memandang jenis kelamin akan tetapi mengalami penurunan kembali pada usia 51 tahun. Proporsi pasien nodul tiroid lebih banyak pada perempuan yaitu sebesar 89 kasus (91,8%) daripada laki – laki yang hanya 8 kasus (8,2%).

Pasien nodul tiroid yang menjalani rawat jalan di poliklinik endokrin dan bedah RSUP dr. Kariadi Semarang berasal dari berbagai kota di Indonesia. Proporsi tertinggi berdomisili di daerah Semarang 35 kasus (36,1%) bila dibandingkan dengan kota lain, akan tetapi jumlah pasien yang berasal dari Semarang lebih sedikit apabila dibandingkan dengan pasien luar Semarang secara keseluruhan dengan perbandingan 1 : 1,8. Pasien daerah yang berasal dari luar kota Semarang secara total berjumlah 62 kasus (63,9%).

Pasien dengan gangguan nodul tiroid memiliki proporsi keturunan yang sedikit. Hal tersebut sesuai data yang disajikan pada tabel grafik di bawah yaitu penderita nodul tiroid yang memiliki riwayat keluarga positif terkena nodul sebesar 7 kasus (7,2%) dibandingkan penderita yang tidak memiliki riwayat keluarga sebesar 90 kasus (92,8%). Penelitian ini tidak menemukan adanya faktor riwayat paparan radiasi dalam terjangkitnya penyakit nodul tiroid. Kasus nodul tiroid di RSUP dr. Kariadi Semarang periode 2013 tidak ditemukan adanya faktor riwayat penggunaan obat amiodaron.

Kasus nodul tiroid memiliki karakteristik lokasi unilateral dan bilateral dengan komposisi 54 kasus (55,7%) dan 43 kasus (44,3%). Lokasi unilateral selanjutnya dapat dibagi dengan komposisi yang sama banyak untuk lokasi di kanan dan lokasi di kiri dengan jumlah kasus masing – masing 27 kasus (27,8%). Ukuran rata – rata nodul tiroid yang ditemukan dibagi dalam 0 – 4,9 cm, 5 – 10 cm dan > 10 cm. Frekuensi tertinggi didapatkan pada ukuran 0 – 4,9 cm dengan besar 60 penderita (61,9%) kemudian berturut – turut ukuran 5 – 10 cm 31 penderita (32%) dan > 10 cm 6 penderita (6,2%). Pembesaran kelenjar limfe regional hanya ditemukan sebanyak 25 kasus (25,8%) dari total kasus sebanyak 97. Perubahan pita suara berupa suara serak dalam penelitian ini ditemukan pada 3 kasus (3,1%) dari total kasus sebanyak 97.

PEMBAHASAN

Kasus nodul tiroid yang terjadi pada perempuan terbanyak terdapat di rentang usia 36 - 40 tahun, dan usia 46 – 50 tahun pada laki - laki. Data tersebut menunjukkan bahwa nodul tiroid khas terjadi pada dekade ketiga sampai dekade kelima tanpa memandang jenis kelamin. Angka kejadian nodul tiroid meningkat sebanding dengan pertambahan usia akan tetapi cenderung mengalami penurunan kembali di atas usia 50 tahun. Usia termuda pada penelitian menunjukkan 14 tahun dan tertua 73 tahun. Studi kasus yang dilakukan sebelumnya di RSUP dr. Kariadi

menunjukkan nodul tiroid lebih banyak terjadi pada individu dewasa apabila dibandingkan dengan anak – anak dan lanjut usia.¹¹

Penelitian yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan menjumpai angka kejadian nodul tiroid pada rentang usia 31 – 60 tahun sebanyak 32 kasus (62,7%). Pada penelitian tersebut juga menggambarkan bahwa kasus nodul tiroid terbanyak pada individu dewasa dan jarang terjadi pada anak – anak dan lanjut usia. Usia termuda 12 tahun dan usia tertua 70 tahun.¹²

