

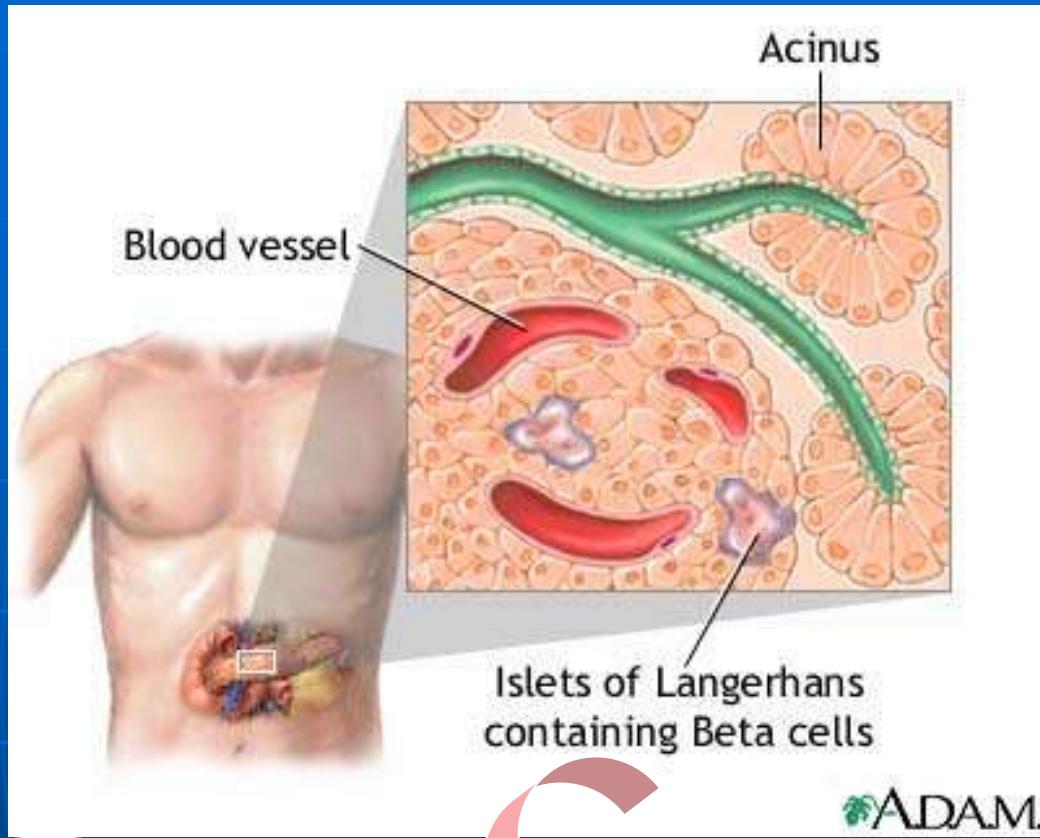
# Pemeriksaan Laboratorium pada Diabetes Mellitus dan Fungsi Thyroid

Tonang Dwi Ardyanto

Bagian/SMF Patologi Klinik  
FKUNS/RSDM

## Daftar negara dengan jumlah perkiraan kasus DM terbanyak tahun 2000 dan 2030

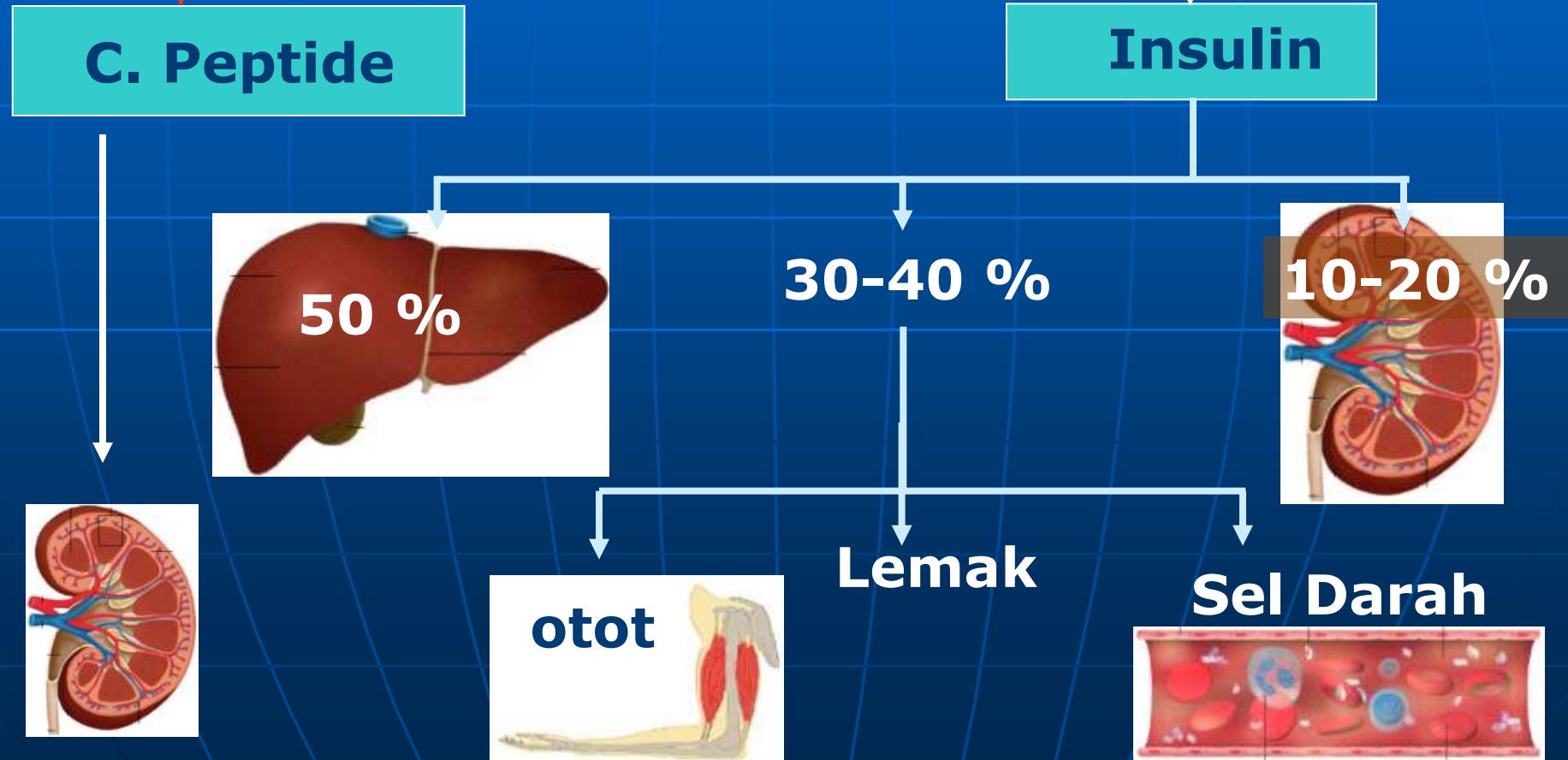
Ranking Negara tahun 2000	Orang dengan DM (juta)	Ranking Negara tahun 2030	Orang dengan DM (juta)
1. India	31,7	India	79,4
2. Cina	20,8	Cina	42,3
3. AS	17,7	AS	30,3
<b>4. Indonesia</b>	<b>8,4</b>	<b>Indonesia</b>	<b>21,3</b>
5. Jepang	6,8	Pakistan	13,9
6. Pakistan	5,2	Brasil	11,3
7. Federasi Rusia	4,6	Banglades	11,1
8. Brasil	4,6	Jepang	8,9
9. Italia	4,3	Filipina	7,8
10. Banglades	3,2	Mesir	6,7



