

Hubungan kadar testosteron total serum dengan kadar *free t4* dan gejala klinis pada wanita dengan penyakit graves di RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang

¹Said Anshori, ¹Yulianto Kusnadi, ²Erial Bahar

¹Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang

²Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang
Email:

Abstrak. Penyakit Graves merupakan penyakit autoimun pada kelenjar tiroid yang menyebabkan kondisi hipermetabolik ditandai dengan peningkatan kadar hormon T3 dan T4 penurunan kadar hormon TSH. Insidensi penyakit Graves di dunia adalah 20-50 kasus/100.000 penduduk tiap tahunnya. Hormon tiroid mempengaruhi fungsi neurotransmitter secara langsung, metabolisme jaringan, proses oksidasi jaringan, proses pertumbuhan, sintesis protein, termogenesis jaringan, laju metabolik basal. Pada hipertiroid kadar testosteron meningkat, terutama testosteron total karena *sex hormones binding globulin (SHBG)* yang meningkat. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui korelasi kadar testosteron total serum dengan kadar *ft4* serum dan gejala klinis pada pasien penyakit Graves yang berobat di RSMH Palembang. Penelitian ini adalah uji korelasi untuk melihat hubungan korelasi testosteron total serum dengan kadar *ft4* dan gejala klinis pada pasien penyakit Graves yang berobat di RSMH Palembang dari Februari 2021 hingga April 2021. Jumlah subjek penelitian sebanyak 23, merupakan pasien penyakit hipertiroid Graves yang berobat di RSMH Palembang. Semua subjek dilakukan pemeriksaan kadar *ft4*, TSH, indeks Wayne, dan kadar testosteron total. Terdapat 23 orang subjek penelitian dengan median umur 30.9 tahun. Median *ft4* sebesar 1.10 ng/L dengan rentang 0.75 ng/L - 4.81 ng/L. Terdapat 3 kelompok berdasarkan *ft4* yaitu kelompok rendah, normal, dan tinggi dengan batasan operasional kadar *ft4* normal sebesar 0.7 - 1.48 ng/L. Nilai median indeks Wayne sebesar 20 dengan rentang 17-33. Tidak terdapat subjek dalam kategori eutiroid. Terdapat 11 (47.8%) subjek dengan kategori meragukan (rentang indeks 11-19), 12 (52.2%) subjek hipertiroid (indeks >19). Nilai rerata kadar testosteron sebesar 34.83 μ IU/L. Terdapat korelasi yang bermakna antara testosteron total dengan *ft4* ($p=0,00$, $r=0,677$), testosteron total dengan indeks Wayne ($p=0,00$, $r=0,799$). Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar testosteron total dengan *ft4* dan gejala klinis berdasar indeks Wayne.

KataKunci: *ft4*, Penyakit Graves, Indeks Wayne, Testosteron Total

Abstract. Graves' disease is an autoimmune disease that affects the thyroid gland, causing a hypermetabolic condition characterized by increased levels of T3 and T4 hormones and low levels of TSH hormones. Thyroid hormones directly affect neurotransmitter function, tissue metabolism, tissue oxidation, growth processes, protein synthesis, thermogenesis tissue, basal metabolic rate. In hyperthyroidism including Graves' hyperthyroidism, testosterone levels increase, especially total testosterone. The purpose of this study was to determine the correlation between serum total testosterone levels and *ft4* serum levels and clinical symptoms in Graves' disease patients who were treated at RSMH Palembang. This study is a correlation test to see the correlation between total testosterone levels serum levels and *ft4* serum and clinical symptoms in Graves' disease patients who are being treated at RSMH Palembang from February 2021 to April 2021. The number of study subjects was 23, which were Graves hyperthyroid disease patients who were treated at RSMH Palembang. All subjects were tested for *ft4*, TSH, Wayne's index, and total testosterone levels. There were 23 research subjects with medical ages 30.9 years. The median *ft4* was 1.10 ng / L with a range of 0.75 ng / L - 4.81 ng / L. There are 3 groups based on *ft4*, namely the low, normal, and high groups with an operational limit of normal *ft4* levels of 0.7 - 1.48 ng / L. The median value for the Wayne index is 20 with a range of 17-33. There were no subjects in the euthyroid category. There were 11 (47.8%) subjects in the doubtful category (index range 11-19), 12 (52.2%) subjects with hyperthyroidism (index > 19). The mean value of total testosterone levels was 34.83 μ IU / L. There is a significant correlation between *ft4* levels with total testosterone levels ($p = 0.00$, $r = 0.677$) and Indeks wayne with total testosterone levels ($p = 0.00$, $r = 0.799$). There is a significant relationship between total testosterone serum levels with *ft4* serum levels and index Wayne.

