

KARYA AKHIR

**PERBEDAAN EKSPRESI Ki-67 PADA PASIEN KANKER TIROID
PAPILLARY NON METASTASIS DAN METASTASIS REGIONAL
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**



Oleh:

Eureka Nusra G. T., dr.

011328076310

Pembimbing

Dr. Maryono Dwi Wibowo, dr., Sp.B (K) KL

Dyah Fauziah, dr., SpPA (K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA / RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2020**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

JUDUL

**PERBEDAAN EKSPRESI Ki-67 PADA PASIEN KANKER TIROID
PAPILLARY NON METASTASIS DAN METASTASIS REGIONAL
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

Oleh:

Eureka Nusra G. T., dr.

011328076310

Pembimbing I



Dr. Maryono Dwi Wibowo, dr., Sp.B (K) KL
NIP : 19691115 2009041 001

Pembimbing II



Dyah Fauziah, dr., SpPA (K)
NIP : 19731205 2003122 001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA / RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2020**

HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI KARYA AKHIR

Karya Akhir ini diajukan oleh:

Nama : Eureka Nusra Grahita T., dr

NIM : 011328076310

Program Studi : Ilmu Bedah

Judul : **PERBEDAAN EKSPRESI KI-67 PADA PASIEN
KANKER TIROID PAPILLARY NON METASTASIS DAN METASTASIS
REGIONAL DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

Karya Akhir ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada:

Pada tanggal 4 Februari 2020

Panitia penguji,

1. Pembimbing I : Dr. Maryono Dwi Wibowo, dr.,Sp.B(K)KL 1.



2. Pembimbing II : Dyah Fauziah, dr., SpPA (K) 2.



3. Penguji : Dr. Sahudi, dr., Sp.B (K) KL 3.



4. Penguji : Iskandar Ali, dr., Sp.B (K) Onk 4.



5. Penguji : Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc.,
Sp.PD-KR 5.



Surabaya 27 April 2020

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Bedah

Peneliti



dr. Edwin Danardono,SpB(K)-BD



Eureka Nusra Grahita T., dr

**HALAMAN PERNYATAAN PERSUTUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Eureka Nusra G. T., dr.
NIM : 011328076310
Program Studi : Ilmu Bedah
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Karya akhir

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty- Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul: **PERBEDAAN EKSPRESI Ki-67 PADA PASIEN KANKER TIROID PAPILLARY NON METASTASIS DAN METASTASIS REGIONAL DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA** beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 27 April 2020



Eureka Nusra G. T., dr.

NIM : 011328076310

**LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS
HASIL PENELITIAN KARYA AKHIR**

Yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Eureka Nusra G. T., dr.

Nim : 011328076310

Judul : **PERBEDAAN EKSPRESI Ki-67 PADA PASIEN KANKER
TIROID PAPILLARY NON METASTASIS DAN METASTASIS
REGIONAL DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya akhir sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data dan bukan hasil rekayasa. Apabila dikemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab.

Surabaya, 27 April 2020



Eureka Nusra G. T., dr.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan YME yang senantiasa melimpahkan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir dengan judul **Perbedaan Ekspresi KI-67 Pada Pasien Kanker Tiroid Papillary Non Metastasis Dan Metastasis Regional Di RSUD DR. Soetomo Surabaya**

Saya menyadari bahwa dalam penyusunan karya akhir ini masih jauh dari sempurna, karena itu dengan rasa rendah hati saya mengharapkan kritik dan saran agar karya akhir ini menjadi lebih baik.

Saya pada kesempatan ini, menyatakan rasa terima kasih sebesar – besarnya dan penghargaan setinggi – tingginya kepada:

1. Dr. Maryono Dwi Wibowo, dr.,Sp.B(K)KL, selaku pembimbing utama, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dan bimbingan dalam karya akhir saya.
2. Dyah Fauziah, dr., SpPA (K), selaku pembimbing II, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam karya akhir saya.
3. Dr. Sahudi, dr., Sp.B (K) KL, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan masukan dalam karya akhir saya.
4. Iskandar Ali, dr., Sp.B (K) Onk, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam karya akhir saya.

5. Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD-KR, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan serta koreksi dalam karya akhir saya.
6. Kedua orangtua saya, suami, dan anak-anak yang sangat saya cintai atas kasih sayangnya melalui dukungan dan pengorbanannya saya bisa berada di sini.
7. Teman – teman seperjuangan selama masa pendidikan dan pihak- pihak lain yang telah membantu terselesaikannya karya akhir ini.

Surabaya, 27 April 2020

Eureka Nusra G. T.,dr
NIM : 011328076310

**PERBEDAAN EKSPRESI Ki-67 PADA PASIEN KANKER TIROID
PAPILLARY NON METASTASIS DAN METASTASIS REGIONAL
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

Eureka Nusra G. T. *, Maryono Dwi Wibowo**, Dyah Fauziah***

Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS-I) Ilmu Bedah Umum

Fakultas Kedokteran Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**Staf Pengajar SMF/Lab. Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

***Staf Pengajar SMF/Lab. Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Abstrak

Pendahuluan: Insidensi karsinoma tiroid terus meningkat selama beberapa tahun terakhir. Di Amerika Serikat, insidensinya meningkat dengan rasio tahunan 5.4% pada laki-laki dan 6.5% pada perempuan. Berdasarkan data rekam medis di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2014-2018, sebanyak 433 pasien dilakukan operasi pada kanker tiroidnya, sebanyak 190 (43,8%) diantaranya dilakukan total tiroidektomi dan sebanyak 109 (25,2%) diantaranya menjalani total tiroidektomi dengan Functional Neck Dissection. Kanker tiroid dengan metastasis KGB leher dan metastasis jauh memerlukan tindakan penanganan yang lebih sulit dan kompleks serta memerlukan biaya yang cukup tinggi misalnya pada tindakan functional neck dissection, radical neck dissection ataupun radiasi internal. Di sisi lain, peneliti menemukan bahwa sifat ekspresi Ki-67 dapat digunakan sebagai penanda proliferasi karsinoma sehingga peneliti ingin mencari tahu apakah pemeriksaan Ki67 dapat menjadi faktor prediktor pada kasus metastasis kanker tiroid

Metode Penelitian: Penelitian berupa penelitian analitik observasional dengan desain studi cross sectional. Subyek penelitian dilakukan pengambilan data umum subyek penelitian seperti nama, umur, dan jenis kelamin dicatat. Kemudian dari data tersebut dicatat hasil histopatologi dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia Ki-67 di laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr Soetomo.

Hasil Penelitian: Pada penelitian ini didapatkan total subyek penelitian sebanyak 30 orang. Pasien dengan usia terbanyak adalah diatas usia 50 tahun sebanyak 14 pasien (46,7%), usia 25 – 50 tahun sebanyak 10 pasien (33,3%), dan usia < 25 tahun sebanyak 6 pasien (20,0%) dengan rerata usia $47,57 \pm 2,867$ tahun. Dari 30 subyek penelitian, 15 pasien dilakukan total tiroidektomi dan FND (50%) dan 15 pasien dilakukan total tiroidektomi (50%). Dari penelitian ini didapatkan rerata ekspresi Ki-67 pada pasien kanker tyroid adalah $14,00\% + 2,904\%$. Nilai minimum ekspresi Ki-67 1% dan nilai maksimum ekspresi Ki-67 60%. Berdasarkan data, dilakukan uji statistik dengan Pearson ChiSquare, bahwa didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik dengan nilai $p = 0,029 (<0,05)$. Pada penelitian ini, dari hasil ekspresi Ki-67 pada kelompok metastasis kelenjar getah bening regional dan non metastasis kelenjar getah bening regional didapatkan nilai cut off point adalah 15%.

Kesimpulan: Dari penelitian ini didapatkan perbedaan yang signifikan antara ekspresi Ki-67 yang tinggi dan kecenderungan terjadinya metastasis kelenjar getah bening pada pasien dengan kanker tiroid papillary ($p=0,029$). Semakin tinggi tingkat ekspresi Ki-67 pada pasien kanker tiroid papillary, semakin tinggi kemungkinan terjadinya metastasis kelenjar getah bening regional.