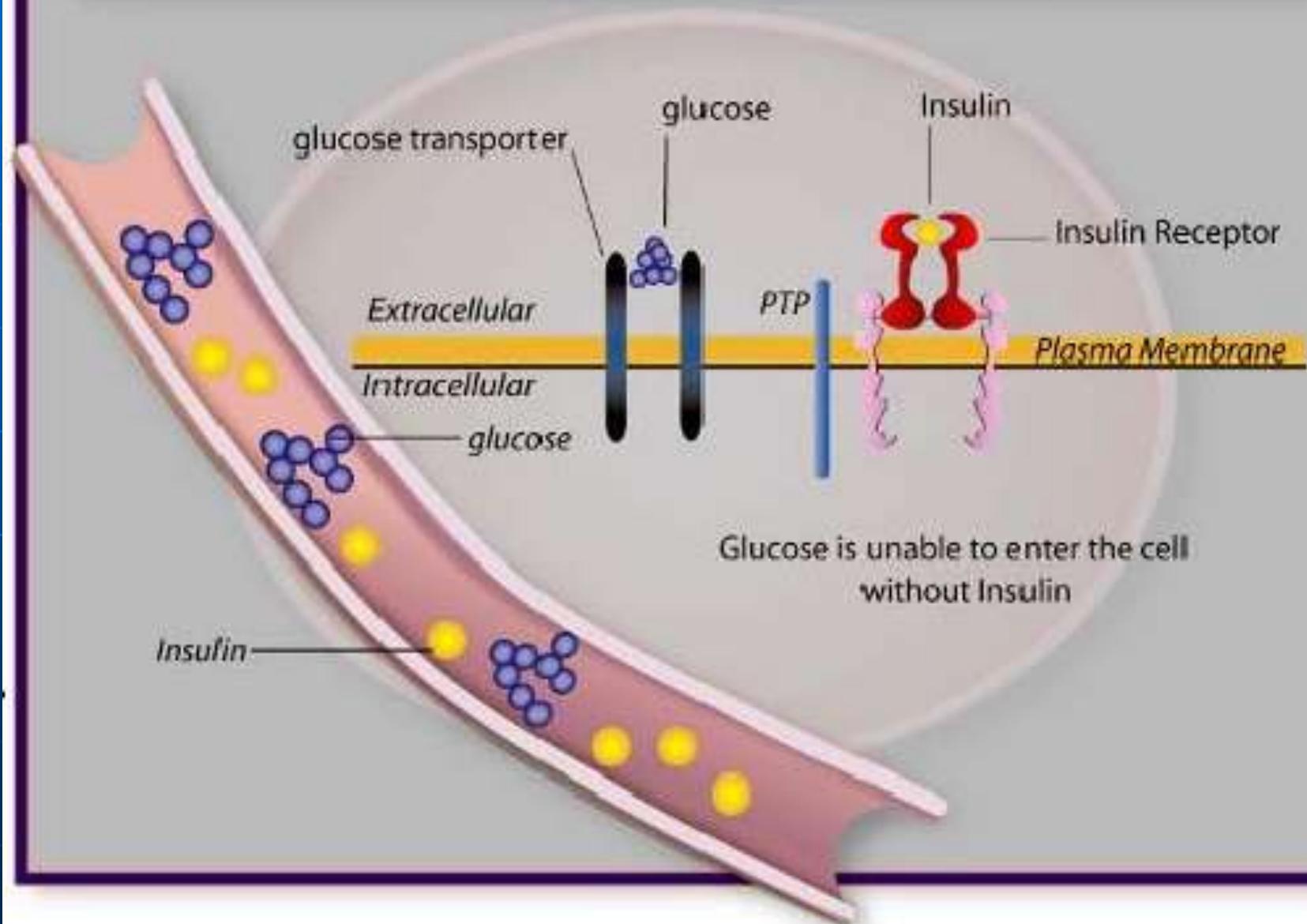
Kerja hormon insulin



**Preproinsulin → Proinsulin**



# Insulin binding with glucose



## Diabetes Mellitus

Kadar gula darah vena :

- Sewaktu =  $\geq 200$  mg/dl
- Puasa =  $\geq 126$  mg/dl
- 2 jam pp / TTGO =  $\geq 200$  mg/dl

