

KARAKTERISTIK KLINIS DAN DIAGNOSIS SITOLOGI PASIEN DENGAN NODUL TIROID YANG DILAKUKAN PEMERIKSAAN *FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY* (FNAB) DI INSTALASI PATOLOGI ANATOMI RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2015

I Gusti Putu Dado Armawan¹, Ni Putu Ekawati²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Koresponding author: I Gusti Putu Dado Armawan

Abstrak

FNAB pada nodul tiroid bertujuan mengarahkan tatalaksana pasien dengan menyeleksi individu-individu yang dicurigai mengalami keganasan dari kelompok besar pasien dengan nodul jinak. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik klinis dan diagnosis sitologi pasien nodul tiroid yang dilakukan pemeriksaan FNAB di instalasi patologi anatomi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015. Penelitian ini menggunakan metode penelitian deskriptif *cross-sectional*. Subjek penelitian diambil dari rekam medis pasien nodul tiroid yang ada di instalasi patologi anatomi RSUP Sanglah Denpasar periode Januari-Desember 2015. Data diambil secara *total sampling*. Dari 332 sampel didapatkan proporsi nodul tiroid pada perempuan sebesar 78% dan laki-laki 22%. Lebih sering terjadi pada rentang usia 40-49 tahun (31,9%) pada perempuan maupun laki-laki. Ukuran nodul <5cm lebih sering ditemukan (75,9%). Diagnosis klinis nodul tiroid yang paling sering ditemukan adalah goiter tiroid (53,9%). Sebanyak 284 sampel diagnosis tunggal FNAB dikelompokkan berdasarkan kriteria TBSRTC: I. *Nondiagnostic* atau tidak memuaskan (*unsatisfactory*) 1,8%; II. Jinak 59,5%; III. *Atypia of undetermined significance* atau lesi folikuler dari *undetermined significance* 0,4%; IV. Neoplasma folikuler atau curiga neoplasma folikuler 33,8%; V. Curiga keganasan 2,5%; dan VI. Ganas 2,1%. Sedangkan pada diagnosis jamak ditemukan neoplasma folikuler dan nodul koloid 46,2%; nodul koloid dan tiroiditis 23,1%; karsinoma papiler dan nodul koloid 15,4%; serta nodul koloid dan hiperplasia folikuler 15,4% dari 13 sampel.

Kata kunci : karakteristik, sitologi, nodul tiroid

Abstract

FNAB assists in guiding the clinical management of patients with thyroid nodules by helping to select those individuals who are more likely to have a malignancy from the larger group of patients with benign nodules. This study was conducted to describe the clinical features and cytologic diagnosis of patients with thyroid nodules which performed Fine needle aspiration biopsy (FNAB) in Department of Anatomical and Pathology Sanglah Hospital, Denpasar in 2015 period. The study use descriptive cross-sectional design. The subjects were taken from the medical records of patients which performed Fine needle aspiration biopsy (FNAB) in Department of Anatomical and Pathology Sanglah Hospital, Denpasar during January to December 2015 period. Data taken by total sampling. The proportion of thyroid nodules in women by 78% and men 22%. Thyroid nodules are most in the age range 40-49 years (31.9%). Nodule size <5cm more often (75.9%). The most common clinical diagnosis was goitre (53.9%). From 284 samples of single FNAB diagnosis that can be grouped based on the criteria TBSRTC: I.

Nondiagnostic or unsatisfactory 1.8%; II. Benign 59.5%; III. Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance 0.4%; IV. Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasms 33.8%; V. Suspicious for malignancy 2.5%; and VI. Malignant 2.1% of the overall sample. While in multiple diagnosis are found follicular neoplasms and colloid nodules 46.2%; colloid nodules and thyroiditis 23.1%; papillary carcinoma and colloid nodule 15.4%; as well as colloid nodules and follicular hyperplasia 15.4% of 13 sample.

