

TINJAUAN PUSTAKA : ADENOMA TIROID, DEFINISI HINGGA PROGNOSIS

Putra Ragad^{1*}, Muhammad Awallul Rizky Aritiah², Muhammad Hilman Rizaldi³, Andi Muhammad Al Fatih Haq⁴, Lazuardy Arsy⁵, Alifia Amanda Larasati⁶, Fairuz Karlina⁷, Ni Wayan Devian Aishwarya⁸, Alya Syafa Kamila⁹, Ni Putu Ayu Nindya Dewi Cahya Putri¹⁰

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}

*Corresponding Author : ragadputra277@gmail.com

ABSTRAK

Kelenjar tiroid merupakan kelenjar endokrin terbesar di dalam tubuh manusia yang dapat mengalami kelainan seperti lesi. Lesi diperkirakan 4-7% yang menderita. Lesi pada tiroid kebanyakan bersifat non kanker salah satunya adalah adenoma tiroid. Adenoma tiroid dapat disebabkan oleh banyak faktor seperti faktor lingkungan, mutasi genetik, defisiensi yodium, pemakaian radiologi yang berlebihan, pemeriksaan pada adenoma dapat dilakukan dengan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Metode penelitian ini menggunakan metode pendekatan naratif yang membahas mengenai artikel yang didapat atau review artikel dengan mengumpulkan data dari basis data online seperti Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Frontiers dan MDPI yang sumber literatur didapatkan dari rentang waktu 2011-2024. Kajian ini dilakukan secara menyeluruh mulai dari definisi, etiologi, faktor risiko, epidemiologi, patofisiologi, manifestasi klinis, diagnosis, tatalaksana, komplikasi dan prognosis dari penyakit adenoma tiroid. Berdasarkan hasil literatur yang didapatkan adenoma tiroid merupakan penyakit yang keberadaan tidak kita sadari dan biasanya terdiagnosis ketika melakukan pemeriksaan lain. Meskipun prognosis pada adenoma tiroid cenderung baik namun Anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium secara menyeluruh penting dalam mendiagnosis adenoma tiroid agar tidak terjadi komplikasi yang mengarah kepada keganasan. Kesimpulan dari tinjauan pustaka ini adalah pengetahuan terkait adenoma tiroid seperti etiologi, faktor risiko, diagnosis dan penatalaksanaannya sangat penting dalam mendeteksi sekaligus dapat mengobati adenoma tiroid serta dapat mencegah komplikasi yang muncul.

Kata kunci : adenoma tiroid, diagnosis, faktor risiko, tatalaksana

ABSTRACT

The thyroid gland is the largest endocrine gland in the human body and can be affected by various disorders, including lesions. It is estimated that 4–7% of people may develop thyroid lesions. Most thyroid lesions are non-cancerous, one of which is thyroid adenoma. Thyroid adenoma can be caused by various factors such as environmental influences, genetic mutations, iodine deficiency, excessive exposure to radiation, and others. Examination of adenomas can be carried out through physical assessment and laboratory tests. This study uses a narrative review approach that discusses articles obtained from online databases such as Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Frontiers and MDPI, with sources ranging from 2011 to 2024. The review is conducted comprehensively, covering the definition, etiology, risk factors, epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, management, complications, and prognosis of thyroid adenoma. Based on the literature reviewed, thyroid adenoma is a condition that often goes unnoticed and is usually diagnosed incidentally during other examinations. Although the prognosis of thyroid adenoma is generally favorable, thorough history-taking, physical examination, and laboratory testing are essential for proper diagnosis to prevent complications that may lead to malignancy. The conclusion of this literature review is that knowledge regarding thyroid adenoma such as its etiology, risk factors, diagnosis, and management is crucial for early detection and effective treatment, as well as for preventing potential complications.

Keywords : diagnosis, risk factor, thyroid adenoma, treatment

PENDAHULUAN

Kelenjar tiroid adalah kelenjar endokrin terbesar dalam tubuh manusia yang terdiri dari dua lobus yang saling terhubung, dengan berat 20 hingga 30 gram pada orang dewasa. Lesi pada kelenjar tiroid banyak ditemukan dengan prevalensi 4% hingga 7%. Pada sebuah penelitian *cross sectional* (potong lintang) sebagian besar penderita adenoma tiroid atau nodul tiroid adalah perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 4:1. Prevalensi ini meningkat pada perempuan yang memasuki usia premenopause. Selain itu, pada sebuah studi di Framingham didapatkan peserta yang berusia >60 tahun didapatkan secara klinis perempuan lebih cenderung terkena daripada laki-laki dengan perbandingan 6,4%:1,5%. Sebagian besar tidak bergejala dan sekresi hormon tiroid tetap normal. Sebagian besar lesi tiroid bersifat non-kanker. Lesi jinak meliputi kista sederhana atau hemoragik, nodul koloid, dan adenoma tiroid. Adenoma tiroid merupakan lesi abnormal pada jaringan tiroid yang dapat berupa lesi tunggal atau multipel, kistik, padat, atau campuran, dan mungkin berhubungan dengan manifestasi klinis penyakit tiroid, jenis adenoma tiroid yang paling banyak adalah jenis adenoma folikular adenoma yang terdapat 33-75% pada lesi tiroid (Gerus et al., 2020; Rong et al., 2023; Vanderpump, 2011).

Adenoma tiroid belum sepenuhnya dipahami penyebabnya namun dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti defisiensi yodium, mutasi genetik, pemakaian radiologi yang berlebihan dan faktor lingkungan (Nguyen et al., 2023; Rong et al., 2023; Simsir et al., 2020). Nodul tiroid atau adenoma tiroid biasanya ditemukan pada saat melakukan palpasi sekitar 2-6%, pada pemeriksaan menggunakan ultrasound sekitar 19-35% dan pada saat pemeriksaan autopsi sebanyak 8-65% (Tamhane & Gharib, 2016). Pada penelitian lain menyatakan bahwa prevalensi nodul tiroid yang didapatkan dari pemeriksaan fisik dan modalitas yaitu berkisar 67% dengan palpasi, pemeriksaan USG dan autopsi yang mana kebanyakan nodul tiroid adalah jinak. Sebagian besar adenoma tiroid tidak bergejala dan biasanya seperti data yang didapatkan sebelumnya adenoma tiroid lebih banyak terdiagnosis dari pemeriksaan ultrasonografi (Uppal et al., 2023; Xie et al., 2016). Diagnosis adenoma tiroid dapat dilakukan pada pemeriksaan fisik seperti melakukan palpasi pada daerah tiroid selanjutnya dilakukan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan TSH, pemeriksaan ultrasonografi dan pemeriksaan biopsi (Mariani et al., 2021; McHenry & Phitayakorn, 2011; Xie et al., 2016).