## Pre Diabetik / Gangguan Toleransi Glukosa

- Glukosa Darah Puasa Terganggu / GDPT  
Glukosa Puasa =  $110 - 125$  & TTGO  $\rightarrow \leq 140$  mg/dl
- Toleransi Glukosa Terganggu / TGT  
GDS  $\rightarrow 110 - 199$  mg/dl atau  
GDP  $\rightarrow 110 - 125$  mg/dl & TTGO  $\rightarrow 140 - 199$  mg/dl

## INDIVIDU YANG ASIMPTOMATIK

- Usia  $\geq 45$  tahun, pemeriksaan diulang setiap 3 tahun.
- Pemeriksaan seharusnya dipertimbangkan pada usia lebih muda atau dilakukan lebih sering pada individu dengan:
  1. Overweight ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )
  2. Riwayat DM pada *first degree relative*
  3. Populasi etnis risiko tinggi
  4. Pernah melahirkan bayi dengan BBL  $> 9 \text{ lb} (\pm 4 \text{ kg})$  atau didiagnosis GDM
  5. Hipertensi ( $\geq 140/90$ )
  6. Kadar Kolesterol HDL  $\leq 35 \text{ mg/dl}$  ( $0,90 \text{ mmol/l}$ ) dan/atau kadar trigliserida  $\geq 250 \text{ mmol/dl}$ .
  7. Tes sebelumnya mempunyai IGT atau IFG.

# KADAR GULA DARAH MENINGKAT



## TOKSIS

### Gluko Toksis

Antioksidan Sel menurun  
Dysfungsi endothel  
Kecepatan hantar sel ↓  
Agregasi Trombosit ↑

### Lipid Toksis

Stroke  
Jantung Koroner

# COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

## Chronic complications:

- **Microvascular**

- retinopathy

- nephropathy

- neuropathy

- **Macrovascular**

- cerbrovascular, cardiovascular,  
peripheral vascular disease

## Acute complications :

- diabetic ketoacidosis
- diabetic nonketotic,
- hyperosmolar coma

## PRA ANALITIK

1. Makan → 700 kal → glukosa ↑ 15%
2. Kopi → glikogenolisis & glukoneogenesis ↑
3. Merokok → glukosa ↑ 10 mgr/dl
4. Demam → hiperglikemia
5. Aktivitas fisik
6. Stress → glukosa ↑
7. Metode analisa

# GLUKOSAMETER - POCT

1. Hct
2. Interferensi : vit C, lipid, bilirubin, Hb, suhu,  
vol. sampel.
3. Neonatus
4. Anemia

## A1c

1. Anemia hemolitik
2. Hb pati
3. Retikulositosis
4. Uremia & Aspirin → meningkat palsu

## FRUKTOSAMINE

1. Paraprotein
2. Protein defisiensi
3. Hiperbilirubinemia

## A1c: Approximate conversion to blood sugar levels

	A1c Value	Glucose mmol/L (mean)	Glucose mg/dL (mean)
	12.0 %	19.5	345
	11.0 %	17.5	310
Action Suggested	10.0 %	15.5	275
	9.0 %	13.5	240
Caution	8.0 %	11.5	205
	7.0 %	9.5	170
	6.0 %	7.5	135

Adapted from :American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes  
Diabetes Care 28:S4-S36, 2005

# The IDF concensus worldwide definition of the metabolic syndrome

<b><i>Risk Factor</i></b>	<b><i>Defining Level</i></b>
<i>Abdominal obesity, given as waist circumference</i>	
Men $\geq 90 \text{ cm}$	<b>Asia Tenggara</b>
Women $\geq 80 \text{ cm}$	
<i>Plus any two the following four factors :</i>	
<i>Triglyceride</i>	$\geq 150 \text{ mg/dl}$
<i>HDL cholesterol</i>	
Men	$< 40 \text{ mg/dL}$
Women	$< 50 \text{ mg/dL}$
<i>Blood pressure</i>	$\geq 130/\geq 85 \text{ mmHg}$
<i>Fasting glucose</i>	$\geq 100 \text{ mg/dL}$