Keywords : characteristic, cytology, thyroid nodule

PENDAHULUAN

Berdasarkan *World Cancer Report* WHO tahun 2014 insiden kanker tiroid meningkat secara global.¹ Nodul tiroid jauh lebih banyak bermanifestasi jinak (90-95%) yang mencakup beragam jenis lesi dibandingkan bermanifestasi ganas.² Diperlukan suatu metode diagnosis yang lebih awal dapat membedakan pasien nodul tiroid dengan manifestasi ganas dari kebanyakan nodul tiroid yang bermanifestasi jinak.³

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) membantu menyeleksi individu-individu yang dicurigai mengalami keganasan dan memerlukan manajemen operasi dari kelompok besar pasien dengan nodul jinak yang dapat dimanajemen tanpa intervensi operasi.²

Pada usia muda nodul tiroid lebih jarang ditemukan, tetapi lebih sering bermanifestasi ganas. Angka keganasan nodul tiroid berkisar 5-10%. Prevalensi nodul tunggal dan multipel berturut-turut 4,1% dan 4,7%. Berdasarkan jenis karsinomanya, ± 90% jenis karsinoma papiler dan folikuler, 5-9% jenis karsinoma meduler, 1-2% jenis karsinoma anaplastik, dan 1-3% jenis lainnya.⁴

Rasio pada perempuan dan laki-laki dewasa yang telah terdiagnosis karsinoma papiler adalah 3:1. Sedangkan distribusi pada anak-anak adalah sama antara anak laki-laki dan perempuan. Secara umum kasus keganasan lebih banyak pada perempuan, namun sebaliknya mempunyai prognosis yang lebih baik daripada laki-laki. Usia dan jenis kelamin merupakan faktor risiko relatif yang dapat meningkatkan terjadinya keganasan tiroid.^{4,5}

Berdasarkan penelitian Kamran dkk., hubungan antara ukuran nodul terhadap risiko keganasan tidak selalu linier. Semakin besar ukuran nodul meningkatkan risiko terjadinya keganasan tetapi hanya sampai pada ukuran 2,0 cm. Jika ukuran nodul lebih dari 2,0 cm risiko kanker tidak berubah. Namun, risiko karsinoma tiroid folikel dan keganasan jarang lainnya meningkat seiring membesarnya ukuran nodul.⁶

BAHAN DAN METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian deskriptif *cross-sectional*. Penelitian dilakukan pada bulan April-Agustus 2016 dengan mengambil sampel dengan metode *total sampling* berupa data sekunder rekam medis semua pasien dengan nodul tiroid yang tercatat dilakukan pemeriksaan FNAB di Instalasi Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar periode Januari – Desember 2015.

Dilakukan penelusuran rekam medis untuk mendapatkan data pasien dengan diagnosis nodul tiroid. Data yang terkumpul dilakukan tabulasi dan pengelompokan untuk kemudian di analisa. Variabel yang diukur dalam penelitian ini adalah berupa karakteristik klinis usia, jenis kelamin, ukuran nodul, diagnosis klinis dan diagnosis sitologi: hasil pemeriksaan FNAB berdasarkan sistem Bethesda untuk pelaporan sitopatologi tiroid.

HASIL

Karakteristik Pasien

Terdapat 332 pasien dengan nodul tiroid yang terdaftar melakukan pemeriksaan FNAB. Karakteristik klinis pasien dengan nodul tiroid yang tercatat melakukan FNAB dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, ukuran diameter nodul, dan diagnosis klinis.

Tabel 1 Karakteristik pasien berdasarkan usia

Usia (tahun)	Frekuensi	Persentase (%)
10-19	7	2,1
20-29	39	11,7
30-39	66	19,9
40-49	106	31,9
50-59	60	18,1
60-69	36	10,8
70-79	14	4,2
80-89	4	1,2
Jumlah	332	100

Sumber: Rekam Medis Instalasi Patologi Anatomi RSUP Sanglah, Denpasar 2015

Tabel 2 Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	Frekuensi	Persentase (%)
Laki-laki	73	22
Perempuan	259	78
Jumlah	332	100