Tatalaksana pada nodul atau adenoma tiroid adalah dengan melakukan operasi. Operasi dilakukan dengan memperhatikan kriteria hasil biopsi yaitu kriteria Bethesda (Kant et al., 2020). Berdasarkan penjelasan diatas peneliti tertarik untuk meneliti mengenai topik ini dikarenakan pada adenoma tiroid sering sekali gejala atau manifestasi klinis dari adenoma tiroid tidak muncul. Adenoma tiroid ini lebih banyak terdiagnosis dari pemeriksaan fisik. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui lebih mendalam terkait dengan adenoma tiroid mulai dari definisi hingga prognosis dari adenoma tiroid agar lebih mengetahui dan paham terkait dengan adenoma tiroid.

Artikel penelitian ini merupakan artikel yang berjenis tinjauan pustaka naratif. Artikel ini akan menjelaskan mengenai adenoma tiroid mulai dari definisi, etiologi, patofisiologi, manifestasi klinis, diagnosis, tatalaksana, komplikasi dan prognosis. Artikel ini menggunakan sumber-sumber dari literatur yang didapatkan dari Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Frontiers dan MDPI yang akan dijelaskan melalui metode penelitian dibawah.

METODE

Dalam penelitian ini menggunakan desain dengan menggunakan pendekatan naratif dengan membahas artikel yang sudah didapat atau review artikel. Tujuan penggunaan metode tersebut adalah untuk melakukan penyusunan dan analisa mengenai sumber-sumber literatur

yang telah didapatkan. Kriteria inklusi literatur yang digunakan dalam penelitian ini adalah literatur yang menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris serta literatur yang diterbitkan dalam rentang waktu 2011-2024. Kriteria eksklusinya adalah literatur yang diluar rentang waktu yang sudah ditentukan. Penelusuran literatur yang digunakan dalam penelitian ini dilakukan secara *online* yaitu menggunakan database seperti Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Frontiers dan MDPI. Metode yang digunakan pada penelitian yaitu melakukan penelusuran pada database *online* yang sudah disebutkan dengan menggunakan kata kunci dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris yaitu “Definition of Thyroid Adenoma”, “Classification of Thyroid Adenoma”, “Etiology and risk factor of Thyroid Adenoma”, “Epidemiology of Thyroid Adenoma”, “Patophysiology of Thyroid Adenoma”, “Clinical Manifestation & symptom of Thyroid Adenoma”, “Diagnosis dan tatalaksana Adenoma Thyroid”, dan “Complication and prognosis of Thyroid adenoma”.

HASIL

Tabel 1. Identitas Artikel dan Penjelasan

No	Penulis	Judul Artikel	Tahun	Penjelasan
1	Gerus et al.,2020	Follicular adenoma of the thyroid gland in children a clinical spectrum	2020	Kelenjar tiroid dapat terjadi lesi yang lesi tersebut dapat menyebabkan terjadinya tumor baik ganas dan jinak. Tumor jinak yang paling umum terjadi pada kelenjar tiroid adalah folikular adenoma yang berkisar 33-75% pada kasus lesi nodul tiroid.
2	Harbuwono et al., 2019	Diagnostic approach for thyroid nodules	2019	Diagnosis dari adenoma atau nodul tiroid dapat dilakukan dengan cara melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik (inspeksi dan palpasi glandula tiroid), pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium (TSH, FT4 dan TPO Ab), pemeriksaan radiologi (USG tiroid, CT-scan/MRI, PET/CT-scan dan skintigrafi tiroid) dan melakukan metode biopsy yaitu biopsy FNAB (dilakukan berdasarkan temuan USG dan risiko keganasan nodul. Selain itu, terdapat kriteria Bethesda yang digunakan untuk mengukur kuantitas.
3	Haugen et al., 2016	2015 American thyroid association management guidelines for adul patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer	2016	Terdapat kriteria dari <i>American thyroid association</i> (ATA) yang digunakan untuk melakukan penilaian risiko dari malignansi adenoma tiroid. Selain untuk menilai malignansi kriteria ini digunakan untuk keperluan melakukan biopsy atau tidak.
4	Kant et al., 2020	Thyroid nodules: advances in evaluation and management	2020	Tatalaksana pada nodul atau adenoma tiroid dapat dilakukan dengan melakukan prosedur operasi, prosedur tersebut harus memperhatikan hasil dari kriteria Bethesda.
5	Lam and Lang., 2014	A review of the pathogenesis and management of multinodular goiter.	2014	Pembentukan nodul tiroid dapat disebabkan akibat adanya defisiensi yodium dan mutasi genetik yang memicu peningkatan kadar TSH. Respon TSH akan menyebabkan terjadinya proliferasi sel-sel folikel tiroid yang akan berkembang lebih aktif dan membentuk nodul. Terdapat dua mekanisme utama pembentukan nodul yaitu pertumbuhan subpopulasi sel folikel dan mutasi somatic jalur proliferasi sel.

6	Lunardhi., 2020	Papillary lesions in the thyroid gland;-Interesting facts	2020	Adenoma tiroid folikuler memiliki diferensiasi sel folikuler, tanpa invas dan tanpa nuclear features khas carcinoma. Jenis kapiler ini lebih sering disebut Non invansive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features (NIFTP).
7	Mariani et al., 2021	The role of nuclear medicine in clinical management of benign thyroid disorders, part 1: hyperthyroidism	2021	Diagnosis adenoma tiroid dapat dilakukan dengan pemeriksaan fisik seperti melakukan palpasi pada daerah tiroid selanjutnya dilakukan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan TSH, pemeriksaan ultrasonografi dan pemeriksaan biopsi.
8	McHenry and Phitayakorn.2011	Follicular Adenoma and Carcinoma of the Thyroid Gland	2011	Folikular adenoma merupakan tumor jinak kelenjar tiroid yang berkapsul. Tumor ini memiliki konsistensi padat kenyal, homogen, serta berbentuk bulat atau oval yang disekelilingnya dikelilingi oleh kapsul fibrosa tipis. Rasio pasien terjadi adenoma folikuler lebih banyak pada wanita dibandingkan pria yaitu 3:1 dan usia rata-rata 60 tahun keatas. Mutasi genetik merupakan faktor yang berperan dalam terjadinya adeoma tiroid gen yang mengalami mutasi salah satunya yaitu PX8-PPAR γ . Sebagian besar adenoma tiroid tidak bergejala, namun pada beberap kasus dapat menyebabkan sesak napa karena kompresi trakea, perubahan suara atau disfagia, dapat pula menyebabkan terjadinya jantung berdebar-debar, penurunan berat badan, keringat berlebih, perubahana warna kulit dan rambut dan ketidakteraturan menstruasi. Diagnosis pasien dengan adenoma tiroid bisa dilakukan dengan biopsi. Tatalaksananya dapat menggunakan labektomi dan tiroidektomi.
9	Nguyen et al., 2023	Follicular Adenoma with Bizarre Nuclei and Wild-type P53 Expression: A Case Report and Literature Review	2023	Adenoma tiroid belum sepenuhnya dipahami penyebabnya namun dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti defisiensi yodium, mutasi genetic, pemakaian radiologi yang berlebihan dan faktor lingkungan. Selain itu, adenoma tiroid lebih sering terkena pada wanita dibandingkan pria.
10	Ospina et al., 2016	Prognosis of Patient With Benign Thyroid Nodules: A Population-based Study	2016	Adenoma tiroid kemungkinan kecil tidak menderita kesakitan ataupun kematian yang mengarah ke kanker tiroid.
11	Pramudita and Kusuma, 2021	Diagnosis dan Penatalaksanaan Nodul Tiroid Tunggal: Sebuah Laporan Kasus.	2021	Penatalaksaan adenoma tiroid dapat dilakukan dengan pemantauan rutin dengan menggunakan USG dan biopsy. Selain itu, bisa menggunakan lobektomi yang harus dilalukan pemantauan terus selama 12-24 bulan. Selain itu, bisa dilakukan tiroidektomi dengan syarat pemberian terapi L-Thyroxine. Prognosisnya baik dengan cara penatalaksanaan yang tepat dan tidak hanya dilakukan pemeriksaan