# **Adiponectin: In Humans**

## **Low levels associated with**

**Central adiposity**

**Insulin resistance**

**Type 2 diabetes**

**Hypertriglyceridemia**

**Small dense LDL particles**

**Patients with CHD**

## **High levels associated with**

**High HDL cholesterol levels**

**Insulin sensitivity**

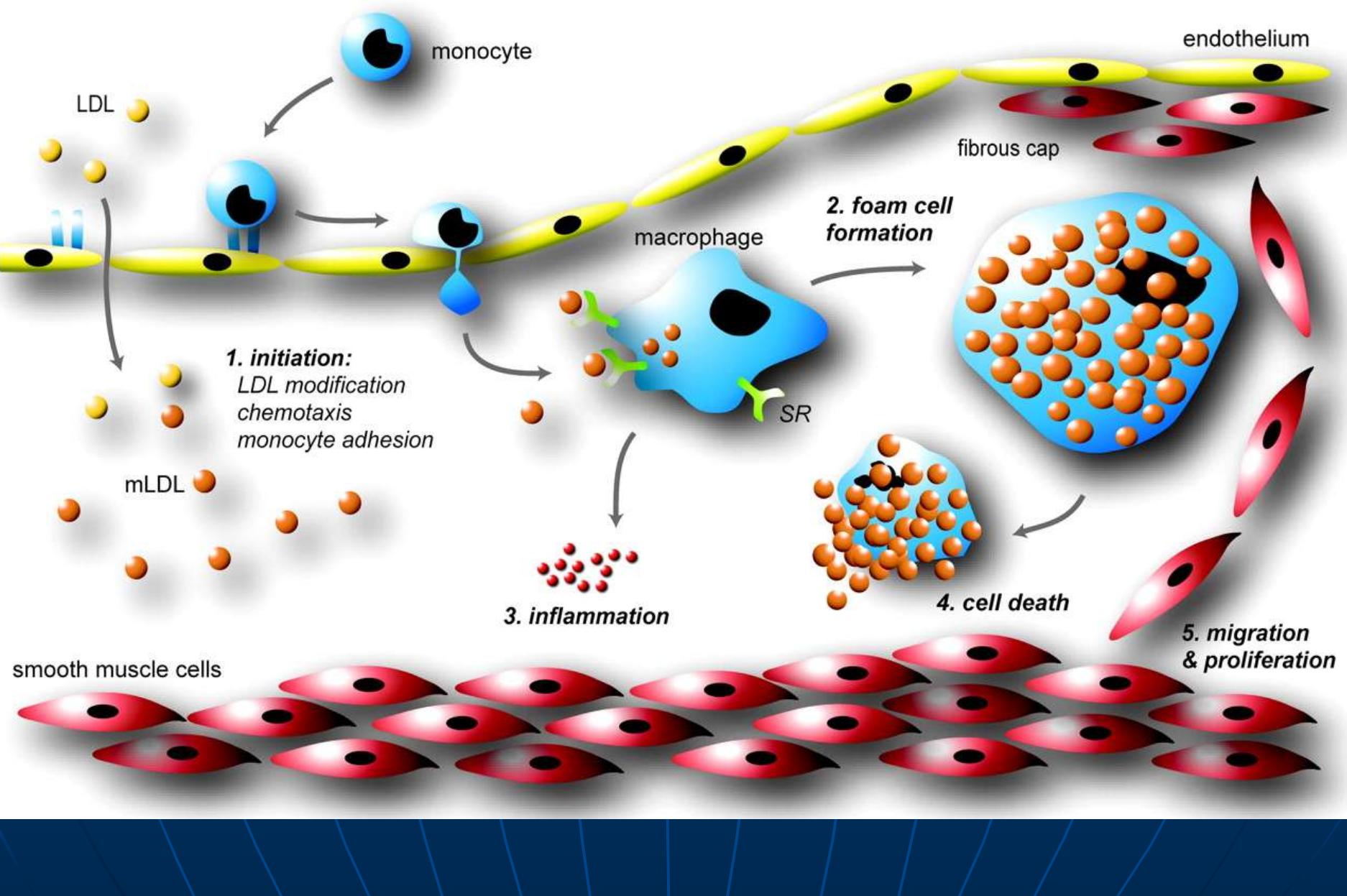
**Weight reduction**

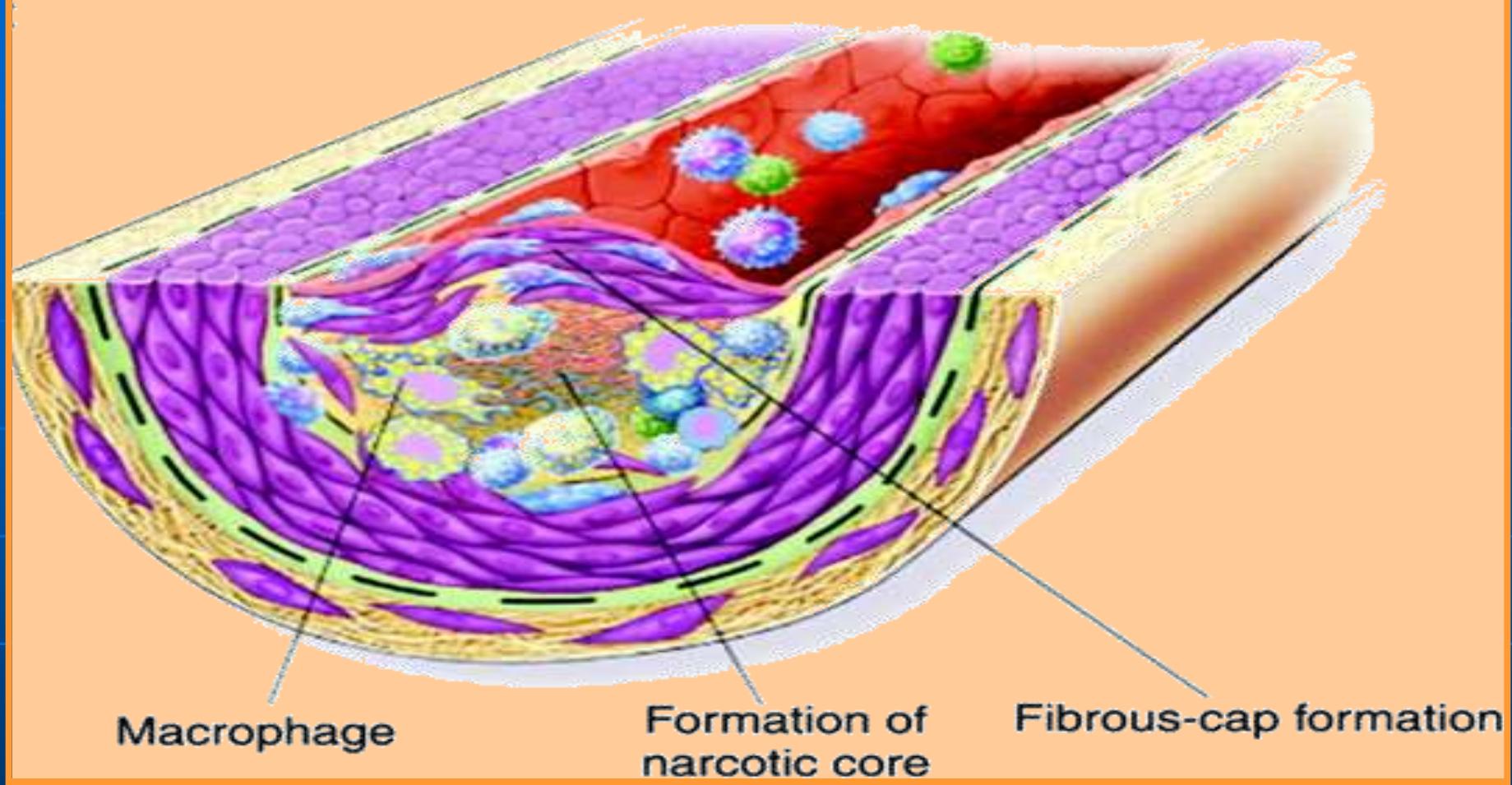
# ADIPONEKTINE (1)