Keywords: *ft4*, Graves' Disease, Wayne's Index, Total Testosterone

Pendahuluan

Penyakit Graves adalah penyakit autoimun yang mengenai kelenjar tiroid. Penyakit ini menyebabkan kondisi hipermetabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar hormon T3 dan T4 serta rendahnya kadar hormon TSH. Peningkatan konsentrasi hormon tiroid T3 dan T4 menghasilkan tingkat metabolisme basal yang lebih tinggi, peningkatan konsumsi oksigen dan dapat menyebabkan suatu kondisi emergensi akibat hipermetabolisme tersebut.^{1,2}

Insidensi penyakit Graves di dunia adalah 20-50 kasus/100.000 penduduk tiap tahunnya. Resiko terkena penyakit Graves 3% untuk wanita dan 0,5% untuk laki-laki.³

Di Indonesia, insidensi penyakit Graves belum diketahui pasti. Berdasarkan Data Riskesdas tahun 2007 didapatkan 12,8% laki-laki dan 14,7% perempuan memiliki kadar TSH rendah.⁴

Pada penyakit Graves terjadi supresi TSH dan peningkatan hormon tiroid yang salah satunya fT4. Peningkatan fT4 dapat menimbulkan gejala dan tanda klinis pada pasien. Gejala dan tanda klinis dapat dinilai dengan alat ukur menggunakan indeks Wayne. Gejala klinis hipertiroid berupa gelisah, gugup, mudah tersinggung, keringat berlebih, jantung berdebar, kelelahan dan kelemahan, penurunan berat badan, sering buang air besar. Penyakit Graves ditentukan bila ditemui tanda dan gejala yang terdiri dari gondok, palpitasi (takikardia), dan eksoftalmus.^{2,5,6,7}

Peningkatan kadar testosteron total serum juga ditemukan pada penyakit Graves, karena ikatannya dengan *sex hormones binding globulin (SHBG)*, dimana SHBG ini meningkat pada hipertiroid. Selain itu peningkatan testosteron juga terjadi karena penurunan pembersihannya di dalam darah.^{9,11,12}

Beberapa studi telah menghubungkan antara hormon tiroid dan testosteron. Hipertiroid dihubungkan dengan penurunan kadar *free testosterone*, peningkatan SHBG dan testosteron total.^{11,13} Sedangkan penelitian lain menunjukkan hasil yang berlawanan, yaitu testosteron total yang tinggi, ditemukan pada pasien hipotiroid tiroiditis Hashimoto. Dalam penelitian yang sama, pada kelompok hipotiroid tiroiditis Hashimoto, *free testosterone* secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien sehat dan eutiroid.

Beranjak dari kontradiksi ini membuat peneliti tertarik untuk meneliti, bagaimana kadar

testosteron pada pasien hipertiroid Penyakit Graves di Palembang. Belum adanya penelitian tentang kadar testosteron total dengan kadar fT4 dan gejala klinis pada pasien dengan penyakit Graves di Palembang menjadi alasan berikutnya dari peneliti untuk melakukan penelitian.

Metode

Penelitian menggunakan uji korelasi untuk melihat hubungan korelasi kadar testosteron total serum dengan kadar fT4 dan gejala klinis pada wanita dengan penyakit Graves yang berobat di di poliklinik rawat jalan dan rawat inap RSMH Palembang mulai Februari s.d April 2021 RSMH Palembang

Sampel penelitian adalah populasi penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang diperoleh dari perhitungan rumus, didapatkan sampel minimal 21 pasien. Kriteria inklusi meliputi semua pasien wanita usia 18-50 tahun dengan penyakit Graves yang berobat ke RS yang telah menandatangani formulir *informed consent*. Kriteria eksklusinya yaitu sedang mendapat terapi steroid dan terapi hormon dalam 2 minggu terakhir, pasien gagal ginjal kronik dan gangguan hati berat, menopause. Sampel dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, penghitungan skor indeks Wayne, fT4, TSH, testosteron total serum. Lalu data dikumpulkan dan dilakukan analisis menggunakan SPSS versi 24. Etika penelitian diperoleh dari komite etik di RSMH Palembang

Hasil

Pada penelitian ini jumlah subjek sebanyak 23 orang dilakukan uji normalitas *Saphiro-Wilk*. Karakteristik dasar dapat dilihat di tabel 1.