				penunjang juga melihat usia, jenis kelamin, dan karakteristik dari nodul.
12	Rong et al., 2023	Differentiating Thyroid Follicular Adenoma from Follicular Carcinoma via G-Protein Coupled Receptor-Associated Sorting Protein 1 (GASP-1)	2023	Adenoma tiroid adalah pertumbuhan sel tiroid abnormal yang membentuk benjolan di dalam kelenjar tiroid yang terletak di daerah leher anterior. Dapat disebabkan oleh mutasi genetik salah satunya yaitu BRAF.
13	Saglietti et al., 2017	Hyalinizing Trabecular Tumour of The Thyroid: Fine-needle Aspiration Cytological Diagnosis and Correlation With Histology	2017	Adenoma tiroid dapat dibagi menjadi dua yaitu jenis folikuler dan papi berdasarkan temua patologi yang paling sering adalah jenis folikuler.
14	Setiati et al., 2014	Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI	2014	Faktor risiko nodul tiroid yaitu radiasi, kekurangan atau kelebihan yodium dan riwayat tiroid baik pribadi dan keluarga. Berbagai dosis radiasi pengion yang berbeda dapat meningkatkan risiko adenoma tiroid jinak dan nodul. Peningkatan risiko ini terus berlanjut selama beberapa dekade setelah paparan. Sekitar 10% adenoma folikuler merupakan hot nodule. Komplikasi dari adenoma tiroid yaitu dapat menjadi keganasan.
15	Tamhane and Gharib, 2016	Thyroid Nodule Update on Diagnosis and Management	2016	Nodul tiroid atau adenoma tiroid ditemukan pada saat melakukan palpasi sekitar 2-6%, pada pemeriksaan menggunakan ultrasound sekitar 19-35%, dan pada saat autopsi sekitar 8-65%.
16	Uppal et al., 2023	Thyroid Nodules: Global, Economic, and Personal Burden	2023	Prevalensi nodul tiroid ditemukan pada saat pemeriksaan fisik dan modalitas sebanyak 67% dengan palpasi, pemeriksaan USG dan autopsi. Sebagian besar adenoma tiroid tidak bergejala dan lebih banyak terdiagnosis pada pemeriksaan ultrasonografi.
17	Xie et al., 2016	Ultrasonography of Thyroid Nodules: A Pictorial Review	2016	Pemeriksaan adenoma tiroid dapat dilakukan dari pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan biopsy dan pemeriksaan ultrasonografi. Pemeriksaan ultrasonografi dapat ditemukan gambaran hyperechoic
18	Simsir et al., 2020	Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma	2020	Salah satu penyebab adenoma tiroid adalah mutasi genetic seperti ZNF148.
19	Vanderpump, 2011	The Epidemiology of Thyroid Disease	2011	Pada sebuah penelitian <i>cross sectional</i> (potong lintang) sebagian besar penderita adenoma tiroid atau nodul tiroid adalah perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 4:1. Prevalensi ini meningkat pada perempuan yang memasuki usia premenopause. Selain itu, pada sebuah studi di Framingham didapatkan peserta yang berusia >60 tahun didapatkan secara klinis perempuan lebih cenderung terkena

					daripada laki-laki dengan perbandingan 6,4%:1,5%.
20	Durante et al., 2023	2023 European Thyroid Association Clinical Guidelines for thyroid management	Thyroid Practice nodule	2023	Terapi radiasi atau terapi radioiodine paling sering diberikan pada pasien adalah yang beraktivitas tetap (seperti 185-370 MBq), pasien akan mencapai kondisi eutiroid setelah pemberian ini. Selain itu, akibat pemberian terapi tersebut pasien dapat terjadi kondisi hipotiroidisme. Namun terapi ini dapat mengurangi nodul sebesar 30-50% dalam 12 bulan setelah tindakan. Pemantauan seumur hidup tetap dilakukan. Selain itu, pemberian terapi ini diberikan ketika pasien memiliki gejala dan nodul tersebut jinak dan bisa dilakukan operasi namun operasi tersebut berisiko maka dapat diberikan terapi radiasi ini. Seperti yang disebutkan tadi salah satu efek dari terapi radiasi adalah terjadinya hipotiroidisme namun kejadian ini sangat jarang terjadi
21	Derwahl and Nicula, 2014	Estrogen and its role in thyroid cancer		2014	Faktor risiko terjadinya nodul tiroid atau adenoma tiroid yaitu jenis kelamin seperti yang paling sering menderita adalah jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki. Perempuan lebih banyak terdampak daripada laki-laki diakibatkan perempuan memiliki hormon estrogen. Estrogen akan mengaktifkan jalur seperti jalur tirosin kinase yang jika kadar estrogen berlebihan di akan menyebabkan terbentuknya nodul tiroid. Estrogen juga menjadi salah satu faktor terjadinya metastasis jika nodul tiroid berubah menjadi kanker tiroid
22	Yan et al., 2023	Risk factors associated with the prevalence of thyroid nodules in adults in Northeast China: a cross-sectional population-based study		2023	Pada pria umur >60 tahun dapat berkorelasi dengan peningkatan kejadian nodul tiroid atau adenoma tiroid ini sedangkan pada perempuan pada usia <60 tahun