Sumber: Rekam Medis Instalasi Patologi Anatomi RSUP Sanglah, Denpasar 2015

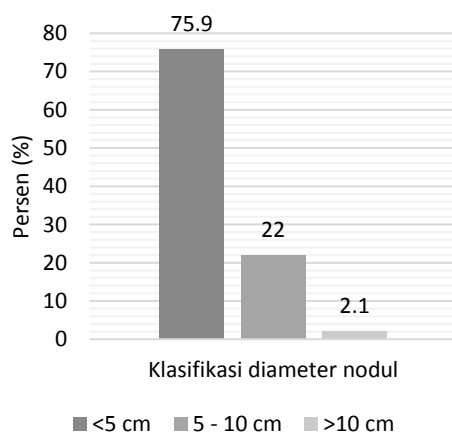
Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan distribusi kelompok usia pasien nodul tiroid berdasarkan jenis kelamin maka dilakukan tabulasi silang dengan output *clustered bar charts* seperti yang digambarkan pada Tabel 1.

Tabel 1 Distribusi kelompok usia pasien berdasarkan jenis kelamin

Kelompok usia	Laki-laki	Perempuan
10-19	1	7
20-29	5	39
30-39	8	66
40-49	23	106
50-59	19	60
60-69	9	36
70-79	5	14
80-89	3	4
Jumlah	73	259

Sumber: Rekam Medis Instalasi Patologi Anatomi RSUP Sanglah, Denpasar 2015

Tabel tersebut menunjukkan kejadian nodul tiroid pada laki-laki paling sering terjadi pada rentang usia 40-49 tahun diikuti dengan rentang usia 50-59 tahun. Sedangkan pada perempuan tertinggi pada rentang usia 40-49 tahun diikuti rentang usia 30-39 tahun.



Gambar 2 Persentase diameter nodul tiroid yang telah diklasifikasi

Karakteristik pasien berdasarkan diagnosis klinis dikelompokkan menjadi 11 kategori seperti pada tabel berikut.

Tabel 3 Karakteristik pasien berdasarkan diagnosis klinis

Diagnosis Klinis	Frekuensi	Persentase (%)
Goiter tiroid	179	53,9
Nodul tiroid multipel	90	27,1
Suspek Keganasan	27	8,1
Hipotiroid	15	4,5
Hipertiroid	8	2,4
Limfadenopati	4	1,2
Nodul solid	3	0,9
Limfoma Non Hodgkin	2	0,6
Tumor Isthmus	2	0,6
Metastasis	1	0,3
Disfagia	1	0,3
Jumlah	332	100

Sumber: Rekam Medis Instalasi Patologi Anatomi RSUP Sanglah, Denpasar 2015

Diagnosis Sitologi Pasien

Seluruh sampel hasil temuan FNAB pada pasien nodul tiroid disimpulkan dalam diagnosis sitologi dan dikelompokkan berdasarkan kriteria *The Bethesda system for Reporting Thyroid Cytopathology* (TBSRTC) tahun 2009 yaitu: I. *Nondiagnostic* atau tidak memuaskan (*Unsatisfactory*); II. Jinak; III. *Atypia of Undetermined Significance* atau Lesi Folikuler dari *Undetermined Significance*; IV. Neoplasma Folikuler atau Curiga Neoplasma Folikuler; V. Curiga Keganasan; dan VI. Ganas.

Dari hasil penelitian, diagnosis FNAB yang ditegakkan dapat berupa nodul dengan diagnosis tunggal pada 319 pasien dan nodul dengan diagnosis jamak pada 13 pasien. Dari 319 pasien yang terdiagnosis tunggal, 35 diantaranya tidak dapat dikelompokkan berdasarkan kriteria *Bethesda*. Dengan demikian jumlah diagnosis yang dapat dikelompokkan berdasarkan kriteria *Bethesda* adalah sebanyak 284 sampel. Berdasarkan penjelasan di atas secara umum dapat dilakukan tabulasi sebaran diagnosis sitologi pasien seperti pada Tabel 4 dan Tabel 5.