- Diinduksi pada awal diferensiasi sel2 lemak (adiposit)
- GBP 28 ; AdipoQ ; apM1 ; ACRP 30
- 0,05 % total protein serum
- Jaringan adiposa subcutan
- Antidiabetik – Antiinflamasi – Antiaterogenik

## ADIPONEKTINE (2)

- Fosforilasi tirosin reseptor insulin ↑ → ambilan glukosa oleh GLUT-4 ↑
- Di Hepar : sensitivitas insulin ↑ → produksi glukosa hepatik ↓
- Dinding vaskuler : - inhibisi adhesi monosit
  - inhibisi transformasi makropag
  - proliferasi otot polos ↓
  - stimulasi angiogenesis
  - produksi NO ↑



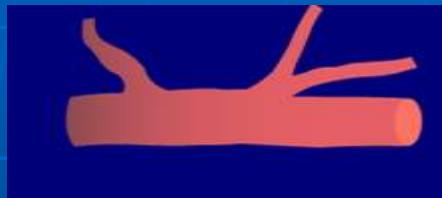


# MIKROALBUMINURIA

- Kecepatan eskresi albumine :  
30 – 300 mg/24 jam atau  
20 – 200 µg/menit atau  
ratio albumine/kreatinine 30 – 300 mg/g kreatinine
- Faktor resiko :
  - Hiperlipidemia
  - PJK
  - Penyakit Pembuluh darah peripher
  - Miokard infark & stroke
- Ekskresi albumine uria berkorelasi dengan:
  - Kadar trigliserid serum
  - VLDL
  - Kolesterol total & LDL kolesterol
  - Lpa

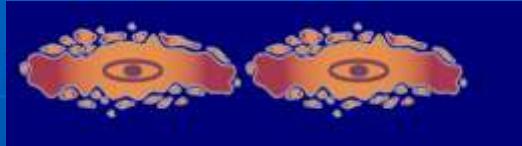
# Microalbuminuria: A Manifestation of Diffuse Endothelial Cell Injury

## Systemic Vasculature



Interstitial Albumin Leak

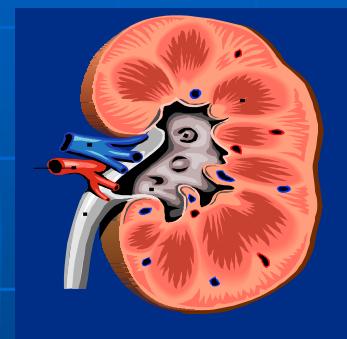
## Injured Endothelium



### Cardiovascular Risk Factors

- Age
- Diabetes
- Hypertension
- Smoking
- Absent nocturnal BP dipping
- Salt sensitivity
- Left ventricular hypertrophy
- Dyslipidemia
- Central obesity
- Insulin resistance
- Elevated CRP
- Sympathetic dysfunction
- Hyperuricemia

## Renal Vasculature



Microalbuminuria

# *Measuring obesity*

## WHO classification of adult categories of BMI

Classification	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	Risk of co-morbidities
Underweight	<18.5	Low (but risk of other clinical problems increased)
Normal range	18.5-24.9	Average
Overweight*	$\geq 25$	
Pre-obese	25.0-29.9	Mildly increased
<b>Obese</b>	<b><math>&gt;30.0</math></b>	
Class I	30.0-34.9	Moderate
Class II	35.0-39.9	Severe
Class III	40.0	Very severe



World Health Organization

# Indeks Massa Tubuh / IMT / BMI

## BB ( Kg ) / TB2 ( M )

Ideal → wanita = 21

pria = 22,5

Normal → 90 – 110 % ideal

Kurang → < 90 % ideal

Lebih → 110 – 120 % ideal

Gemuk → > 120 % ideal

# Evaluasi Gula darah ( mg / dl ):

Konsensus DM Tahun 2006

	Puasa	2 jam pp
Normal	70 – 110	< 140
Baik	80 – 100	80 – 144
Sedang	100 – 125	145 – 179
Buruk	$\geq 126$	$\geq 180$

# Evaluasi Gula darah → A1c :

- **Baik** = < 6,5
- **Sedang** = 6,5 – 8,0
- **Buruk** = > 8,0

# RESUME

## A. Skrining :

1. Gula darah
2. Adiponectin

## B. Diagnosis :

1. Gula darah
2. Insulin → HOMA

## C. Pengendalian / monitoring :

1. Gula darah
2. A1c
3. Mikroalbuminuria

## D. Penyulit :

1. Ginjal : Cystatine C, Kreatinine,  
mikroalbuminuria/ albuminuria
2. Jantung / CV : Mikroalbuminuria, hsCRP
3. Fraksi lipid & Status antioksidan

# Fungsi Tiroid



## FRONT VIEW

Jugular vein

Thyroid cartilage  
(Adam's apple)

Superior thyroid  
arteries

Carotid artery

Thyroid gland

Thyroid veins

Trachea

# ASSESSMENT OF IODINE STATUS

## PENDAHULUAN (1)

- ❖ iodine larut dalam tanah & terkuras dalam laut → pegunungan & pedalaman pasokan iodine terbatas
- ❖ I<sup>-</sup> terkonsentrasi pada jaringan liur, lambung, payudara.
- ❖ Kel. Tiroid →
  - memekatkan,
  - menjebak iodida,
  - mensintesa,
  - menyimpan H. Tiroid dalam Tiroglobulin.

## PENDAHULUAN (2)

- ❖ Protein transport HT :
  - Globulin (TBG),
  - Prealbumin (TBPA),
  - Albumin.
- ❖ Anjuran asupan 150 ug/hari
- ❖ Asupan < 50 ug/hari ➔ sekresi HT tidak adekuat ➔ hipertropi tiroid ( goiter ) & hipotiroidisme.