PEMBAHASAN

Definisi

Adenoma Tiroid adalah Pertumbuhan sel tiroid abnormal yang membentuk benjolan di dalam kelenjar tiroid, yang terletak di daerah leher anterior (Rong et al., 2023). Adenoma tiroid dapat dibagi menjadi dua yaitu jenis folikuler dan papil berdasarkan temuan patologi dan yang paling sering ditemukan adalah jenis folikuler (Saglietti et al., 2017). Folikular adenoma tiroid merupakan tumor jinak kelenjar tiroid yang berkapsul. Tumor jinak jenis ini memiliki konsistensi padat kenyal, homogen, serta berbentuk bulat atau oval yang dikelilingi oleh kapsul fibrosa tipis (McHenry & Phitayakorn, 2011). Memiliki diferensiasi sel folikular, tidak menunjukkan adanya invasi dan tidak disertai dengan *nuclear features* yang membedakannya dengan karsinoma. Jenis papiler lebih dikenal dengan *Non-invasive Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like Nuclear Features* (NIFTP). Memiliki kapsul utuh dengan pola folikuler dengan sedikit pola papiler, tidak memiliki badan psammoma, memiliki *nuclear features* seperti perubahan ukuran dan bentuk nukleus tidak ada

limfovaskular, tidak ada nekrosis tumor, tidak ada aktivitas mitosis yang tinggi (Lunardhi, 2020)

Etiologi

Etiologi atau faktor penyebab dari terjadinya adenoma tiroid dapat dilihat sebagai berikut yaitu penggunaan pencitraan radiologi yang berlebihan meliputi penggunaan USG, *computerized tomography* (CT) baik dengan dan atau kontras (menggunakan yodium radioaktif), *magnetic resonance imaging* (MRI), dan tomografi emisi positron. Selain tingginya penggunaan pencitraan radiologi, adenoma tiroid juga dapat disebabkan oleh defisiensi yodium di mana kadar TSH dapat meningkat apabila tubuh seseorang mengalami defisiensi yodium. Lingkungan juga dapat menyebabkan adenoma tiroid seperti lingkungan di era globalisasi saat ini memiliki berbagai dampak negatif bagi tubuh manusia karena banyak mengandung bahan kimia yang berasal dari pencemaran udara, air, ataupun pencemaran dalam proses pembuatan makanan cepat saji. Salah satu bahan kimia yang banyak beredar di masyarakat adalah nitrat yang digunakan dalam bidang pertanian. Nitrat merupakan substansi kimia larut air yang dapat mencemari sumber air bagi masyarakat dengan penggunaan yang tidak tepat. Selain itu, terdapat juga paparan bahan kimia berbahaya lainnya seperti benzena, formaldehida, pestisida, bisfenol A, bifenil poliklorinasi, hidrokarbon aromatik polihalogenasi, dan difenil eter polibrominasi yang telah terbukti menyebabkan gondok. Selain itu, Salah satu mutasi genetik yang banyak ditemukan menyebabkan terjadinya adenoma tiroid adalah mutasi RAS. Mutasi RAS memiliki nilai prediksi positif sebesar 78% dan nilai prediksi negatif sebesar 64%. Selain itu, mutasi pada PAX8/PPAR γ , RET/PTC, BRAF, SPOP, ZNF148, dan EZH1 juga diasosiasikan dengan terjadinya adenoma tiroid (Rong et al., 2023; Simsir et al., 2020)

Faktor Risiko

Faktor risiko utama untuk adenoma tiroid meliputi paparan radiasi, kekurangan atau kelebihan yodium, dan riwayat kondisi tiroid (pribadi atau keluarga). Berbagai dosis radiasi pengion yang berbeda dapat meningkatkan risiko adenoma tiroid jinak dan nodul. Peningkatan risiko terus berlanjut selama beberapa dekade setelah paparan (Setiati et al., 2014). Selain itu, faktor risiko terjadinya nodul tiroid atau adenoma tiroid yaitu jenis kelamin seperti yang paling sering menderita adalah jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki. Perempuan lebih banyak terdampak daripada laki-laki diakibatkan perempuan memiliki hormon estrogen. Estrogen akan mengaktifkan jalur seperti jalur tirosin kinase yang jika kadar estrogen berlebihan di akan menyebabkan terbentuknya nodul tiroid. Estrogen juga menjadi salah satu faktor terjadinya metastasis jika nodul tiroid berubah menjadi kanker tiroid. Selain itu, pada pria umur >60 tahun dapat berkorelasi dengan peningkatan kejadian nodul tiroid atau adenoma tiroid ini sedangkan pada perempuan pada usia <60 tahun (Derwahl & Nicula, 2014; Yan et al., 2023).

Epidemiologi

Adenoma folikuler adalah neoplasma umum kelenjar tiroid. Dalam dua seri otopsi, kejadian adenoma tiroid adalah 3 dan 4,3%. Rasio adenoma folikuler terhadap karsinoma folikuler pada spesimen bedah adalah sekitar 5 hingga 1. Karsinoma folikuler menyumbang 10% dari semua kasus keganasan tiroid di daerah yang cukup yodium dan 25%–40% keganasan tiroid di daerah kekurangan yodium. Insiden karsinoma folikular di Amerika Serikat telah menurun, kemungkinan besar efek sekunder dari suplementasi yodium diet dan penghapusan defisiensi yodium dan diagnosis varian folikuler kanker papiler dan kanker sel Hürthle yang lebih akurat. Ini terjadi lebih sering pada wanita dan pasien yang lebih tua dengan rasio wanita-ke-pria 3:1 dan usia rata-rata 60 tahun pada saat diagnosis. Karsinoma folikel biasanya unifokal, dan <10% pasien akan mengalami metastasis kelenjar getah bening. Karsinoma

folikuler memiliki kecenderungan untuk penyebaran melalui hematogen, 10-15% pasien dengan karsinoma folikel akan datang dengan penyakit yang sudah bermetastasis yang paling sering melibatkan paru-paru diikuti dengan metastasis di tulang namun pada otak, hati dan kulit adalah tempat yang kurang umum terjadi metastasis sistemik (McHenry & Phitayakorn, 2011)

Patofisiologi

Faktor penyebab seperti defisiensi yodium, mutasi genetik mengakibatkan kurangnya produksi hormon tiroid dan menstimulasi sekresi TSH. Pembentukan nodul diduga merupakan hasil dari heterogenitas bawaan dan didapat dalam peningkatan regulasi proliferasi dan fungsional sel folikel. Sel-sel folikel tiroid pada dasarnya heterogen dalam hal produksi dan proliferasi hormon tiroid sebagai respons terhadap rangsangan TSH, sehingga pada rangsangan tingkat menengah, subpopulasi sel-sel folikel tumbuh melebihi sel-sel lain dan berkembang menjadi nodul makroskopis. Di sisi lain, sel-sel folikel yang memperoleh pengaktifan mutasi somatik pada jalur proliferasi sel dapat berkembang secara klonal untuk membentuk nodul. Sekitar 60–70% nodul terbentuk melalui mekanisme selanjutnya dan berasal dari monoklonal. Mutasi somatik yang menyebabkan aktivasi konstitutif reseptor TSH ditemukan pada sekitar 60% nodul yang berfungsi secara otonom. 40% sisanya dari nodul yang berfungsi adalah mutasi reseptor TSH negatif dengan mekanisme genetik yang kurang dipahami (Lam & Lang, 2014)