Kasus nodul tiroid rata – rata terjadi pada kisaran usia dewasa muda dan dewasa tua, akan tetapi sangat jarang terjadi pada usia anak – anak dan lanjut usia. Data tersebut didukung dalam penelitian yang dilakukan di kasus yang terjadi di negara Cina dimana secara umum nodul tiroid ditemukan pada dekade kedua sampe dekade ke enam.^{5,6} Kasus nodul tiroid yang terjadi pada anak – anak dan lanjut usia merupakan suatu kasus yang patut dicurigai sebagai suatu keganasan kelenjar tiroid.¹

Penderita nodul tiroid lebih besar pada perempuan yaitu sebesar 89 kasus (91,8%) daripada laki – laki yang hanya 8 kasus (8,2%) dengan perbandingan 11:1. Di Amerika Serikat prevalensi nodul tiroid soliter sekitar 4 – 7 % dari penduduk dewasa, 3 – 4 kali lebih sering pada wanita dibandingkan pria. Dalam sebuah survey epidemiologi terdahulu sudah disebutkan bahwa prevalensi nodul tiroid empat kali lebih besar terjadi pada perempuan dibandingkan pada laki– laki.^{1,4}

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Syahfreadi menunjukkan kasus nodul tiroid yang terjadi pada perempuan sebanyak 46 kasus (90,2%) dan laki – laki sebanyak 5 kasus (9,8%).¹²

Pada penelitian ini terdapat persamaan dengan penelitian terdahulu dengan adanya angka kejadian nodul tiroid yang terjadi pada perempuan lebih banyak apabila dibandingkan dengan kejadian pada laki – laki. Kasus nodul yang lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki – laki diindikasikan bahwa di dalam kelenjar tiroid terdapat reseptor estrogen, sedangkan estrogen seperti yang diketahui memiliki sifat karsinogenesis yaitu sifat yang merangsang timbulnya pertumbuhan sel yang berlebihan atau yang sering disebut sebagai keganasan. Secara alami hormon estrogen terdapat banyak pada perempuan dibandingkan pada

laki – laki dikarenakan laki – laki hanya mendapatkan estrogen dalam jumlah terbatas yaitu berasal dari konversi testosteron menjadi estrogen. Hal inilah yang sepertinya menyebabkan akan adanya keterkaitan jenis kelamin dengan kejadian nodul, akan tetapi para ahli belum sepakat dengan teori tersebut mengingat studi yang masih terbatas sehingga tidak ada bukti kuat keterkaitan antara keduanya.¹

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien nodul tiroid yang menjalani rawat jalan di poliklinik endokrin dan bedah RSUP dr. Kariadi Semarang berasal dari berbagai kota di Indonesia. Angka kejadian tertinggi berasal dari daerah Semarang (36,1%) bila dibandingkan dengan kota lain, akan tetapi jumlah pasien yang berasal dari Semarang menjadi lebih sedikit apabila dibandingkan dengan pasien yang berasal dari luar Semarang secara keseluruhan (63,9%). Di luar Semarang kasus ditemukan dominan berasal dari kota di pulau Jawa yang merupakan kasus – kasus rujukan dari rumah sakit di daerah mengingat RSUP dr. Kariadi merupakan rumah sakit rujukan di Jawa Tengah. Terdapat dua kasus yang teridentifikasi berasal dari pulau Jawa yaitu berasal dari Lampung Barat dan Ketapang yang masing – masing menyumbang angka 1 kejadian.

Kota – kota yang memiliki kasus nodul tiroid merupakan kawasan pesisir yang dekat dengan laut. Kawasan laut sebenarnya merupakan daerah dengan kandungan yodium alam tinggi yang berasal dari makanan laut, akan tetapi kita tidak bisa menampik fakta bahwa air tanah juga merupakan sumber yodium alam. Umumnya daerah endemik pesisir adalah kawasan pantai yang mengalami abrasi atau pengikisan tanah akibat air laut. Abrasi pada tanah selanjutnya menyebabkan rendahnya kandungan yodium air tanah yang pada akhirnya daerah tersebut menjadi daerah gondok endemik.¹³

