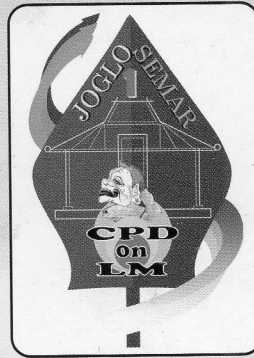


**KUMPULAN NASKAH**



**CONTINUING PROFESSIONAL  
DEVELOPMENT ON  
LABORATORY MEDICINE**

**Joglosemar 2009**

**Tema :**

**Peran Kedokteran Laboratorium Terkini  
dalam Tata laksana Klinik**

**Juli 2009**

**Hotel Horison Semarang**



**BADAN PENERBIT UNIVERSITAS DIPONEGORO**

*Continuing Professional Development on Laboratory Medicine Joglosemar 2009*

Editor : Purwanto AP, M. Rosyid Anwari, Emma

15 x 21 cm

ISBN 978-979-704-767-2

Copyright © 2009

**Hak Cipta Dilindungi Undang-undang**

*Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit.*

**Diterbitkan pertama kali oleh**

*Continuing Professional Development on Laboratory Medicine*  
Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Semarang, Juli 2009

## **Sambutan Ketua Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

Dengan mengucapkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, Departemen Patologi Klinik untuk pertama kalinya menyelenggarakan *Continuing Professional Development on Laboratory Medicine* (CPD LM) Joglosemar 2009 ini. Acara ini merupakan kegiatan yang akan dilakukan setiap tahun di wilayah Yogyakarta, Solo dan Semarang (Joglosemar)

Tujuan utama dari CPD LM Joglosemar ini adalah untuk memberikan informasi terkini di Bidang Patologi Klinik dalam meningkatkan keilmuan yang akan menunjang profesi sebagai dokter spesialis Patologi Klinik yang kompeten. Selain workshop juga ada simposia mengenai beberapa topik yang penting dan hangat.

Buku kumpulan naskah ini diharapkan dapat memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu di bidang Patologi Klinik bagi kita semua.

Kami mengucapkan terimakasih kepada panitia CPD LM Joglosemar yang telah bekerja keras untuk dapat menyelenggarakan acara ini dengan sebaik-baiknya, juga kepada pembicara serta semua pihak yang ikut mendukung terselenggaranya acara CPD LM Joglosemar ini.

Ketua Departemen Patologi Klinik,

**Dr. Imam Budiwiyono, SpPK (K)**

## Daftar Kontributor Tulisan

---

**Dr. Purwanto AP, SpPK (K)**

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang

**Dr. Indranila KS, SpPK (K)**

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi

**Dr. Hardjo Mulyono, SpPK (K)**

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada dan Rumah Sakit Dr. Sardjito, Yogyakarta

**Dr. Imam Budiwiyono, SpPK (K)**

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Rumah Sakit Dr. Kariadi

**Prof. DR. Dr. HA Guntur Hermawan, SpPD KPTI**

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dan Rumah Sakit Dr. Moewardi, Surakarta

**Prof. Dr. Lisyani B Suromo, SpPK (K)**

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Rumah Sakit Dr. Kariadi

**Dr. Banundari RH, SpPK (K)**

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Rumah Sakit Dr. Kariadi

**DR. Dr. Aryati, SpPK (K)**

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Rumah Sakit Dr. Soetomo, Surabaya