Nilai median indeks Wayne pada penelitian ini sebesar 20. Terdapat 3 klasifikasi indeks Wayne pada penelitian, tidak terdapat subjek penelitian yang masuk dalam kategori eutiroid atau indeks Wayne kurang dari 11. Terdapat 11 subjek atau 47.8% yang masuk dalam kategori indeks Wayne meragukan dengan rentang indeks 11 hingga 19. Pada kategori indeks Wayne hipertiroid dengan indeks lebih dari 19, terdapat 12 subjek atau 52.2% dari total subjek penelitian.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik subjek	N (%)	Rerata + SD	Median (rentang)*
<u>Usia (tahun)</u>			30.9 (18-46)
• 18-25	9 (39.1)		
• 26-35	7 (30.5)		

• 36-45	4 (17.4)	20.84
• 46-55	3 (13)	(18.67-23.80)
IMT		
• Kurang	0 (0)	
• Normal	19	
• Lebih	(82.6)	
Pekerjaan		
• Mahasiswa	7 (30.4)	
• Ibu rumah tangga	10	20 (17-33)
• PNS	(43.5)	
• Honorer	4 (17.4)	1.10
Hipertensi		
• Ada	2 (8.7)	(0.75-4.81)
• Tidak ada	4 (17.4)	
Indeks Wayne		
• Meragukan	11	102
• Hipertiroid	(47.8)	(88-161)
	12	
	(52.2)	
ft4 (ng/L)		
• normal	34.83	
• tinggi	± 14.91	
	13	
	(56.5)	
Testosteron (μIU/L)		
	10	17.09
	(43.5)	± 5.34
GDS (mg/dL)		
	0.64 $\pm$	
	0.12	
Ureum (mg/dL)		
	162.83	
	± 21.89	
Kreatinin (mg/dL)		
	94.43 $\pm$	
	21.84	
Kolesterol Total (mg/dL)		
	52.30 $\pm$	
	8.37	
LDL (mg/dL)		
	100.52	
	± 28.44	
HDL (mg/dL)		
Trigliserida (mg/dL)		
Obat Anti Tiroid		
• PTU	15	
• Thiamazole	(65.2)	
	8 (34.8)	

Uji Shapiro Wilk $p < 0,05^*$

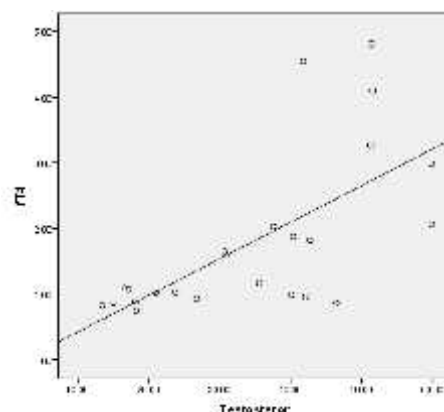
Nilai median ft4 pada penelitian sebesar 1.10 ng/L. Tiga kelompok ft4 pada penelitian yaitu kelompok rendah, normal, dan tinggi dengan nilai normal kadar ft4 normal sebesar 0.7 – 1.48 ng/L.

Nilai rerata kadar testosteron total pada penelitian ini sebesar 34.83 ± 14.91 μ IU/L. Rerata kadar testosteron total pada kelompok ft4 normal adalah 25.69 ± 11.42 μ IU/L, sedangkan pada kelompok ft4 tinggi didapatkan rerata kadar testosteron lebih tinggi yaitu sebesar 46.7 ± 9.64 μ IU/L. Hal ini dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Kadar Testosteron total serum pada kelompok ft4 dan indeks Wayne

Variabel	N (%)	Rerata + SD Testosteron total (μ IU/L)
Indeks Wayne		
• Meragukan	11 (47.8)	25.69 $\pm$ 11.42
• Hipertiroid	12 (52.2)	46.7 $\pm$ 9.64
ft4 (ng/L)	13 (56.5)	23.49 $\pm$ 10.99
• normal	10 (43.5)	44.77 $\pm$ 4,93
• tinggi		