Faktor keturunan menyumbang angka yang sedikit pada kejadian nodul tiroid yang hanya sebesar 7,2%. Kejadian nodul tiroid dan keturunan menunjukkan jumlah yang tidak terlalu besar berdasarkan penelitian ini. Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Marek Niedziella juga menyebutkan hal yang serupa dan mengemukakan bahwa perbandingan angka keganasan yang berasal dari kasus herediter dengan sporadik yaitu 1 : 4.¹⁴

Dari data yang dikutip dari catatan medik penderita nodul tiroid tidak didapatkan data yang menjelaskan riwayat radiasi dan penggunaan obat amiodaron sebelum penderita terdiagnosis nodul tiroid. Hal tersebut menyebabkan peneliti tidak bisa menyimpulkan adanya riwayat radiasi dan penggunaan obat amiodaron dalam kejadian nodul tiroid.

Gambaran klinik nodul tiroid berdasarkan morfologinya dibagi menjadi nodul multipel dan soliter. Gambaran klinik berupa nodul multipel diindikasikan sebagai nodul ganas sedangkan 20% kasus nodul soliter merupakan nodul ganas.¹ Nodul multipel ditemukan lebih banyak yaitu sebesar 52 kasus dan nodul soliter dengan angka kejadian 45 kasus. Hal ini berbeda dengan studi sebelumnya yang dilakukan oleh Yohanes Dona pada tahun 2012 yang menunjukkan distribusi nodul soliter justru lebih banyak yaitu sebesar 23 kasus apabila dibandingkan dengan nodul multipel yang menyumbang 17 kasus dari total kasus sebanyak 40.¹¹

Perbedaan tersebut terjadi dikarenakan metode penelitian dan sampel yang diambil terdapat perbedaan. Pada penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan mengambil sampel penelitian yang berasal dari catatan medik pasien yang terdiagnosis nodul tiroid dari kondisi klinik. Penelitian terdahulu merupakan penelitian dengan rancangan observasional analitik dan pengambilan sampel penelitian berasal dari catatan medik pasien yang terdiagnosis karsinoma tiroid dengan biopsi patologi anatomi.

Hasil pemeriksaan klinik berupa ukuran nodul tiroid yang ditemukan paling banyak terdapat di rentang 0 – 4,9 cm dengan besar 60 penderita (61,9%), sedangkan pada kasus lain ditemukan rerata ukuran di atas 5 cm. Ukuran nodul tiroid secara klinis sebanding dengan progresivitas akan terjadinya keganasan dimana nodul dengan ukuran lebih dari 4 cm menjadi pertimbangan dalam menentukan keganasan.¹ Penelitian sebelumnya menggambarkan ukuran di atas 4 cm 63,8% di antaranya merupakan suatu keganasan, sedangkan ukuran < 4 cm menunjukkan bukan suatu nodul ganas.¹¹

Distribusi pembesaran kelenjar limfe regional ditemukan sebanyak 25 kasus (25,8%) dari total kasus sebanyak 97. Adanya pembesaran kelenjar limfe regional

mengindikasikan bahwa nodul tersebut sudah berubah menjadi suatu keganasan. Pembesaran tersebut berasal dari sel ganas kelenjar tiroid yang memberikan anak sebar ke kelenjar sekitar dalam hal ini adalah kelenjar limfe atau kelenjar getah bening. Hal tersebut sesuai dengan sebuah penelitian yang menunjukkan terdapat peningkatan angka pembesaran limfe pada kasus nodul ganas daripada nodul yang tidak mengalami keganasan.¹¹

Terjadinya suara serak pada kejadian nodul tiroid menjadi pertanda telah terjadi perubahan atau paralisis pada pita suara. Perubahan pita suara hanya menyumbang angka yang relatif sedikit (3,1%) pada kasus nodul tiroid. Suara serak menjadi salah satu indikasi keganasan kelenjar tiroid. Data pada penelitian yang dilakukan oleh Yohanes Dona tahun 2012 menunjukkan bahwa suara serak merupakan indikasi keganasan nodul tiroid. Hal tersebut dikarenakan keganasan yang terjadi di kelenjar tiroid banyak ditemukan gejala klinik suara serak.¹¹

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Perempuan memiliki peluang lebih besar terkena nodul tiroid dengan usia 36 – 40 tahun. Nodul multipel lebih banyak dari soliter, pembesaran kelenjar limfe dan suara serak curiga keganasan. Penelitian tidak menemukan riwayat paparan radiasi dan obat amiodaron dalam terjangkitnya nodul tiroid.