**Dr. Nyoman Suci W, MKes, SpPK**

Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Rumah Sakit Dr. Kariadi

## Daftar isi

|  | Halaman |
|--|---------|
| Kata Sambutan Ketua Departemen Patologi Klinik .....   | iii     |
| Prakata .....  | v       |
| Daftar Kontributor Tulisan .....   | vii     |
| Daftar Isi .....   | ix      |
| <b>Molecular marker for renal malignancy</b>   |         |
| Purwanto AP .....  | 1       |
| <b>Molecular review of renal failure</b>   |         |
| Indranila KS .....   | 12      |
| <b>Physiology of renal function after supplementation of ceplikan leaf extract in Diabetic patient</b> |         |
| Hardjo Mulyono .....   | 29      |
| <b>Laboratoric approach in Myleodisplastic Syndrome</b>  |         |
| Imam BW .....  | 38      |
| <b>Overview sepsis and severe sepsis</b>   |         |
| HA. Guntur Hermawan .....  | 39      |
| <b>Association of microbial infection, autoimmune disease and malignancy</b>                           |         |
| Lisyani B Suromo .....   | 51      |
| <b>Molecular review of grave Disease</b>   |         |
| Banundari RH .....   | 64      |
| <b>Dengue hemorrhagic fever and development in laboratory medicine</b>                                 |         |
| Aryati .....   | 82      |
| <b>Rheumatoid Arthritis : From Basic to Clinic</b>   |         |
| Nyoman Suci W .....  | 99      |

# Strategi Pemilihan Pemeriksaan Laboratorium untuk Kelainan Tiroid

Banundari Rachmawati

## Abstrak

Pemeriksaan laboratorium untuk kelainan tiroid telah berkembang pesat, namun tidak ada satupun jenis pemeriksaan yang dapat dilakukan secara tunggal. Hal ini mengakibatkan alokasi biaya yang tinggi, sementara dari sisi teknis dan efisiensi, tidak semua jenis pemeriksaan dapat diselenggarakan di setiap laboratorium tetapi saat emergensi, laboratorium harus dapat mengeluarkan hasil pemeriksaan dengan cepat. Indikasi pemeriksaan fungsi tiroid adalah untuk skrining, surveilans dan monitoring sehingga jenis pemeriksaan apa yang akan dilakukan harus disesuaikan dengan indikasi pemeriksaan.

TSH serum merupakan pemeriksaan pertama untuk menyingkirkan adanya tirotoksikosis atau hipotiroidisme. Apabila Kadar TSH rendah, pemeriksaan FT4 dapat menetapkan adanya tirotoksikosis subklinik (FT4 normal) atau klinik (FT4 tinggi). Apabila kadar TSH dan FT4 serum rendah, kadar FT3 yang tinggi akan menetapkan adanya Tirotoksikosis T3. Bila Kadar TSH yang tinggi, perlu dipikirkan hipotiroidisme.

Beberapa penyakit tiroid sering dihubungkan dengan proses autoimun, pemeriksaan yang berhubungan hal ini diantaranya adalah TPOAb, TgAb dan TRAb. Sementara untuk keganasan diperiksa Tg dan Kalsitonin. Tg merupakan protein yang diproduksi oleh jaringan tiroid normal, berperan pada sintesis hormon tiroid dan kadarnya dapat meningkat secara nyata pada kanker tiroid aktif. Tg lebih bermanfaat untuk karsinoma sel-sel yang memproduksi hormon tiroid (Papillary dan Follicular Thyroid Carcinoma), sebagai tumor marker untuk monitoring deferensiasi Ca, Ablasi total kelenjar tiroid karena bedah atau terapi radioiodine Kalsitonin lebih banyak dipakai untuk karsinoma sel C (Medullary Thyroid Carcinoma).