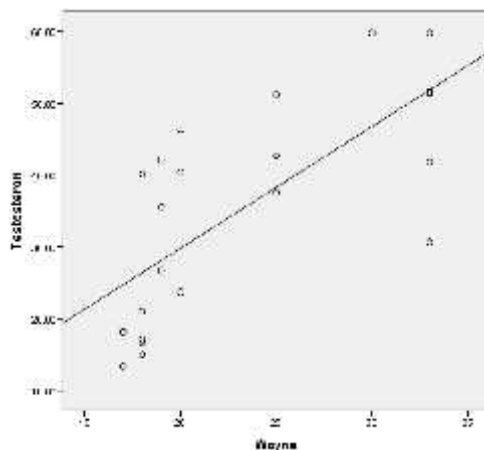
Hasil analisis uji korelasi kadar testosteron total terhadap kadar ft4 pada analisis bivariat dengan *Spearman rho* didapatkan nilai p sebesar 0,000 dimana $p < 0,05$ sehingga korelasi atau hubungan kadar testosteron total serum dengan kadar ft4 serum bermakna signifikan secara statistik. Nilai kekuatan korelasi termasuk dalam korelasi positif kuat dengan nilai $r = 0,677$ (Gambar 1)



Gbr. 1. Korelasi Testosterone Total Serum dan indeks Wayne

Hasil analisis korelasi kadar testosteron total serum terhadap indeks Wayne didapatkan nilai p sebesar 0,000 dimana $p < 0,05$, dan $r = 0,799$ sehingga didapatkan korelasi yang bermakna signifikan secara statistik dengan nilai kekuatan korelasi kuat dengan hubungan yang bersifat positif atau searah antara kadar serum fT4 terhadap indeks Wayne pada penelitian.

Gbr 2. Korelasi Testosteron Total Serum dengan Indeks Wayne



Analisis multivariat yang dilakukan, didapatkan formula

$$Y_{\text{Testosteron}} = 36.99 - 0.372 \text{ Usia} + 0.698 \text{ fT4}$$

Pada penelitian ini yang berhubungan signifikan dengan kadar testosteron ialah usia dan fT4, dengan interpretasi setiap 36.99 testosteron berbanding terbalik dengan 0.372 usia dan mempengaruhi 0.698 nilai fT4.

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan median usia subjek sebesar 30,9 tahun dengan rentang usia 18 sd 48 tahun. Kelompok usia didominasi oleh usia 18 - 25 tahun sebanyak 9 subjek (39.1%) diikuti oleh kelompok usia 26-35 tahun atau dewasa awal sebanyak 7 subjek (30.5%). Hasil ini sama dengan penelitian dengan penelitian di Amerika Serikat oleh Hollowell dkk dimana usia puncak hipertiroid pada kelompok usia 20-39 tahun.⁴⁸ Penelitian di Kroasia, Vrcina dkk yang menunjukkan rentang usia 20-50 tahun.⁴⁹ Hasil penelitian Jurecka-Lubieniecka, dkk di Polandia, rerata usia penelitian acuan 41 ± 14 tahun.⁵⁰ Hasil ini sesuai dengan data prevalensi bahwa penyakit Graves lebih banyak ditemukan pada usia yang produktif, oleh karena pada usia produktif terjadi peningkatan hormonal. Di Indonesia sendiri kelompok umur terbanyak pasien Graves di

kelompok umur 20-39 tahun pada penelitian Asturiningtyas di Magelang.⁵¹

Selanjutnya pada penelitian ini, didapatkan data kelompok dewasa akhir atau usia 36 hingga 45 tahun sebanyak 4 subjek atau 17.4%. Kelompok usia lansia awal atau usia 46 tahun hingga 55 tahun sejumlah 3 subjek atau 13%.

Nilai median IMT pada penelitian ini sebesar 20.84 kg/m² dengan rentang IMT 18.67 kg/m² hingga 23.80 kg/m². Nilai median IMT subjek penelitian masuk dalam kategori normal. Hal ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Gokhan, dkk yang menunjukkan rerata BMI pasien wanita dengan hipertiroid adalah 23.3 ± 6.9 .⁵⁵ Pada penelitian ini, tidak terdapat subjek yang masuk dalam kelompok IMT kurang atau IMT kurang dari 18.5 kg/m². Dominasi subjek penelitian masuk dalam kelompok IMT normal yaitu IMT dengan rentang 18.5 kg/m² hingga 22,9 kg/m² yaitu 19 subjek atau 82.6%. Terdapat 4 subjek atau 17.4% kelompok IMT lebih dengan rentang IMT 23 kg/m² hingga 24.9 kg/m². Tidak terdapat subjek penelitian dengan IMT obese atau IMT lebih dari atau sama dengan 25 kg/m².