Sekitar 10% adenoma folikuler merupakan nodul yang hiperfungsi tampak sebagai nodul panas (*hot nodule*) pada sidik tiroid yang menekan fungsi jaringan tiroid normal di sekitarnya dan disebut sebagai nodul tiroid autonom (*Autonomously Functioning Thyroid Nodule* = AFTN). Nodul tersebut dapat menetap selama bertahun-tahun, beberapa di antaranya menyebabkan hipertiroidisme subklinis (kadar T4 masih dalam batas normal tetapi kadar TSH tertekan) atau berubah menjadi nodul autonom toksik terutama bila diameternya lebih dari 3 cm. Sebagian lagi akan mengalami nekrosis spontan. Sekitar 2% dari seluruh kasus tirotoksikosis disebabkan oleh nodul tiroid autonom toksik (Setiati et al., 2014).

Mutasi genetik juga dapat berperan dalam terjadinya adenoma tiroid atau nodul tiroid yang mana mutasi genetik biasanya terjadi pada folikular karsinoma. Gen yang mengalami mutasi adalah *paired box gene 8/peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PAX8-PPAR γ). Mutasi pada gen ini didapatkan pada 4-13% yang menderita follikular adenoma dan 29-56% pada folikular karsinoma. Gen ini bisa membuat terjadinya follikular karsinoma dikarenakan jika terjadi mutasi pada gen ini maka gen ini akan terlibat dan menyebabkan terjadinya diferensiasi dari sel folikuler. Selain itu, mutasi gen ini akan menyebabkan hilangnya kontrol untuk mengendalikan pertumbuhan dari sel sehingga menyebabkan follikular karsinoma. Selain itu, ada faktor lain yang dapat menyebabkan terjadinya follikular karsinoma seperti mutasi dari RAS dan mutasi dari gen p53, c-myc, c-fos dan reseptor tiotropin (TSH) (McHenry & Phitayakorn, 2011).

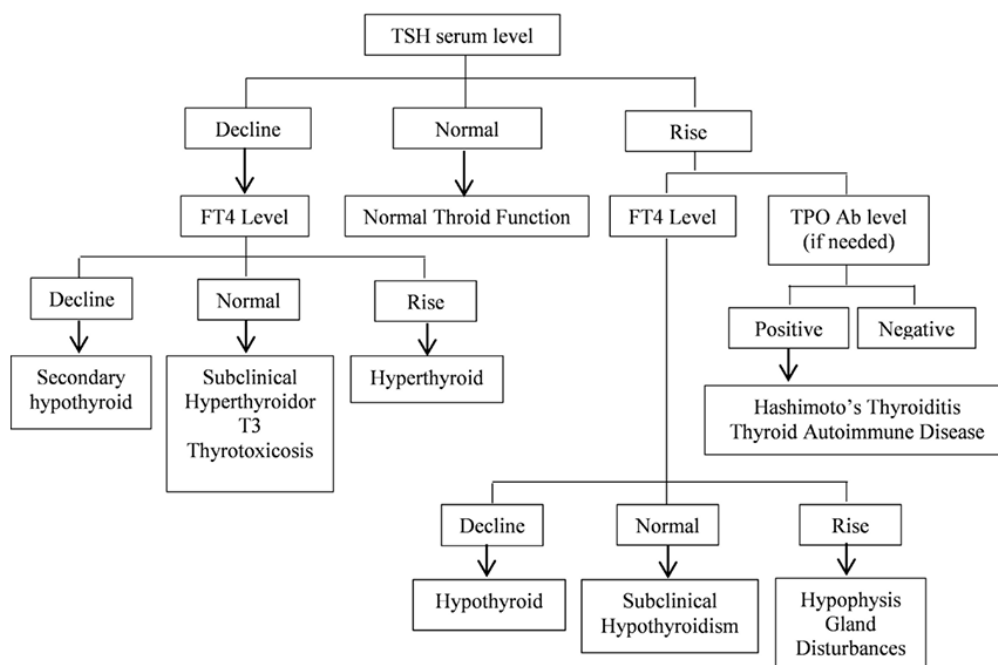
Manifestasi Klinis

Sebagian besar adenoma tiroid tidak menimbulkan gejala apa pun. Lebih jarang, adenoma dapat muncul sebagai nodul tiroid yang teraba atau sebagai pertumbuhan yang mudah terlihat pada leher pasien. Pada beberapa kasus, pasien mengeluhkan sesak napas karena kompresi trakea, suara serak karena iritasi saraf laring atau disfagia karena kompresi kerongkongan. Selain itu, sekitar 1% dari pasien dengan adenoma tiroid dapat mengalami hipertiroid, dan mengalami gejala penurunan berat badan, peningkatan kecemasan, jantung berdebar-debar, keringat berlebih, perubahan kebiasaan buang air besar, perubahan pada rambut atau kulit dan ketidakaturan menstruasi pada wanita usia produktif (McHenry & Phitayakorn, 2011).

Diagnosis

Diagnosis pada pasien yang menderita adenoma tiroid atau nodul tiroid bisa dilakukan dengan menanyakan terlebih dahulu riwayat terdahulu pasien, pertanyaan harus detail, terstruktur dan relevan yang meliputi nyeri berada di bagian leher depan, nyeri akut, nyeri kronik, perkembangan dari pembesaran tiroid, dispnea atau tidak, apakah terasa seperti cekik atau tidak, nyeri cervical, disfagia, suara serak dan gejala yang menunjukkan apakah ada hipertiroid atau hipotiroid. Hal yang ditanyakan tersebut bisa ditanyakan juga terkait dengan riwayat dari penyakit tiroid, malignansi, riwayat penyakit tiroid saat kecil dan apakah pernah terpapar radiasi sebelumnya. Penyakit seperti nodul tiroid atau adenoma tiroid dapat digali dari anamnesis seperti riwayat penyakit tiroid nodul atau adenoma tiroid pada keluarga seperti orang tua, saudara atau pada masa anak-anak karena dapat sebagai salah satu faktor risiko. Setelah melakukan anamnesis riwayat pasien dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan fisik seperti melakukan inspeksi dan palpasi dan glandula tiroid dan kelenjar getah bening. Catat ukuran, lokasi, konsistensi, volume, konsistensi dan banyaknya nodul (Harbuwono et al., 2019).