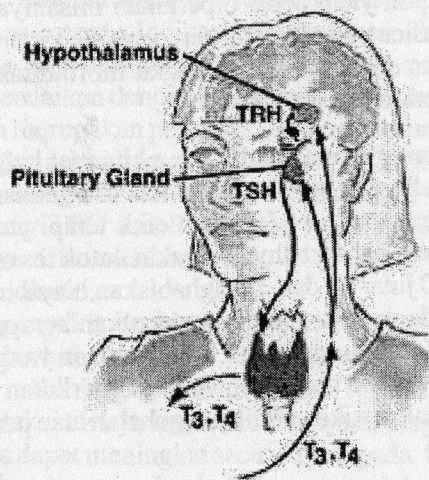
## PENDAHULUAN

Teknik pemeriksaan laboratorium tiroid telah berkembang pesat, namun demikian di Indonesia tidak semua parameter dapat atau mampu diselenggarakan karena pertimbangan ekonomi tentunya hal ini akan mempengaruhi strategi klinik untuk penegakkan diagnosis dan pemberian terapi penyakit tiroid. Pemeriksaan yang tadinya hanya T4 total sekarang sudah berkembang sampai autoantibodi tiroid dapat menggunakan cara manual ataupun otomatis dengan menggunakan antibodi spesifik. Pada mayoritas kasus, tidak ada urgensinya melaksanakan pemeriksaan Tes fungsi tiroid secara rutin, namun semua laboratorium harus mampu mengeluarkan hasil dalam waktu 24 jam setelah penerimaan spesimen. Pada keadaan tertentu respon yang cepat diperlukan misalnya hasil harus keluar kurang dari 24 jam pada pasien yang dirawat karena penyakit tiroid. Tirotoksikosis an Miksudem adalah kasus emergensi yang angka morbiditas dan mortalitasnya cukup tinggi bila tidak mendapat terapi<sup>2,3</sup>

Penyakit tiroid sering tanpa gejala yang khas sehingga harus dipikirkan bermacam diagnosis banding. Setelah diagnosis ditegakkan tetap dibutuhkan monitoring secara reguler untuk mendapatkan efek terapi yang optimum. Tes fungsi tiroid adalah cara yang paling banyak dipakai untuk tes endokrin. Di Inggris permintaan ini lebih dari 10 juta/th dan menghabiskan biaya sekitar 30 juta £. Di Indonesia sendiri belum ada pustaka yang menyebutkan berapa besar biaya yang dikeluarkan untuk pemeriksaan fungsi tiroid. Keterbatasan yang ada memaksa kita harus kreatif untuk dapat memilih tes yang memang diperlukan, agar biaya dapat dihemat. sehingga dapat dialokasikan untuk pengobatan atau pencegahan penyakit

## FISIOLOGI

Sekresi hormon tiroid diatur oleh hormon TSH(Thyroid Stimulating Hormon)/Tirotropin yang disekresi oleh Hipofisis. TSH akan memacu kelenjar tiroid untuk memproduksi dan mendistribusikan hormon tiroid dalam bentuk T4(Tiroxin) dan T3(Tri iodo tironin). T4 dan T3 dilepaskan dari kelenjar tiroid ke aliran darah, mayoritas dalam keadaan terikat protein pre albumin (Thyroxine binding prealbumin/Transtiretin), albumin(Thyroxine binding albumin) dan Tiroxin binding globulin(75%) Hanya sekitar 0,03 % total serum T4 dan 0,3% total serum T3 dalam bentuk bebas, dan hanya hormon dalam bentuk bebaslah mempunyai aktifitas biologik. Bila kadar hormon Tiroid bebas (T4 dan T3) meningkat akan terjadi mekanisme umpan balik seperti dapat dilihat pada gambar 1 4,5,6



Gambar 1

Fisiologi hormon tiroid

## INDIKASI PEMERIKSAAN TES FUNGSI TIROID (TFT)4

Indikasi pemeriksaan fungsi tiroid secara garis besar ada tiga yaitu skrining, surveilan dan monitoring. Skrining penyakit tiroid pada orang dewasa sehat tidak dibenarkan, skrining dapat dilakukan untuk neonatal dengan heelprick test untuk hipotiroidisme kongenital, pasien dengan dugaan goiter atau nodul tiroid, wanita dengan DM tipe 1. Sementara surveilan dilakukan pada wanita dengan riwayat tiroiditis post partum. penderita DM tipe 1, pasien yang mendapatkan terapi litium dan amiodarone, radiasi di leher belakang dan pasien tirotoksikosis post destructive treatment (Radio iodine atau bedah). Sementara monitoring dilakukan pada pasien yang mendapatkan terapi anti tiroid atau pengobatan thyroxine replacement therapy

## STRATEGI PEMERIKSAAN LABORATORIUM TIROID4,7,8,9

untuk membedakan apakah pasien hipotiroidisme ataupun hipertiroidisme, pemeriksaan yang harus dipilih adalah TSHs(TSH sensitif) serum dengan pertimbangan, TSH serum akan meningkat pada pasien hipotiroidisme dan akan menurun pada pasien hipertiroidisme. TSHs mampu mendeteksi kadar TSH yang rendah sehingga memungkinkan untuk menegakkan diagnosis pada keadaan subklinik. Hasil pemeriksaan TSH akan membantu investigasi selanjutnya pemeriksaan apa yang harus dilakukan 4

## HIPERTIROIDISME4,10

Hipertiroidisme adalah keadaan dimana terjadi kenaikan kadar hormon tiroid, investigasi awal pada dugaan hipertiroidisme menggunakan TSHs serum yang akan dapat mendeteksi penurunan kadar TSH dalam sirkulasi.