# Thyroid Hormone

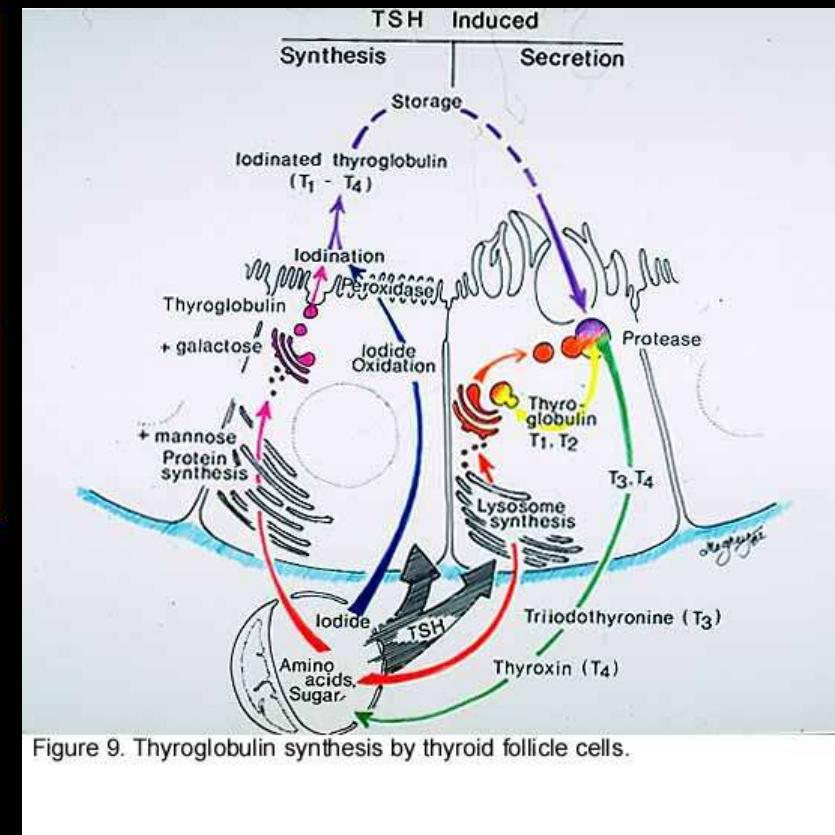
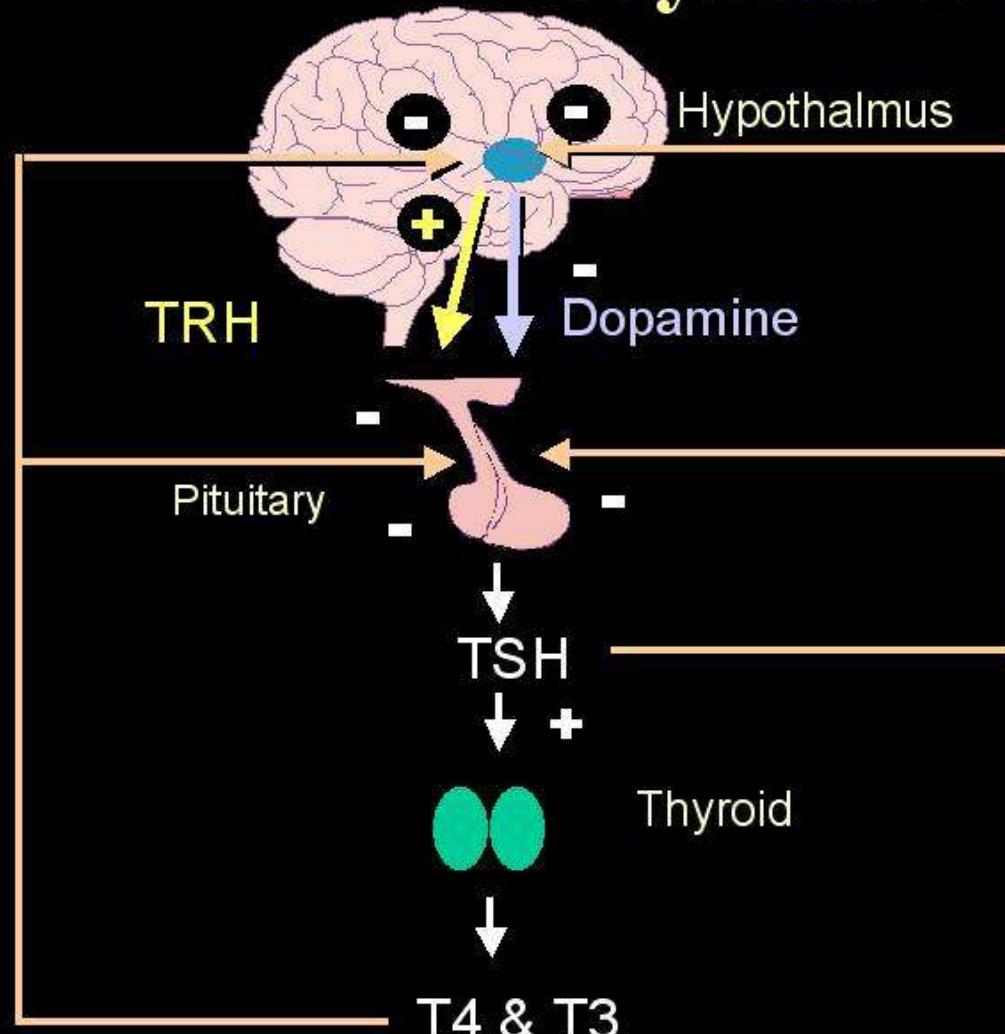
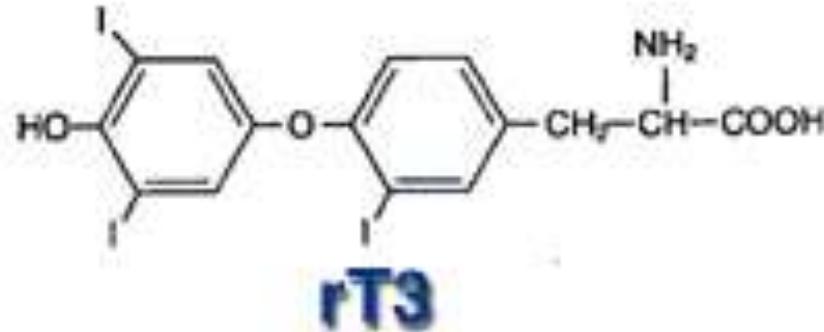
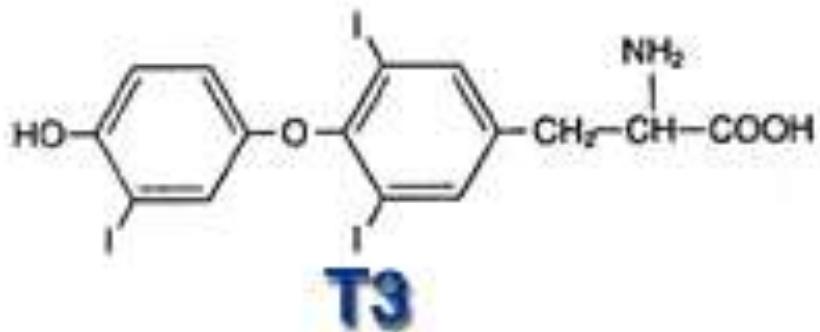
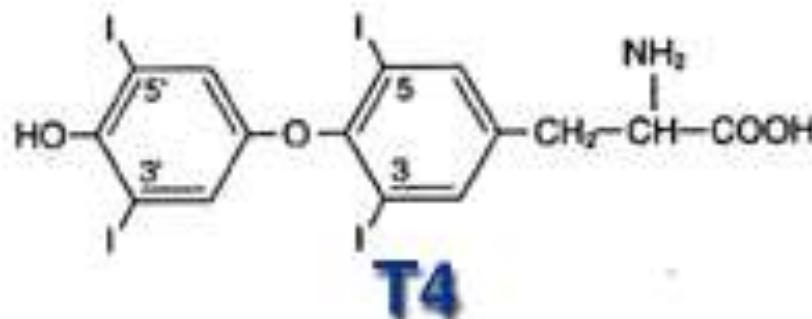
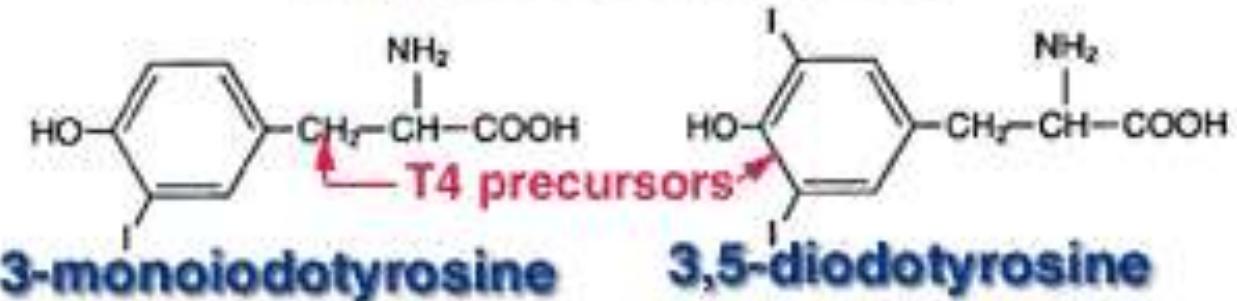