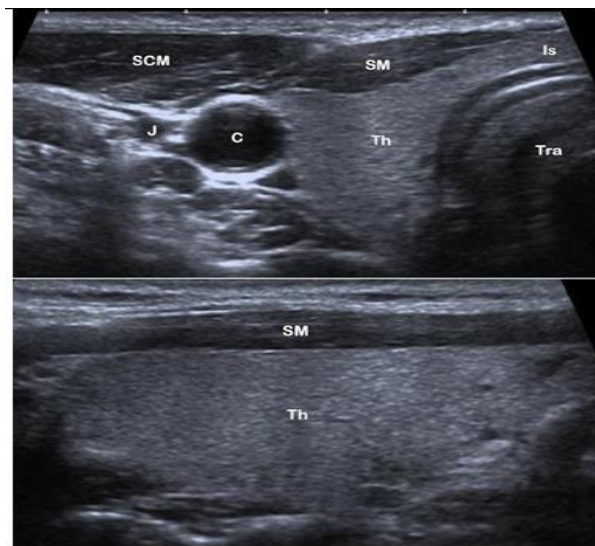
Pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium dapat digunakan untuk mendiagnosis dan mengevaluasi dari penyakit adenoma tiroid. Pemeriksaan laboratorium yang dapat digunakan adalah pemeriksaan dari kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan biopsi atau *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) (Harbuwono et al., 2019; McHenry & Phitayakorn, 2011). Pada pemeriksaan TSH jika menghasilkan kadar TSH yang normal maka dilakukan pemeriksaan tiroid lain. Jika kadar TSH tidak normal maka kadar *Free Thyroxine* (FT4) harus dilakukan tes juga. Terdapat berbagai macam keadaan jika serum TSH dan FT4 naik dan turun. Selain itu, terdapat *Thyroid Positive Peroxidase Antibody* (TPO Ab) yang bisa dilakukan tes untuk mengetahui kelainan pada tiroid (Harbuwono et al., 2019).



Gambar 1. Pemeriksaan TSH dan Alur Diagnosis Pasien (Harbuwono et al., 2019)

Pemeriksaan lain yaitu pemeriksaan radiologi dapat digunakan untuk melakukan pemeriksaan dari nodul tiroid atau adenoma tiroid. Salah satunya dengan menggunakan pemeriksaan ultrasonografi (USG) untuk membantu pemeriksaan fisik yang sudah dilakukan. Pemeriksaan USG tidak disarankan untuk pasien yang pada saat dilakukan skrining menunjukan

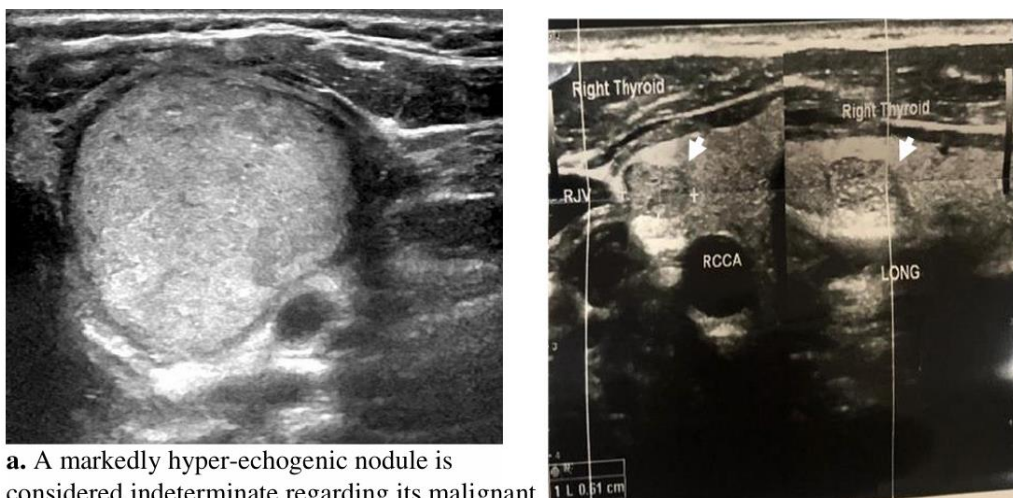
risiko yang rendah dan pada saat palpasi teraba normal pada tiroidnya. Selain menggunakan USG dapat juga digunakan pemeriksaan menggunakan MRI pada daerah leher dan CT-Scan bisa dilakukan untuk mengevaluasi ukuran, jalan napas pasien yang terkena nodul (jalan napas pasien bisa terkompresi), kelainan pada kelenjar getah bening atau pemeriksaan lain untuk keperluan evaluasi yang tidak dapat dilakukan penilaian hanya dari pemeriksaan USG saja. Selain itu, penggunaan *Positron emission Tomography* dan *Computed Tomography Scan* (PET/CT-Scan) dapat menambahkan informasi setelah dilakukannya biopsi mengenai risiko perkembangan kearah maligna dan kurangnya akurasi dari diagnostic yang dilakukan namun PET/CT-Scan memiliki biaya yang mahal dan aksesnya terbatas. Selain itu, pemeriksaan radiologi yang dapat dilakukan yaitu *thyroid scintigraphy* yang dapat dilakukan untuk mengevaluasi dari fungsionalitas nodul tiroid atau adenoma tiroid (Harbuwono et al., 2019).



a. Axial view of right thyroid lobe (Th). Isthmus (Is) is anterior to the trachea (Tra). The carotid artery (C) is round and hypo-echogenic located laterally to the thyroid. Internal jugular vein (J) is lateral to the carotid artery. Strap muscle (SM) and sternocleidomastoid muscle (SCM) wrap around the anterior aspect of the thyroid.

b. Longitudinal view of the right thyroid lobe.

Gambar 2. Gambaran Tiroid Normal dengan Pemeriksaan USG (Xie et al., 2016)



a. A markedly hyper-echogenic nodule is considered indeterminate regarding its malignant risk.

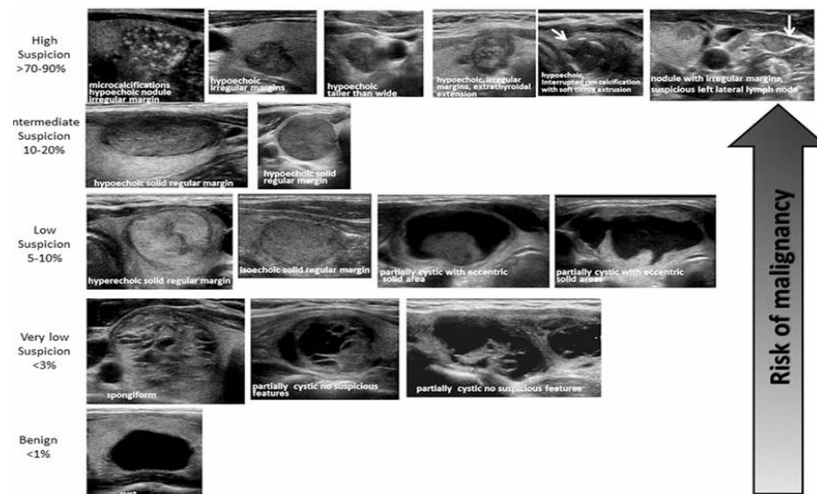
Gambar 3. Hasil Pemeriksaan dengan Menggunakan USG yang Menunjukkan Terdapatnya Nodul pada Tiroid (Pramudita & Kusuma, 2021; Xie et al., 2016)

Pemeriksaan biopsi dilakukan berdampingan dengan pemeriksaan USG. Terdapat beberapa kriteria dari biopsi yang dapat dijadikan acuan untuk menilai risiko terjadinya malignansi dan sebagai petunjuk untuk tatalaksana dari pasien yang menderita nodul tiroid atau adenoma tiroid salah satunya adalah dengan menggunakan kriteria Bethesda. Kelemahan dari kriteria Bethesda ini adalah hanya melihat dari kuantitasnya saja.