Pada hipertiroid, T3 memiliki efek dilatasi resistensi arteriolar sehingga menurunkan resistensi vaskular sistemik. Hal ini menstimulasi pelepasan renin dan resorpsi natrium, menghasilkan penambahan volume darah dan peningkatan *venous return* ke jantung. Pada hipertiroid denyut jantung dan kontraktilitas jantung akan meningkat, walaupun saat istirahat. Selain itu *cardiac output* juga meningkat. Perubahan hemodinamik ini akan menyebabkan peningkatan tekanan darah sistolik. Pada penelitian ini terdapat 4 subjek atau 17.4% dari total subjek yang memiliki darah tinggi atau hipertensi dan setelah dianamnesis lebih lanjut, hipertensi yang terjadi didapat sesudah pasien mengalami penyakit Graves. Hal ini sesuai dengan penelitian Berta, dkk. yang menyatakan gangguan tiroid dapat mempengaruhi penyakit kardiovaskular termasuk hipertensi.⁵² Hasil yang tidak jauh berbeda dibandingkan dengan penelitian di Georgia oleh Prisant dkk, bahwa prevalensi hipertensi meningkat pada pasien hipertiroid, 20-30% pasien dengan hipertiroid dijumpai hipertensi.⁵³

Pada penelitian ini, didapatkan nilai median indeks Wayne sebesar 20 dengan rentang 17 hingga 33 yaitu kategori hipertiroid. Temuan ini tentunya mendukung diagnosis penyakit Graves dimana subjek mengalami hipertiroid. Terdapat 3 klasifikasi indeks Wayne pada penelitian ini, tidak terdapat subjek penelitian yang masuk dalam kategori eutiroid atau indeks Wayne kurang dari

11. Kelompok indeks Wayne subjek penelitian didominasi oleh kelompok hipertiroid atau besar indeks lebih dari 19 dengan total subjek 12 orang atau 52.2% diikuti oleh subjek yang masuk dalam kelompok indeks Wayne meragukan dengan indeks 11 hingga 19 total 11 subjek atau 47.8% dari total.

Nilai median fT4 pada penelitian sebesar 1.10 ng/L dengan rentang 0.75 ng/L hingga 4.81 ng/L. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Gokhan dkk yang menunjukkan rerata fT4 pasien sebesar $2,24 \pm 1,3$. Perbedaan ini dapat disebabkan karena pada penelitian Gokhan dkk, sampel penelitian adalah pasien yang belum mendapat terapi anti hipertiroid.⁵⁵ Terdapat tiga kelompok fT4 pada penelitian ini yaitu kelompok rendah, kelompok normal, dan kelompok tinggi dengan batasan operasional kadar fT4 normal sebesar 0.7 – 1.48 ng/L. Tidak terdapat subjek yang masuk dalam kelompok fT4 rendah. Terdapat 13 subjek atau 56.5% dan 10 subjek atau 45.3% berturut-turut yang masuk dalam kelompok fT4 normal dan tinggi.

Nilai rerata kadar testosteron total pada penelitian ini sebesar $34,83 \pm 14,91$ μ IU/L. Kadar rerata testosteron dalam penelitian masih masuk kedalam batas normal. Hasil ini berbeda dengan penelitian Atis Gokhan dkk, dimana hasil yang didapat rerata testotestosterone $56,8 \pm 36,6$. Perbedaan ini dapat disebabkan karena pada penelitian Atis Gokhan dkk, sampel penelitian adalah pasien yang belum mendapat terapi anti hipertiroid.¹⁰ Tetapi pada kelompok fT4 yang tinggi dan indeks Wayne yang tinggi, Rerata kadar testotestosterone total lebih tinggi dibanding kelompok pada kelompok fT4 normal dan indeks Wayne yang meragukan, yaitu berturut-turut sebesar $46,7 \pm 9,64$ μ IU/L dan $44,77 \pm 4,93$ μ IU/L, dibandingkan dengan $25,69 \pm 11,42$ μ IU/L dan $23,49 \pm 10,99$ μ IU/L. Pada kelompok fT4 tinggi dan indeks Wayne hipertiroid, hasilnya hampir sama dengan penelitian Atis dkk yang telah disebutkan sebelumnya. Kondisi hipertiroid yang dalam hal ini dapat ditandai dengan hormone tiroid meningkat dan atau tingginya nilai dari indeks Wayne dihubungkan dengan peningkatan kadar testotestosterone total serum. Peningkatan ini terkait dengan peningkatan kadar SHBG dan penurunan klirens dari testotestosterone pada pasien dengan hipertiroid.^{10,11,12}