Keywords: kanker tiroid, metastasis, Ki-67, tiroidektomi

THE DIFFERENCE OF Ki-67 EXPRESSION ON PATIENT WITH THYROID PAPILLARY CARCINOMA NON METASTASES AND REGIONAL METASTASES IN Dr. SOETOMO GENERAL HOSPITAL SURABAYA

Eureka Nusra G. T. *, Maryono Dwi Wibowo**, Dyah Fauziah***

*Resident of General Surgery Airlangga Medical Faculty/Soetomo General Hospital Surabaya

**General Surgery Department Airlangga Medical Faculty/Soetomo General Hospital Surabaya

***Anatomy Pathology Department Airlangga Medical Faculty/Soetomo General Hospital Surabaya

Abstract

Introduction: The incidence of thyroid carcinoma has continued to increase over the past few years. In the United States, the incidence is increasing at an annual ratio of 5.4% for men and 6.5% for women. Based on medical records at Dr. Soetomo Regional Hospital in 2014-2018, 433 patients underwent surgery for thyroid cancer, 190 (43.8%) had total thyroidectomy and 109 (25.2%) total thyroidectomy with Functional Neck Dissection. Thyroid cancer with regional lymph node metastases and distant metastases require more difficult and complicated actions which are quite high in cost of functional neck dissection, radical neck dissection or internal radiation. On the other hand, we found that the properties of Ki-67 can be used as markers of carcinoma proliferation, so we would like to find out whether examining Ki-67 can be a predictor in metastatic cases of thyroid cancer.

Methods: The study was an observational analytic study with a cross sectional study design. The general research subject data were collected and the histopathological results were recorded. Ki-67 immunohistochemistry was examined in the Anatomy Pathology laboratory of Soetomo General Hospital.

Research Results: In this study, a total of 30 research subjects were obtained. Patients with the most age were over 50 years old with 14 patients (46.7%), aged 25-50 years were 10 patients (33.3%), and aged <25 years were 6 patients (20.0%) with an average age 47.57 ± 2.867 years. From the 30 study subjects, 15 patients underwent total thyroidectomy and FND (50%) and 15 patients underwent total thyroidectomy (50%). From this study, the mean expression of Ki-67 in thyroid cancer patients was $14.00\% + 2.904\%$. The minimum value of Ki-67 expression is 1% and the maximum value of Ki-67 expression is 60%. Based on the data, a statistical test was performed with Pearson *ChiSquare*, that statistically significant differences were obtained with a value of $p = 0.029 (<0.05)$. Regional lymph obtained cut off point value is 15%.

Conclusion: From this study a significant difference was found between the high Ki-67 expression in non-metastases and regional lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma ($p = 0.029$). The higher the level of expression of Ki-67 in papillary thyroid carcinoma patients, the higher the possibility of regional lymph node metastases.

Keywords: thyroid carcinoma, regional metastasis, Ki-67, thyroidectomy

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN PANITIA PENGUJI	iii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Tujuan penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan umum	4
1.3.2. Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat teoritis	5
1.4.2. Manfaat klinis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Definsi Kanker Tiroid	6
2.2. Epidemiologi	6
2.3. Anatomi Kelenjar Tiroid	7
2.4. Histologi Kelenjar Tiroid	8
2.5. Fisiologi Kelenjar Tiroid.....	10
2.6. Struma Tiroid	11
2.7. Faktor Risiko Kanker Tiroid	17
2.8. Jenis Kanker Tiroid.....	17

2.9. Gambaran Klinis	18
2.10. Pemeriksaan Fisik Kanker Tiroid	19
2.11. Pemeriksaan Penunjang Kanker Tiroid.....	19
2.12. Gambaran Patologi Anatomi.....	20
2.13. Terapi Kanker Tiroid	24
2.14. Hubungan Kanker Tiroid dengan Usia.....	25
2.15. <i>Neck Dissection</i>	26
2.16. Ki-67	30
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	40
3.1 Kerangka Konseptual	40
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	41
3.3 Hipotesis Penelitian.....	41
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	42
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	42
4.2 Populasi Penelitian.....	42
4.3 Sampel Penelitian.....	42
4.3.1 Besar Sampel.....	42
4.3.2 Pengambilan Sampel	43
4.4 Kriteria Penelitian	43
4.4.1 Kriteria Inklusi	43
4.4.2 Kriteria Eksklusi.....	44
4.5 Variabel Penelitian	44
4.6 Definisi Operasional	45
4.7 Prosedur Penelitian	46
4.7.1 Pengumpulan Data.....	46
4.7.2 Analisis Data.....	46
4.8 Kerangka Operasional	47
4.9 Lokasi, waktu, dan Jadwal Penelitian	47
4.9.1 Lokasi Penelitian.....	47
4.9.2 Waktu Penelitian.....	47
4.10 Biaya Penelitian	48