Tabel 4 Diagnosis sitologi dikelompokkan berdasarkan kriteria TBSRTC

Diagnosis FNAB	Frekuensi	Persentase (%)
I. Nondiagnostic atau tidak memuaskan (Unsatisfactory)		
Abses	1	0,4
Inkonklusif	4	1,4
Subtotal	5	1,8
II. Jinak		
Grave's disease	1	0,4
Lesi kistik jinak	1	0,4
Tiroiditis	16	5,6
Nodul folikuler jinak	8	2,4
Nodul koloid	143	50,4
Subtotal	169	59,5
III. Atypia of Undetermined Significance atau Lesi Folikuler dari Undetermined Significance		
Nodul proliferasif	1	0,4
Subtotal	1	0,4
IV. Neoplasma Folikuler atau Curiga Neoplasma Folikuler		
Neoplasma folikuler	90	31,7
Suspek karsinoma folikuler	6	2,1
Subtotal	96	33,8
V. Curiga Keganasan		
Suspek karsinoma papiler	7	2,5
Subtotal	7	2,5
VI. Ganas		
Anaplastik	1	0,4
Karsinoma meduler	3	1,1
Karsinoma papiler	1	0,4
Limfoma	1	0,4
Subtotal	6	2,1
Jumlah	319	100

Keterangan: TBSRTC, *The Bethesda system for Reporting Thyroid Cytopathology*. Sumber: Rekam Medis Instalasi Patologi Anatomi RSUP Sanglah, Denpasar 2015

Tabel 5 Diagnosis sitologi jamak

Diagnosis FNAB	Frekuensi	Persentase (%)
Neoplasma folikuler dan nodul koloid	6	46,2
Nodul koloid dan tiroiditis	3	23,1
Karsinoma papiler dan nodul koloid	2	15,4
Nodul koloid dan hiperplasia folikuler	2	15,4
Jumlah	13	100

Keterangan: Diagnosis FNAB jamak tidak dapat dikelompokkan berdasarkan kriteria *The Bethesda system for Reporting Thyroid Cytopathology* (TBSRTC). Sumber: Rekam Medis Instalasi Patologi Anatomi RSUP Sanglah, Denpasar 2015

Nodul tiroid dengan diagnosis jamak tidak dapat dikelompokkan berdasarkan kriteria TBSRTC, mengingat diagnosis akan bisa masuk di lebih dari satu kriteria sehingga dapat membiaskan jumlah dari sampel.

PEMBAHASAN

Pada karakteristik pasien berdasarkan usia dilakukan uji nilai minimum dan maksimum didapatkan usia termuda pada penelitian adalah 10 tahun dan tertua 85 tahun dengan rerata 45 tahun. Pasien nodul tiroid lebih banyak ditemukan pada rentang usia 40-49 tahun yaitu sebanyak 106 pasien (31,9 %).

Menurut hasil penelitian yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan ditemukan kejadian nodul tiroid tertinggi pada rentang usia 31-60 tahun yaitu sebanyak 32 pasien (62,7%). Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa kasus nodul tiroid paling sering terjadi pada orang dewasa dan jarang ditemukan pada anak-anak dan lanjut usia.⁷

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, pasien dengan nodul tiroid yang menjadi subjek penelitian ini lebih banyak ditemukan pada perempuan yaitu sebanyak 259 sampel (78%) dibandingkan laki-laki yang hanya 73 sampel (22%).

Di Amerika Serikat prevalensi nodul tiroid 3-4 kali lebih sering pada perempuan dibandingkan laki-laki. Sebuah kepustakaan menyebutkan bahwa prevalensi nodul tiroid empat kali lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki.⁴

Terdapat persamaan pada penelitian ini dengan penelitian sebelumnya bahwa angka terjadinya nodul tiroid lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki. Sebuah kepustakaan menjelaskan angka kejadian nodul yang lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki diduga akibat pengaruh adanya reseptor estrogen pada kelenjar tiroid dan kadar hormon estrogen pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Hormon estrogen yang memiliki sifat karsinogenesis merangsang timbulnya pertumbuhan sel yang berlebihan. Hormon estrogen yang lebih banyak terdapat pada perempuan dibandingkan pada laki-laki dikarenakan laki-laki hanya mendapatkan estrogen dalam jumlah terbatas yaitu berasal dari konversi testosteron menjadi estrogen.⁴