Tabel 1

## Diferensiasi penyebab penurunan kadar TSH atau peningkatan FT4 or FT3

| Penyakit  | TSH | Free T4  | Free T3       | Pemeriksaan lain   |
|---|-----|--|---------------|--|
| <i>Graves' Disease</i>                              |     | Biasanya naik (kecuali <i>isolated T3 thyrotoxicosis</i> ) | Biasanya naik | - <i>thyroid scan</i><br>- <i>diffuse isotope uptake</i><br>-TPO<br>-TRAb)                         |
| Toxic adenoma "hot nodule"                          |     | / N  | / N           | - <i>thyroid scan</i> - nodul fungsional dengan penekanan kejang lain                              |
| Toxic multi nodular goitre                          |     | / N  | /N            | - <i>thyroid scan</i> - pembesaran kelenjar dengan nodul multipel yang aktif                       |
| Tiroiditis  |     | Bervariasi   | bervariasi    | - <i>thyroid scan</i><br>- <i>low radioiodine uptake</i><br>- <i>thyroglobulin level</i>           |
| <i>Factitious thyroxine-induced hyperthyroidism</i> |     |  | / N           | - <i>thyroid scan</i><br>- <i>low radioiodine uptake</i><br>- <i>thyroglobulin levels - absent</i> |
| Kehamilan   | N   | T4<br>FT4 N  | T T3<br>FT3 N | Tes kehamilan positif  |

Sumber<sup>4</sup>

Kadar serum TSH (khususnya dibawah nilai rujukan tetapi diatas 0,10mU/L) tidak spesifik untuk hipertiroidisme karena masih mungkin ditemukan pada Non

*Thyroidal illness* atau penggunaan obat yang biasa diresepkan. Pasien dengan TSH rendah kemudian dilakukan pemeriksaan lanjutan seperti: Free T4 and FT3. Bila FT4 tidak meningkat FT3 harus diperiksa untuk mengidentifikasi FT3-*thyrotoxicosis*. *Thyroid autoantibodies* seperti *thyroid peroxidase antibodies* (TPOAb), *TSH receptor antibodies* (TRAb) atau *thyroid stimulating immunoglobulins* (TSI), tidak rutin diperiksa tapi mungkin akan bermanfaat untuk kasus-kasus khusus. (tabel 1)

HIPOTIROIDISME<sup>6,11,12,13,14,15</sup>

## Diagnosis

Diagnosis hipotiroidisme primer ditegakkan dengan pemeriksaan TSH and FT4, dimana TSH >10mU/L dan FT4 < nilai rujukan, sementara hipotiroidisme sekunder ditandai kadar TSH rendah/meningkat dan kadar FT4 rendah. Untuk membedakan dengan *non-thyroidal illness* akan sukar sehingga dibutuhkan riwayat klinik, pemeriksaan FT3 dan kadang-kadang Hormon hipofisis anterior. Pemeriksaan lain yang diperlukan adalah *Thyroid auto-antibodies Thyroid scan* dan USG kelenjar tiroid (tabel2).