BAB 5 HASIL PENELITIAN	49
5.1 Deskripsi Data Penelitian.....	49
5.2 Karakteristik Subyek Penelitian.....	49
5.3 Perbandingan Jenis Kelamin dengan Adanya Metastasis Kelenjar Getah Bening Regional	51
5.4 Perbandingan Usia dengan Adanya Metastasis Kelenjar Getah Bening Regional.....	52
5.5 Perbandingan Ekspresi Ki-67 pada Pasien Kanker Tiroid dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Regional dan Non Metastasis	52
5.6 Cut-off Point Tingkat Ekspresi Ki-67 pada Subyek Penelitian ...	54
BAB 6 PEMBAHASAN.....	56
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	64
7.1 Kesimpulan	64
7.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
Lampiran 1	68
Lampiran 2	69
Lampiran 3	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi Kelenjar Tiroid	7
Gambar 2.2. Gambar Histologi Kelenjar Tiroid	9
Gambar 2.3. Karsinoma Folikuler.....	20
Gambar 2.4. Karsinoma Sel Hurtle	21
Gambar 2.5. Karsinoma Papillary	23
Gambar 2.6. Karsinoma Medulary.....	24
Gambar 2.7. Operasi Kelenjar Tiroid dan Paratiroid	24
Gambar 2.8. Level Kelenjar Getah Bening Leher.....	27
Gambar 2.9. <i>Complete Functional Neck Dissection</i>	30
Gambar 2.10 Pengaruh Ki-67 pada Proliferasi Kanker.....	36
Gambar 3.1. Kerangka Konseptual Penelitian	40
Gambar 4.1. Kerangka Operasional Penelitian	47
Gambar 5.1. Gambaran histopatologi kelompok metastasis KGB regional (Ekspresi Ki-67 60%)	53
Gambar 5.2. Gambaran histopatologi kelompok metastasis KGB regional (Ekspresi Ki-67 60%)	53
Gambar 5.3. Gambaran histopatologi kelompok metastasis KGB regional (Ekspresi Ki-67 1%)	54
Gambar 5.4 Kurva ROC.....	55
Gambar 6.1. Siklus sel	58

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi sistem IRS	38
Tabel 2.2 Ki-67 pada nodul jinak dan ganas tiroid	38
Tabel 4.1. Definisi Operasional Penelitian	45
Tabel 4.2. Rencana Jadwal Penelitian.....	48
Tabel 5.1 Distribusi Subyek Penelitian.....	50
Tabel 5.2. Metastasis pada Subyek Penelitian	50
Tabel 5.3. Rerata Ekspresi Ki-67 pada Pasien Kanker Tyroid	50
Tabel 5.4. Tabulasi Silang Usia dan Jenis Kelamin terhadap Adanya Metastasis Kelenjar Getah Bening Regional.....	51
Tabel 5.5. Uji Statistik Distribusi Jenis Kelamin Kelompok Metastasis dan Non Metastasis	51
Tabel 5.6. Uji Statistik Distribusi Usia Kelompok Metastasis dan Non Metastasis.....	52
Tabel 5.7. Uji Statistik Ekspresi Ki-67 Kelompok Metastasis dan Non Metastasis.....	53
Tabel 5.8 Hasil Uji Variabel Ki-67	55

DAFTAR SINGKATAN

PTC	<i>Papillary Thyroid Carcinoma</i>
FND	Functional Neck Dissection
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i>
TRH	<i>Tiroid Releasing Hormon</i>
LT4	<i>Levothyroxine</i>
HTG	<i>Human Thyroglobulin</i>
RND	<i>Radical Neck Dissection</i>
KGB	Kelenjar Getah Bening