Figure 9. Thyroglobulin synthesis by thyroid follicle cells.

## SINTESIS & SEKRESI HT :



# Thyroid Hormones



## EFEK FISIOLOGI HT (1):

### 1. Pada janin.

Janin sebagian besar tergantung sekresi tiroidnya sendiri → perkembangan otak & pematangan skeletal tertanggu → kritenisme (retardasi mental & dwarfisme/cebol).

### 2. Pembentukan radikal bebas

HT → menurunkan SOD → meningkatkan radikal bebas anion superoksid

### 3. Hematopoetik

Meningkatkan kandungan 2,3 difosfoglisidrat eritrosit  
→ peningkatan disosiasi O<sub>2</sub> Hb & meningkatkan penyediaan O<sub>2</sub> pada jaringan

## EFEK FISIOLOGI HT (2):

4. Hipotiroid → anemia :
  - Gangguan sintesis Hb
  - Gangguan absorbsi besi & asam folat di usus
  - Defisiensi vitamin B12
5. Lipid & KH  
Glukoneogenesis, glikogenolisis hati & absorbsi glukosa usus meningkat. Sintesis & degradasi kolesterol t.u. LDL Kol. meningkat.

## KONTROL FUNGSI TIROID :

1. Poros Hipotalamus – hipofisis – tiroid → TRH → TSH → Tiroid
2. Deiodiniasi hipofise, yang memodifikasi efek T4 & T3
3. Autoregulasi sintesis hormon oleh kelenjar tiroid dalam hubungannya dengan suplai iodine.
4. Stimulasi dan inhibisi fungsi tiroid oleh autoantibodi reseptor TSH.