Profil lipid pada penelitian dinilai dengan pemeriksaan kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida. Nilai rata-rata kolesterol total dalam penelitian ialah sebesar $162,83 \pm 21,98$ mg/dL. Nilai rata-rata variabel LDL, HDL, dan trigliserida pada penelitian ialah $94,43 \pm 21,94$ mg/dL, $52,30 \pm 8,37$ mg/dL, dan $100,52 \pm 28,44$ mg/dL, berturut-turut. Pada pasien hipertiroid, dapat

terjadi penurunan kolesterol total dan HDL, tetapi tidak ada perbedaan distribusi LDL dan trigliserida pada hipertiroid dibandingkan dengan eutiroid. Terapi yang diberikan pada pasien dengan klinis hipertiroid akan membuat kembali normalnya profil lipid. Pada penelitian ini. Pasien telah mendapat obat anti tiroid seperti PTU atau thiamazole. Rerata profil lipid pada sesuai dengan jurnal ilmiah oleh Rezos, dimana akan terjadi restorasi profil lipid pada pasien hipertiroid yg mendapatkan terapi antitiroid.⁵⁴

Korelasi Testosteron Total Serum Serum dengan Kadar fT4 Serum

Hasil analisis Spearman rho untuk mencari korelasi atau hubungan kadar fT4 terhadap testosteron total memberikan nilai p sebesar 0,000. Nilai $p < 0,05$ memberikan kemaknaan signifikan secara statistik pada korelasi fT4 dengan kadar testosteron total serum. Korelasi hubungan ini bersifat positif atau searah dengan koefisien korelasi $r = 0,677$ yang masuk ke dalam kategori hubungan kuat. Temuan signifikan yang serupa terdapat pada jurnal ilmiah oleh Ford dkk. dimana didapatkan korelasi kuat yang signifikan antara kadar fT4 dengan kadar testosteron.⁵⁵ Kondisi hipertiroid menyebabkan peningkatan *sex-hormone-binding globulin* atau SHBG dan peningkatan konsentrasi testosteron total. Hasil ini didukung penelitian Loric, dkk di Perancis dimana terjadi kenaikan kadar fT4 dan testosteron total pada pasien wanita dengan hipertiroidisme.^{10,45,55}

Korelasi Testosteron Total dengan Indeks Wayne

Hasil uji analisis statistik untuk mencari korelasi antara testosteron dan indeks Wayne pada penelitian ini memberikan kemaknaan yang signifikan secara statistik dengan nilai p sebesar 0,000 atau $p < 0,05$. Nilai koefisien korelasi sebesar 0,799 masuk dalam kategori kuat dengan arah korelasi yang positif atau sejalan. Testosterone total akan meningkat pada hipertiroid. Kenaikan kadar SHBG serum dan peningkatan tingkat tinggi testosteron ke SHBG, mengakibatkan peningkatan kadar testotestosterone total. Selain itu penurunan pembersihan di dalam darah juga turut berperan pada peningkatan kadar testotestosterone total. Hal ini hampir sama dengan penelitian oleh Loric, dkk di Perancis, bahwa terjadi peningkatan testotestosterone total pada pasien hipertiroid. Temuan ini sejalan dengan Meikle dimana gangguan kadar hormon tiroid memengaruhi kadar testosteron, pada keadaan hipotiroid atau kurang hormon tiroid, kadar testosteron ikut menurun. Maka dari itu, kadar testosteron berkaitan dengan indeks Wayne yang menjadi tolak ukur keadaan hipertiroid.^{10,45,56}

Analisis Multivariat

Berdasarkan hasil analisis multivariate menggunakan regresi linear untuk mencari hubungan antara testosterone dengan variabel usia, IMT, fT4, indeks Wayne, kolestrol total, HDL, TG, dan hipertensi, didapatkan formula $Y_{\text{Testosteron}} = 36.99 - 0.372 \text{ Usia} + 0.698 \text{ fT4}$