Kepustakaan lain menyebutkan hal ini disebabkan oleh hormon estrogen yang dapat meningkatkan kadar *thyroid binding globulin* (TBG) yang bekerja sebagai transpor tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3) dalam darah. Meningkatnya TBG akan menyebabkan penurunan kadar T4 bebas dan T3 bebas. Umpan balik positif akan terjadi dan menstimulasi pelepasan TSH untuk memicu pembentukan T4 dan T3 oleh kelenjar tiroid. Dalam jangka waktu tertentu dan dipengaruhi oleh faktor-faktor, lain hal ini dapat menyebabkan terjadinya hiperplasia kelenjar tiroid sebagai mekanisme kompensasi.⁸

Distribusi kelompok usia pasien berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini menunjukkan bahwa nodul tiroid khas terjadi pada dekade ke tiga sampai dekade ke lima tanpa memandang jenis kelamin. Hal ini didukung hasil penelitian di Cina menyebutkan secara umum nodul tiroid ditemukan pada dekade kedua sampai dekade ke enam.^{9, 10}

Berdasarkan karakteristik ukuran diameter nodul tiroid pada penelitian ini, persentase tertinggi ditemukan pada ukuran <5 cm sebanyak 252 pasien (75,9%), diikuti secara berturut-turut dengan ukuran 5 - 10 cm sebanyak 73 pasien (22%) dan ukuran >10 cm dengan persentase paling sedikit yaitu tujuh pasien (2,1%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang yang menemukan ukuran diameter nodul paling banyak pada rentang 0-4,9 cm dengan jumlah 60 pasien (61,9%).¹¹

Secara klinis ukuran nodul tiroid sebanding dengan progresivitas akan terjadinya keganasan.⁴ Penelitian sebelumnya menggambarkan hubungan antara ukuran nodul dengan kejadian keganasan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan 63,8% nodul dengan ukuran lebih dari 4 cm terdiagnosis keganasan, sedangkan ukuran kurang dari 4cm hanya 26,8% yang terdiagnosis keganasan.⁷

Diagnosis klinis pasien nodul tiroid pada penelitian ini yang paling sering dikonsulkan untuk dilakukan FNAB di Instalasi Patologi Anatomi RSUP Sanglah adalah goiter tiroid dengan jumlah penderita 179 orang (53,9%).

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado menyebutkan bahwa goiter tiroid merupakan kelaian yang paling sering ditemukan yaitu sebanyak 71,9% dari 244 kasus.¹²

Diagnosis nodul tiroid tunggal yang paling sering ditemukan berdasarkan pemeriksaan FNAB adalah kelompok jinak. Persentase secara umum kelompok jinak menempati lebih dari setengah jumlah keseluruhan sampel yaitu sebanyak 169 pasien (59,5 %). Diagnosis spesifik tersering pada kelompok jinak adalah nodul koloid dengan jumlah 143 pasien (50,4%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan diagnosis jinak memiliki persentase kejadian tertinggi yaitu 60%.¹³

Sebanyak 35 diagnosis tunggal yaitu hiperplasia sel folikuler tidak dapat dikelompokkan berdasarkan kriteria TBSRTC. Hiperplasia folikuler dapat dibedakan menjadi kelompok jinak atau ganas jika terdapat temuan spesifik seperti adanya enkapsulasi, ada tidaknya invasi vaskuler dan karakteristik inti spesifik untuk keganasan.¹⁴ FNAB secara efektif memang dapat mendiagnosis nodul jinak dan nodul ganas yang paling umum seperti karsinoma tiroid papiler. Bagaimanapun, harus diketahui FNAB pada nodul tiroid hanya berfungsi sebagai alat skrining dan bukan alat diagnostik untuk tiroid bermotif lesi folikel seperti adenoma folikuler, karsinoma folikuler, dan karsinoma tiroid papiler varian folikuler yang hanya dapat ditegakkan diagnosisnya jika dilakukan pemeriksaan histopatologi.¹⁵ Jadi alasan tidak dapat diklasifikasikannya hiperplasia sel folikuler bukan hanya karena kekurangan kriteria sitomorfologi tetapi faktor-faktor lain dari tes yang membatasi diagnosis sitopatologi.