## Fungsi dan status metabolik tiroid :

- ❖ Hormon tiroid mengatur berbagai reaksi biokimiawi hampir di semua jaringan → untuk menentukan kecukupan suplai hormon tiroid → paling ideal → menentukan respons jaringan terhadap aksi hormon dibandingkan hanya mengukur kadar hormon dalam serum.
- ❖ Respons jaringan → indikator metabolik → bersifat tidak spesifik karena dipengaruhi oleh berbagai variabel fisiologik dan mekanisme patologik yang tidak selalu berhubungan dengan kekurangan atau kelebihan hormon tiroid.
- ❖ Ada korelasi antara fungsi dan status metabolik tiroid.
- ❖ Fungsi tiroid → kemampuan kelenjar membentuk atau menghasilkan hormon tiroid
- ❖ Status metabolik tiroid (**tirometabolik**) → refleksi dari efek hormon tiroid pada jaringan perifer

## FUNGSI HORMON TIROID :

- Proses metabolismik → protein, lemak, KH, vitamin, mineral
- Aktivitas enzym
- Sintesis vitamin A dari carotene
- Memacu pembentukan kalori.
- Memacu sintesis protein
- Menurunkan ekskresi nitrogen
- Meningkatkan sintesis glikogen oleh insulin
- Meningkatkan sintesis kolesterol
- Meningkatkan cadangan lemak

## HORMON TIROID ↑:

- Menghambat sintesis protein
- Meningkatkan ekskresi nitrogen
- Meningkatkan glukoneogenesis
- Meningkatkan glikogenolisis
- Meningkatkan absorbsi glukosa di usus
- Penghancuran insulin
- Lipolisis
- Menurunkan Trigliserid
- Menurunkan kolesterol

## Faktor yang mempengaruhi Status tirometabolik :

1. Kontrol kelenjar tiroid oleh hipotalamus dan hipofisis;
2. Fungsi tiroid : sintesis dan sekresi hormon oleh kelenjar tiroid;
3. Kadar hormon tiroid di sirkulasi perifer;
4. Bioavailabilitas hormon tiroid di jaringan perifer dan reseptor nucleus;
5. Konversi T4 menjadi T3 di jaringan;
6. Kadar dan fungsi T3 pada reseptor, dan interaksi T3 dengan reseptor;
7. Kelainan ekspresi gene yang berkaitan dengan hormon tiroid.

## UJI LABORATORIUM FUNGSI TIROID

1. Pemeriksaan Hormon tiroid dalam darah
2. Penilaian uji Axis hipotalamus – hipofisis – tiroid
3. Autoantibodi tiroid

# UJI DIAGNOSTIK TIROID

## **Uji fungsi tiroid**

Tiroksin (T4) bebas = FT4 dan total = T4

Triidotironin (T3) bebas = FT3 dan total = T3

Thyrotropin (TSH) sensitif = TSHs

Uji isotopik

Uji tangkap iodium (*iodine uptake test*)

Uji stimulasi dan supresi

Uji pelepasan perchlorate (*perchlorate discharge test*)

Uji ekskresi iodium dalam urine (bisa juga non-isotopik)

## **Morfologi kelenjar tiroid**

Sidik tiroid (thyroid scan)

Ultrasonografi

CT scan dan MRI

## **Etiologi**

Antibodi antireseptor TSH (TRAb)

Antibodi antitiroglobulin (ATA)

Antibodi Antimikrosomal (AMA)/Anti Thyroxine Peroxidase )Anti TPO

## **Lain-lain**

Petanda tumor

Sidik seluruh tubuh (*total body scintigraphy*)

Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH)

## Pemeriksaan H. Tiroid dalam darah :

1. FT4 = Free Thyroxine
2. FT3 = Free T3
3. Tiroglobuline → Ca tiroid

Normal → rasio T3/T4 < 20.

Hipertiroid → > 20

- T4 → 50 kali > T3
- T4 (99,97 %) }      Diikat TBG – Pre Albumin - Albumin
- T3 (99,7 %)      }
- T4 (0,03 % )      }      Bebas → FT4 & FT3
- T3 (0,3 % )      }
- FT3 → lebih aktiv 3 – 4 kali dari FT4
- T4 diproduksi Tiroid
- T3 (80 %) → konversi T4 di ginjal, liver, jantung, hipopise anterior
- T4 terdeiodonisasi → T3 aktif & T3 non aktif / r T3
- Sebagian besar T4 berada di kompartemen ekstraseluler,
- Afinitas T3 terhadap protein pengikat plasma T3 rendah → T3 berada di kompartemen intraseluler.

- Klirens T3 lebih cepat dibandingkan dengan klirens T4 → penentuan kadar T3 → kurang penting.
- Penentuan kadar T3 total/bebas hanya diperlukan sebagai tambahan dan merupakan uji lapis kedua (*second line test*), → diagnosis toksikosis T3 (tirotoksikosis ditandai dengan kadar T3 tinggi dan T4 normal).
- Penentuan kadar T3 serum juga tidak berguna untuk menegakkan diagnosis hipotiroidi → kadarnya baru turun bila hipotiroidi sudah berat.
- Dalam keadaan hipotiroid → TSH meningkat → kelenjar tiroid cenderung mengsekresikan T3 lebih banyak daripada T4.

# Uji Hipotalamus – hipofisis - tiroid

## TSH sensitif / TSHs

- Kadar TSH → menggambarkan status sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid,
- Uji saring disfungsi tiroid.
- Kenaikan atau penurunan kadar hormon tiroid (terutama T4 bebas) sedikit saja → akan menyebabkan pelepasan TSH yang berbanding terbalik sekitar 10 kali → TSH merupakan indikator status metabolismik tiroid yang amat sensitif.
- *third generation TSH* atau TSH sensitif → kepekaan sampai 0.01 mIU/L → uji TRH tidak diperlukan lagi.
- Kadar TSHs bukan sebagai parameter pemantauan fungsi tiroid pada pasien hipertiroidi → pemulihan kadar TSHs pasca pengobatan pada awalnya tidak sejalan dengan perubahan kadar T4. → “*lazy pituitary*”, → kelambanan hipofisis untuk memproduksi kembali TSH.

## Pemeriksaan Autoantibodi Tiroid :

1. Antibodi Tiroglobulin – Tg Ab
2. Antibodi Tiroid Peroksidase – TPO Ab ( dahulu → antibodi mikrosomal )
3. Antibodi TSH reseptor
  - a. Stimulating – TSHR Ab (stim)
  - b. Blocking – TSHR Ab (block)

TSHR Ab (block) dalam serum ibu → prediksi hipotiroid kongenital pada bayi dari penderita tiroid autoimmune.

# TRWAKASH