Diagnostic criteria	Risk of malignancy (%)	General treatment
Non-diagnostic or unsatisfactory (ND/UNS)	1-4	Repeat FNAB with ultrasonography
Benign	0-3	Clinical follow-up
Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS)	~5-15	Repeat FNAB
Follicular neoplasm/ suspicious for a follicular neoplasm (FN/SFN)	15-30	Surgical lobectomy
Suspicious of malignancy (SUSP)	60-75	Near-total thyroidectomy or surgical lobectomy
Malignant	97-99	Near-total thyroidectomy

Gambar 4. Tabel kriteria Bethesda (Harbuwono et al., 2019)

Selain dari kriteria Bethesda yaitu kriteria dari *American Thyroid Association* (ATA) yang didalam kriteria tersebut terdapat penilaian risiko dan memperkirakan risiko dari malignan. Di dalamnya terdapat pemeriksaan ultrasonografi yang dapat digunakan untuk memperkirakan risiko dari malignan. Selain itu, pada kriteria tersebut terdapat rekomendasi untuk melakukan biopsi atau tidak (Haugen et al., 2016).



Gambar 5. Gambaran pola Hasil Sonografi dan Risiko Malignan (Haugen et al., 2016)

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy, %	FNA size cutoff (largest dimension)
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule with one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE	>70–90 ^a	Recommend FNA at ≥1 cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10–20	Recommend FNA at ≥1 cm
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	5–10	Recommend FNA at ≥1.5 cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3	Consider FNA at ≥2 cm Observation without FNA is also a reasonable option
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1	No biopsy ^b

US-guided FNA is recommended for cervical lymph nodes that are sonographically suspicious for thyroid cancer (see Table 7).

^aThe estimate is derived from high volume centers, the overall risk of malignancy may be lower given the interobserver variability in sonography.

^bAspiration of the cyst may be considered for symptomatic or cosmetic drainage.

ETE, extrathyroidal extension.

Gambar 6. Kriteria ATA 2015 (Haugen et al., 2016)

Tatalaksana**Pemantauan Rutin**

Pemantauan rutin dengan USG berulang dilakukan pada pasien tanpa gejala dengan adenoma tiroid kecil dan tidak ditemukan keganasan pada biopsi. Jika pada pemeriksaan selanjutnya nodul tambah membesar perlu dilakukan tes FNA (*Fine Needle Aspiration*) ulang (Pramudita & Kusuma, 2021).

Lobektomi

Lobektomi adalah pengangkatan satu lobus tiroid yang mengalami keganasan (McHenry & Phitayakorn, 2011). Lobektomi dilakukan apabila terdapat hasil pemeriksaan sitologi yang mengarah ke nodul jinak, gejala yang timbul akibat nodul seperti kompresi yang menyebabkan rasa tidak nyaman, pasien dengan usia muda, nodul dengan ukuran diameter > 4 cm, dan kepentingan estetika. Pasien yang telah dilakukan lobektomi harus menjalani follow up selama 12 sampai 24 bulan dengan pertimbangan 5% *false negative* dari hasil FNA (Pramudita & Kusuma, 2021). Indikasi lobektomi pada adenoma folikuler jinak dan kanker folikular invasive minimal (McHenry & Phitayakorn, 2011).

Tiroidektomi

Tiroidektomi adalah pengangkatan seluruh bagian dari jaringan tiroid. Tiroidektomi total diindikasikan pada karsinoma folikular invasif karena tumor tersebut lebih agresif dan memiliki kecenderungan metastasis sistemik (McHenry & Phitayakorn, 2011). Pasien yang melakukan tiroidektomi total perlu diberikan pemberian terapi L-thyroxine (Pramudita & Kusuma, 2021). Selain itu, tiroidektomi tidak dapat dilakukan ketika terdapat diseksi leher sentral karena dapat menyebabkan metastasis kelenjar getah bening (McHenry & Phitayakorn, 2011). Komplisit tiroidektomi sebaiknya dilakukan dalam minggu pertama setelah dilakukan operasi awal atau 3 bulan kemudian. Namun penundaan tiroidektomi yang lebih dari 6 bulan dapat dikaitkan dengan risiko terjadinya metastasis yang lebih tinggi dan penurunan kelangsungan hidup dari pasien (McHenry & Phitayakorn, 2011).

Terapi Radiasi

Terapi radiasi atau terapi radioiodine paling sering diberikan pada pasien adalah yang beraktivitas tetap (seperti 185-370 MBq), pasien akan mencapai kondisi eutiroid setelah pemberian ini. Selain itu, akibat pemberian terapi tersebut pasien dapat terjadi kondisi hipotiroidisme. Namun terapi ini dapat mengurangi nodul sebesar 30-50% dalam 12 bulan setelah tindakan. Pemantauan seumur hidup tetap dilakukan. Selain itu, pemberian terapi ini diberikan ketika pasien memiliki gejala dan nodul tersebut jinak dan bisa dilakukan operasi namun operasi tersebut berisiko maka dapat diberikan terapi radiasi ini. Seperti yang disebutkan tadi salah satu efek dari terapi radiasi adalah terjadinya hipotiroidisme namun kejadian ini sangat jarang terjadi (Durante et al., 2023).

Komplikasi

Adenoma tiroid memiliki beberapa komplikasi diantaranya adenoma dapat berubah menjadi suatu keganasan atau carcinoma tiroid meskipun sangat jarang. Selain itu, nodul yang menetap selama bertahun-tahun dapat menyebabkan hipertiroidisme subklinis (kadar T4 dalam batas normal tetapi kadar TSH tersupresi atau dapat berubah menjadi nodul autonom yang dapat menyebabkan tirotoksikosis) (Setiati et al., 2014).

Prognosis

Adenoma tiroid atau tumor tiroid jinak atau nodul tiroid kemungkinan kecil tidak menderita kesakitan ataupun kematian yang mengarah ke kanker tiroid (Ospina et al., 2016).