Tabel 2

## Diferensiasi penyebab peningkatan TSH dan penurunan FT4 dan FT3

| Penyakit                       | TSH        | FT4        | FT3        | Other investigations                              |
|--------------------------------|------------|------------|------------|---|
| <i>Chronic thyroiditis</i>     | normal / ↑ | normal / ↓ | normal / ↓ | Sering dijumpai nodul tiroid, risiko keganasan 5% |
| <i>Hashimoto's thyroiditis</i> | biasanya ↑ | normal / ↓ | normal / ↓ | Titer autoantibodies tinggi pada 95% kasus        |
| <i>Sick euthyroid syndrome</i> | normal / ↓ | ↓          | normal / ↓ | Tidak dijumpai Autoantibodi                       |

Sumber:<sup>4</sup>

## PENYAKIT TIROID SUB KLINIK

Penyakit tiroid sub klinik sering dijumpai di Amerika, prevalensi hipotiroidisme sub klinik sekitar 4-8,5% populasi, >20% wanita usia >60 tahun dan hipertiroidisme sub klinik sekitar 2% populasi<sup>4</sup>

### Hipertiroidisme sub klinik

Pada keadaan ini dijumpai penurunan TSH serum, dimana kadar FT4 dan FT3 normal, dijumpai pada pasien yang bukan *non-thyroidal illness* atau dalam pengobatan yang relevan. Keadaan ini meningkatkan risiko terjadinya atrium fibrilasi atau penyakit kardiovaskuler. Pada keadaan demikian TFT (tes fungsi tiroid) harus diulang 3-6 bulan kemudian<sup>4</sup>

### Hipotiroidisme sub klinik

TSH diatas nilai rujukan, FT4 normal, diagnosis harus dikonfirmasi dengan mengulang TFT 3-6 bulan kemudian.

## PEMERIKSAAN LABORATORIUM

### Hormon Total (T4 and T3)<sup>14,16</sup>

Hormon T4, 99,97% terikat protein plasma dengan komposisi: TBG 60-75%; TTR (Transtiretin) / TBPA 15-30% dan Albumin (TBA) 10%. Sedangkan T3 (Triiodotironin) sekitar 99,7% terikat utamanya pada TBG. Secara teknik lebih mudah mengembangkan pemeriksaan hormon tiroid total (T4 and T3) karena jumlahnya dalam sirkulasi lebih besar (nanomolar). Sebaliknya hormon bebas (FT4 and FT3) diukur pada satuan pikomolar. T4 dan T3 pada awalnya diperiksa dengan cara *competitive immunoassay* menggunakan radioaktif, enzim, fluorescein atau kemiluminescein sebagai petanda. Pemeriksaan T3 membutuhkan serum lebih banyak karena kadar T3 sepuluh kali lebih rendah dibandingkan T4 untuk mendapatkan sensitifitas dan presisi yang sama.<sup>1</sup> T4 dan T3 jarang dipakai sebagai pemeriksaan tunggal tetapi dihubungkan dengan perkiraan protein binding seperti *thyroid hormone binding ratio* untuk mendapatkan *free hormone index* (FT4I atau FT3I). nilai rujukan T4 bervariasi tergantung metoda tetapi secara umum berkisar antara 58

- 160 nmol/L (4.5-12.6 µg/dL) sementara nilai rujukan T3 berkisar 1.2 - 2.7 nmol/L (80 -180 ng/dL)<sup>3</sup>

Kenaikan kadar estrogen selama kehamilan akan menyebabkan TBG turun, karena mayoritas hormon T4 dan T3 terikat TBG maka kadarnya juga turun untuk sementara waktu tetapi kadar FT4 dan FT3 tidak terpengaruh. Kadar T3 meningkat pada hampir semua kasus hipertiroidisme dan biasanya meningkat lebih dulu dibandingkan T4<sup>3,5</sup>

Di klinik pengukuran serum T3 dipakai untuk diagnosis hipertiroidisme dan *follow up* terapi. Tirotoksikosis T3 berhubungan dengan kenaikan T3 tetapi T4 normal, sementara pada hipotiroidisme TSH meningkat dan T4 menurun. Pada defisiensi yodium, TSH meningkat, T4 menurun dan T3 normal atau meningkat ringan mengindikasikan status eutiroid<sup>4</sup>. Penurunan T3 dijumpai pada sakit berat, malnutrisi, gagal ginjal dan selama pengobatan dengan obat anti-tiroid propranolol, propiltiourasil and salisilat.<sup>4,16</sup>