Dari hasil penelitian nodul tiroid dengan diagnosis jamak yang paling banyak ditemukan adalah neoplasma folikuler dan nodul koloid yaitu sebanyak enam pasien (46,2%).

Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat menunjukkan pada pasien dengan satu atau lebih nodul tiroid ukuran >10mm, kemungkinan kanker tiroid per pasien adalah berbanding terbalik dengan jumlah nodul.¹⁶ Namun untuk diagnosis jamak pada satu atau lebih nodul pada seorang pasien tidak dijelaskan lebih lanjut. Pada penelitian ini tidak dilakukan klasifikasi berdasarkan letak lobus yang terkena, sehingga menjadi hal yang baru untuk dipertimbangkan dilakukan penelitian yang lebih berfokus pada hal ini.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian pada 332 sampel rekam medis pasien dengan nodul tiroid yang dilakukan pemeriksaan FNAB di Instalasi Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar didapatkan

simpulan: Ppopulasi kelompok usia pada pasien nodul tiroid lebih banyak ditemukan pada rentang 40-49 tahun yaitu 106 pasien (31,9 %). Distribusi jenis kelamin pasien dengan nodul tiroid lebih banyak ditemukan pada perempuan sebanyak 259 pasien (78%). Diagnosis klinis pasien nodul tiroid yang paling sering ditemukan adalah tiroid goiter dengan jumlah pasien 179 orang (53,9%). Diagnosis sitologi berdasarkan kriteria TBSRTC persentase tertinggi diduduki kelompok II (Jinak) yaitu sebanyak 169 pasien (59,5 %). Diagnosis spesifik tersering pada kelompok jinak adalah nodul koloid sebanyak 143 pasien (50,4%). Sebanyak 35 diagnosis hiperplasia sel folikuler tidak dapat dikelompokkan kedalam kriteria TBSRTC dan diperlukan pemeriksaan histopatologi untuk mengkonfirmasi jinak atau ganas

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. World cancer report, 2014. WHO Report Geneva: WHO. 2014.
2. Clark DP, Faquin WC. Introduction and Clinical Aspects. Thyroid cytopathology Edisi-2: Springer Science & Business Media; 2010.h.1-8.
3. Kocjan G. Introduction and historical perspective. Fine needle aspiration cytology: diagnostic principles and dilemmas: Springer Science & Business Media; 2006.h.1-3.
4. Masjhur JS. Nodul Tiroid. In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 2. Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014.h.2455-63.
5. Subekti I. Karsinoma Tiroid. In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 2. Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014.h.2471-7.
6. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, dkk. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;98(2):564-70.
7. Utama YDC. Nilai diagnostik karakteristik klinis dibandingkan dengan biopsi patologi anatomi dalam mendiagnosis karsinoma tiroid: Universitas Diponegoro Semarang; 2012.
8. Kumar V, Abbas, A. K., Fausto, N. & Aster, J. C. Endocrine System. In: Kumar V, Abbas, A. K., Fausto, N. & Aster, J. C., editor. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014. p. 715-63.
9. Chen G, Zhu X, Zou X, Yao J, Liang J, Huang H, dkk. 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.
10. Xiang J, Wu Y, Li D, Shen Q, Wang Z, Sun T, dkk. New clinical features of thyroid cancer in eastern China. *Journal of visceral surgery*. 2010;147(1):e54-e7.
11. Trihadi N, Pemayun TGD. Ciri-ciri karakteristik penderita nodul tiroid di poliklinik endokrin dan poliklinik bedah rsup dr. Kariadi Semarang. Semarang: Faculty of Medicine Diponegoro University; 2014.
12. Crosby H, Pontoh V, Merung MA. Pola kelainan tiroid di RSUP Prof. Dr. Rd Kandou Manado periode Januari 2013–Desember 2015. *e-CliniC*. 2016;4(1):15-23
13. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *American journal of clinical pathology*. 2009;132(5):658-65.
14. Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *Journal of clinical pathology*. 2007;60(3):244-50.
15. Faquin WC, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: Diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations. *Diagnostic cytopathology*. 2010;38(10):731-9.
16. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, dkk. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(9):3411-7.