Variabel usia dan variabel indeks Wayne memiliki kemaknaan signifikan terhadap formula dengan interpretasi setiap 36.99 testosteron berbanding terbalik dengan 0.372 usia dan mempengaruhi 0.698 nilai fT4. Temuan ini sejalan dengan penelitian ilmiah oleh Zirkin, dkk dimana kadar testosteron berbanding terbaik dengan usia.⁵⁸ Sementara pengaruh testosteron dengan indeks Wayne dijelaskan oleh Ford, dkk dimana kadar testosteron semakin meningkat pada keadaan hipertiroid maka dari itu terdapat korelasi dan pengaruh yang sejalan atau bernilai positif dari testosteron dengan indeks Wayne.

Simpulan

Terdapat korelasi bermakna dengan kekuatan korelasi kuat antara kadar testosterone total serum dengan fT4 serum dan terdapat korelasi bermakna dengan kekuatan korelasi kuat antara kadar testosterone total serum dengan gejala klinis berdasar indeks Wayne pada pasien wanita dengan penyakit Graves di RSMH Palembang.

Daftar Pustaka

- Hegedus L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:355-71
- Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones*. 2018 Apr;50(2):177-182.
- Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data. *Endocrine*. 2017;56(3):568-578
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi dan Analisis Penyakit Tiroid. Jakarta. Infodatin. 2015
- Thyroid Disorder. *Endocrinology and Metabolism Section 13th. Harrisons Internal Medicine 20th*. 2018. McGrawhill. USA. p. 905-908.
- Pedoman Pengelolaan Penyakit Hipertiroid. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Perkeni*. Jakarta. 2013.
- Naraintran S, David SKS, Raveendran K, Pilla BKE. Accuracy of Wayne's criteria in diagnosing hyperthyroidism: a prospective study in south Kerala, India. *Int Surg J* 2018;5:1267- 70.
- Decroli Eva. Testosteron And The Benefit for Men's Health. Universitas Andalas. Padang.
- Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis—some new perspectives. *Endocrinology* 2001; **142**: 4589–94.
- Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Gurbuz C, Ofluoglu Y, Cil E, and Caskurlu T. Hyperthyroidism: A risk factor for female sexual dysfunction. *J Sex Med* 2011;8:2327–2333.
- Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet* 2007;369:597–611.
- Susan R Davis, Sarah Wahlin-Jacobsen. Testosterone in women—the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 (15) 00284.
- Brenta G, Schnitman M, Gurfinkel M, Damilano S, Pierini A, Sinay I, Pisarev MA. Variations of sex hormone-binding globulin in thyroid dysfunction. *Thyroid* 1999;9:273–7.
- Djokomoeljanto R. Kelenjar Tiroid, Hipotiroidisme, dan Hipertiroidisme. In: Alwi I, Setiadi S, Setiyohadi B, Simadibrotto M, Sudoyo AW. *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 5th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009. P 1993-2008
- Guyton, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (Terjemahan)*. 11 ed. Rachman RY, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N, editors. Jakarta: EGC; 2007. P. 1187-1201
- Diana T, Olivo PD, Kahaly GJ. Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. *Horm Metab Res*. 2018 Dec;50(12):853-862
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48
- Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):599-607
- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' Disease. *CMAJ*. 2003;168(5):575-85
- Boyages SC. The neuromuscular system and brain in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2000. p. 631-3
- Wiersinga WM, Prummel MF. An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:297-319
- Task Force on Thyroid Diseases. Indonesian Clinical Practice Guidelines for Hyperthyroidism. *Journal of the ASEAN*