Saran

1. Dalam pengisian catatan medik dibuat selengkap mungkin tentang kondisi pasien mulai dari keadaan umum, karakteristik penyakit, sampai tatalaksana untuk mempermudah pengambilan data di kemudian hari apabila diperlukan.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dari karakteristik nodul tiroid di RSUP dr. Kariadi Semarang untuk memperbanyak data tentang kasus nodul tiroid.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Tjokorda Gde Dalem Pelayun, Sp.PD-KEMD sebagai pembimbing yang telah banyak banyak meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya untuk membimbing dalam penyusunan penelitian ini. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada dr. Muchlis A U Sofro, Sp.PD-KPTI selaku ketua penguji dan dr. Banteng Hanang Wibisono, Sp.PD-KP selaku penguji, serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Masjhur JS. Nodul Tiroid. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, K MS, Setiati S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 3. 4 ed. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2007:1953-58.
2. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;22(6):901-11.
3. Kikuchi S, Takeshita T, Shibata H, Hase K, Clark OH. New evidence about thyroid cancer prevalence: prevalence of thyroid cancer in younger and middle-aged Japanese population. *Endocrine Journal*. 2013;60(4):501-6.
4. Subekti I. Karsinoma Tiroid In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, K MS, Setiati S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3. 4 ed. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2007:1959-63.
5. Chen G, Zhu XQ, Zou X, Yao J, Liang JX, Huang HB, et al. Retrospective Analysis of Thyroid Nodules by Clinical and Pathological Characteristics, and Ultrasonographically Detected Calcification Correlated to Thyroid Carcinoma in South China. *European Surgical Research*. 2009;42(3):137-42.
6. Xiang J, Wu Y, Li DS, Shen Q, Wang ZY, Sun TQ, et al. New clinical features of thyroid cancer in eastern China. *Journal of Visceral Surgery*. 2010;147(1):e54-e7.

7. McIver B. Evaluation of the thyroid nodule. *Oral Oncology*. 2013;49(7):645-53.
8. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA*. 2006;295(9):1011-22.
9. Kotwal A, Priya R, Qadeer I. Goiter and Other Iodine Deficiency Disorders: A Systematic Review of Epidemiological Studies to Deconstruct the Complex Web. *Archives of Medical Research*. 2007;38(1):1-14.
10. Aeny N, Kartini A, Kartasurya MI. The Relationship Between Iodine of Iodized Salt and Water With Goiter of School Children in Kersana, The District of Brebes. *Jurnal Gangguan Akibat Kekurangan Iodium*. 2011.
11. Utama, Y. D. Nilai Diagnostik Karakteristik Klinis Dibandingkan Dengan Biopsi Patologi Anatomi Dalam Mendiagnosis Karsinoma Tiroid. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2012.
12. Syahfreadi. Ketepatan Pemeriksaan Klinis, Sitologi Aspirasi Jarum Halus dan Potong Beku pada Nodul Tunggal Tiroid. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2008.
13. Djokomoeljanto R. Gangguan Akibat Kurang Iodium In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, K MS, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3*. 4 ed. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2007:1944-48.
14. Niedziela M. Thyroid nodules. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.

15. Lee ES, Kim J-h, Na DG, Paeng JC, Min HS, Choi SH, et al. Hyperfunction Thyroid Nodules: Their Risk for Becoming or Being Associated with Thyroid Cancers. Korean J Radiol. 2013;14(4):643-52.