Selain itu, umumnya penyakit ini memiliki prognosis yang baik dengan cara penatalaksanaan yang tepat dan tidak hanya dilakukan dengan pemeriksaan penunjang juga melihat usia, jenis kelamin pasien tersebut, dan karakteristik dari nodul yang dialami oleh pasien itu sendiri (Pramudita & Kusuma, 2021).

KESIMPULAN

Adenoma tiroid merupakan pertumbuhan sel tiroid abnormal yang membentuk benjolan dan terletak di daerah leher anterior. Adenoma tiroid dapat dibedakan menjadi jenis folikuler dan papil berdasarkan temuan patologi dan yang paling sering ditemukan adalah jenis folikuler. Adenoma tiroid dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti penggunaan pencitraan radiologi yang berlebihan, defisiensi yodium, faktor lingkungan dan mutasi genetik. Selain itu, terdapat riwayat kondisi tiroid yang menjadi faktor risiko. Perempuan lebih sering terkena karsinoma folikuler daripada laki-laki. Adenoma tiroid dapat disebabkan oleh defisiensi yodium dan mutasi genetik yang salah satunya adalah mutasi pada gen *PX8-PPAR γ* . Gejala yang ditimbulkan pada pasien yang menderita adenoma tiroid sebagian tidak menimbulkan gejala namun pada pemeriksaan fisik akan didapatkan pembesaran pada tiroid. Pada beberapa kasus didapatkan sesak napas, suara serak dan disfagia. Selain itu, didapatkan gejala seperti hipertiorid. Diagnosis pada pasien dapat dilakukan dengan anamnesis secara menyeluruh, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan kadar TSH, pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan biopsi. Tatalaksana dapat dilakukan pemeriksaan rutin, lobektomi dan tiroidektomi. Komplikasi yang dapat muncul adalah terjadi suatu keganasan. Prognosis pada adenoma tiroid umumnya baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan dan penulisan artikel ini, serta kepada pihak yang telah memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan literatur review dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Derwahl, M., & Nicula, D. (2014). *Estrogen and its role in thyroid cancer. Endocrine Related Cancer*, 273–283. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0053>
- Durante, C., Hegedüs, L., Durante, C., Hegedüs, L., Czarniecka, A., Paschke, R., & Russ, G. (2023). 2023 *European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. European Thyroid Journal*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0067>
- Gerus, S., Rasiewicz, M., & Baglaj, M. (2020). *Follicular adenoma of the thyroid gland in children: a clinical spectrum. Archives of Medical Science*, 1–6. <https://doi.org/DOI:https://doi.org/10.5114/aoms/130994>
- Harbuwono, D. S., Soewondo, P., Yunir, E., Soebardi, S., Darmowidjojo, B., Purnamasari, D., Tarigan, T. J. ., Wisnu, W., Tahapary, D. L., Yulian, E. D., Lisnawati, Stephaniem, A., Makes, B., Zulkarnain, B., Suroyo, I., Siswoyo, A. D., Gondhowiardjo, S., Kodrat, H., Hermani, B., ... Subekti, I. (2019). *Diagnostic approach to thyroid nodules. Indonesia Journal of Interna Med*, 51(2), 189–193. <https://doi.org/10.21276/aimdr.2016.2.6.pt1>
- Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 *American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and*

- Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid*, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- Kant, R., Davis, A., & Verma, V. (2020). *Thyroid Nodules : Advances in Evaluation and Management. American Academy of Family Physicians*, 102(5), 298–304.
- Lam, S., & Lang, B. H.-H. (2014). *A Review of the Pathogenesis and Management of Multinodular Goiter. InTech*. <https://doi.org/10.5772/57547>
- Lunardhi, J. H. (2020). *Papillary Lesions In The Thyroid Gland; - Interesting Facts. Widya Medika*, 6(1), 1–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.33508/jwm.v6i1.2498>
- Mariani, G., Tonacchera, M., Grosso, M., Orsolini, F., Vitti, P., & Strauss, H. W. (2021). *The role of nuclear medicine in the clinical management of benign thyroid disorders, part 1: Hyperthyroidism. Journal of Nuclear Medicine*, 62(3), 304–312. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.243170>
- McHenry, C. R., & Phitayakorn, R. (2011). *Follicular Adenoma and Carcinoma of the Thyroid Gland. The Oncologist*, 16(5), 585–593. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0405>
- Nguyen, D., Htun, N. N., & Wang, B. (2023). *Follicular adenoma with bizarre nuclei and wild-type P53 expression: A case report and literature review. Rare Tumors*, 15, 1–4. <https://doi.org/10.1177/20363613231212383>
- Ospina, N. S., Maraka, S., Espinosa de Ycaza, A. E., Brito, J. P., Castro, M. R., Morris, J. C., & Montori, V. M. (2016). *Prognosis of patients with benign thyroid nodules: a population-based study. Endocrine*, 54(1), 148–155. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0967-9>
- Pramudita, N., & Kusuma, A. A. G. B. (2021). *Diagnosis dan penatalaksanaan nodul tiroid tunggal: Sebuah laporan kasus. Intisari Sains Medis*, 12(3), 677–681. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i3.1099>
- Rong, Y., Torres-Luna, C., Tuszyński, G., Siderits, R., & Chang, F. N. (2023). *Differentiating Thyroid Follicular Adenoma from Follicular Carcinoma via G-Protein Coupled Receptor-Associated Sorting Protein 1 (GASP-1). Cancers*, 15(13), 1–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cancers15133404>
- Saglietti, C., Piana, S., La Rosa, S., & Bongiovanni, M. (2017). *Hyalinizing trabecular tumour of the thyroid: Fine-needle aspiration cytological diagnosis and correlation with histology. Journal of Clinical Pathology*, 70(8), 641–647. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204360>
- Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A. W., Simdibrata K, M., Setiyohadi, M., & Syam, A. F. (2014). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. InternaPublishing*.
- Simsir, I. Y., Cetinkalp, S., & Kabalak, T. (2020). *Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. Medical Principles and Practice*, 29(1), 1–5. <https://doi.org/10.1159/000503575>
- Tamhane, S., & Gharib, H. (2016). *Thyroid nodule update on diagnosis and management. Clinical Diabetes and Endocrinology*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0035-7>
- Uppal, N., Collins, R., & James, B. (2023). *Thyroid nodules: Global, economic, and personal burdens. Frontiers in Endocrinology*, 1–5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1113977>
- Vanderpump, M. P. J. (2011). *The epidemiology of thyroid disease. British Medical Bulletin*, 39–51. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>
- Xie, C., Cox, P., Taylor, N., & LaPorte, S. (2016). *Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. Insights into Imaging*, 7(1), 77–86. <https://doi.org/10.1007/s13244-015-0446-5>
- Yan, Y., Dong, J., Li, S., Yang, G., Huang, K., & Tian, W. (2023). *Risk factors associated with the prevalence of thyroid nodules in adults sectional in Northeast China: a cross- - population- - based study. BMJ*, 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069390>