- Federation of Endocrine Societies*.2014; 27(1)-34
23. Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid* 2002;12:305-11
 24. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015; 2: 358–73.
 25. Kahaly George J, Luigi Bartalena, Lazlo Hegedüs, Laurence Leenhardt, Kris Poppe, Simon H. Pearce. Graves diseases. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:167–186.
 26. Randolph JF Jr, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 258–66.
 27. Studen Katica Bajuk, Bicek Ajda, Oblak Adrijana, Zaletel Katja, Gaberscek Siona. Hypothyroidism is associated with higher testosterone levels in postmenopausal women with Hashimoto's Thyroiditis. *Endokrynologia Polska*, vol 71, No 1. 2020
 28. Guyton, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Rachman RY, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N, editor. Jakarta: EGC 11th ed. 2007;p.957-975.
 29. Kaufman DM, Milstein MJ. Kaufman's Clinical Neurology for Psychiatrists. Seventh ed. 2013. Elsevier Inc. p.7-27.
 30. Robbins J. 2000. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's, the thyroid, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 105–120.
 31. Krassas GE. 2000. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 74:1063–1070
 32. J. Durdiakova et al. Testosterone and its metabolites-modulators of brain functions. *Acta Neurobiol exp* 2011;71: 434-454
 33. Beyer J, Burke M, Meglin D, Fuller A, Krishnan KRR, Nemeroff CB. Organic anxiety disorder iatrogenic hyperthyroidism. *Psychosomatics* 1993;34(2):181–184.
 34. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, et al: A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 2017;38(4):302-324.
 35. Morley JE, Perry HM 3rd: Androgen deficiency in aging men: role of testosterone replacement therapy. *J Lab Clin Med*. 2000;135:370-378
 36. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA. Effect of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2005;65:280-93.
 37. Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, dkk. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):1991-2001.
 38. Anonymous. Testosterone. Health Encyclopedia. University of Rochester Medical Center. New York; 2021.
 39. Lambert, SWJ. Endocrinology of Aging. Dalam : Melmed S, Conn, PM, *Endocrinology : Basic and Clinical Principles* 2nd. Humana Press, 2005 (2) : 419- 427.
 40. Hikim AS, Swerdloff RS, and Wang C. The Testis. Dalam : Melmed S, Conn, PM, *Endocrinology : Basic and Clinical Principles* 2nd. Humana Press, 2005 (2) : 405-418.
 41. Longcope C. 2000b. The male and female reproductive systems in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's, the thyroid, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p 824–828.
 42. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L: Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:930–934
 43. Handelsman DJ. Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse. [Updated 2020 Oct 5]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [internet]. South Darmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000.
 44. Clyde, H.R. dkk. 1976. Elevated Plasma Testosterone And Gonadotropin Levels in Infertile Males with Hyperthyroidism, 27:2
 45. Loric, S. dkk. Testosterone and its binding in hyperthyroid women before and under antithyroid drug therapy, 121:443-446
 46. Dirlikov, B., S. Lavoie, and K. Shem. 2019. Correlation between thyroid function, testosterone levels, and depressive symptoms in females with spinal cord injury, 5:61
 47. Ueshiba, H. dkk. 1997. Serum androgen levels in hyperthyroid women, 105:359-362.
 48. Hollowell, et al. Serum TSH, T4 and Thyroid Antibodies in United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(2):489-499.
 49. Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, Romcic Z, Mayer L: Supplementation with antioxidants in the

- treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clin Chim Acta*.2004; 341: 55–63
50. Jurecka-Lubieniecka B, Ploski R, Kula D, Krol A, Bednarczyk T, Kolosza Z et al. Association between Age at Diagnosis of Graves' Disease and Variants in Genes Involved in Immune Response. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59349.
 51. Asturiningtyas IP, Kumorowulan S. Karakteristik Pasien Disfungsi Tiroid : Studi Epidemiologi. *MGMI*.2016;8(1):43-54
 52. Berta E, Lengyel I, Halmi S, Zrínyi M, Erdei A, Harangi M et al. Hypertension in Thyroid Disorders. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10.
 53. Prisant ML, Jaspal SG, Anthony LM. Hyperthyroidism: A Secondary Cause of Isolated Systolic Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2006;8(8):596-599.
 54. Rizos C. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011;5(1):76-84.
 55. Ford H, Cooke R, Kelghtley E, Feek C. Serum levels of free and bound testosterone in hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology*. 1992;36(2):187-192
 56. Sabir A, Abubakar S, Fasanmade O, Haruna G, Iwuala S, Ohwovoriole A. Correlation between wayne's score and laboratory evidence of thyrotoxicosis in Nigeria. *Sub-Saharan African Journal of Medicine*. 2014;1(3):142.
 57. Meikle A. The Interrelationships Between Thyroid Dysfunction and Hypogonadism in Men and Boys. *Thyroid*. 2004;14(supplement 1):17-25.
 58. Zirkin B, Tenover J. Aging and Declining Testosterone: Past, Present, and Hopes for the Future. *Journal of Andrology*. 2012;33(6):1111-1118.
 59. Rivas AM, Camilo P, Jonathan K, Jeff AD, Kenneth N. hypertension and Hyperthyroidism: Association and Pathogenesis. *Am J Med Sci* 2020; 1-5.