### Hormon bebas (FT4 and FT3)

Pengukuran hormon bebas lebih menggambarkan efek fisiologi hormon dibandingkan hormon total khususnya bila protein binding abnormal. Pemeriksaan hormon bebas secara teknik sukar karena membutuhkan separasi menggunakan dialisis, ultrafiltrasi atau gel filtrasi, dan mahal. Pemeriksaan rutin laboratorium klinik lebih memilih *single-test immunosequestration techniques* yang dirancang untuk memperkirakan hormon bebas<sup>3</sup>. FT4 dan FT3 tidak terpengaruh kadar protein binding

FT4 adalah fraksi dari T4 yang tidak terikat TBP (*Thyroxine Binding Protein*), kadar di sirkulasi 0,03% T4 dan bentuk inilah yang secara biologik, aktif. Pada keadaan normal tubuh menjaga keseimbangan antara fraksi yang terikat dan yang bebas,<sup>5,17</sup> rasionya menggambarkan keadaan tirometabolik yang akurat. Dahulu diagnosis fungsi tiroid dilakukan dengan pemeriksaan T4 dan *T4 uptake*, kombinasi

keduanya menghasilkan FT4I( *Free Thyroxine Index* ) yang dapat menggambarkan proporsi tidak langsung FT4. Sekarang untuk mengukur FT4 sudah dikembangkan *direct assay* dengan menggunakan dialisis, ultrafiltrasi, RIA dan *solid phase EIA*. Nilai rujukan FT4 adalah 0,7-1,85 ng/dL (9-24 pmol/L)<sup>6</sup>

Kadar FT3 0,2-0,4 % T3 dan menggambarkan hormon yang aktif. FT3 akan meningkat lebih tinggi dibanding FT4 pada *Graves' disease* dan *toxic adenomas*. FT3 tunggal meningkat pada T3 tirotoksikosis, sebaliknya FT4 akan meningkat lebih tinggi dibanding FT3 pada *toxic multinodular goiter* dan terapi T4 yang berlebihan. Nilai rujukan untuk FT3 adalah 230-420 pg/dL (3,5-6,5 pmol/L)<sup>6</sup>

Hal yang harus diperhatikan pada pemeriksaan laboratorium adalah variasi klinis seperti penyakit tiroid, kehamilan, *non thyroidal illness*, pemberian obat heparin, fenetoin, fur osemide, carbamazepin dan salisilat. Hormon bebas dapat meningkat selama penyimpanan, tetapi tidak semua pemeriksaan dapat mengantisipasi hal ini, oleh sebab itu sampel yang belum diperiksa harus dibekukan dalam waktu 48 jam setelah pengambilan<sup>2</sup>

#### Deteksi respon tiroid dengan TSH ( *Thyroid Stimulating Hormone/Thyrotropin* )

4,11,14,17,18i

Metoda pemeriksaan TSH yang dipakai pertama kali adalah RIA(*Radio Immuno Assay*), kemudian dikembangkan TSH yang lebih sensitif: TSH *immunometric assay* (IMA) juga disebut "*sandwich*" atau "*noncompetitive*" assays. Sepuluh tahun terakhir pemeriksaan TSH memakai *non-isotopic signals* seperti molekul kemiluminesen dan fluoresen yang lebih sensitif dibandingkan isotop. Pemeriksaan yang lebih mudah adalah otomatis dengan sensitifitas sampai 0,01 mU/L, sehingga TSH dapat dipakai untuk menegakkan diagnosis eksek hormon tiroid klinik atau sub klinik tanpa pemeriksaan stimulasi TRH. TSH direkomendasikan sebagai pemeriksaan lini pertama untuk hipo atau hipertiroidism pada pasien rawat jalan

dengan kondisi stabil. Strategi ini jauh lebih murah dibandingkan pemeriksaan panel (TSH+FT4 atau FT4+FT3).<sup>3</sup>

Pada hipotiroidisme primer kadar T3 dan T4 rendah dan TSH meningkat. Pada disfungsi HF karena proses di HT maupun penyakit di HF, TSH kadang normal atau sedikit meningkat. stimulasi TRH disarankan untuk konfirmasi hipotiroidisme sekunder yang bisa disebabkan gangguan respon TSH terhadap TRH. Pada hipotiroidisme tertier respon TSH terhadap TRH dapat normal, memanjang atau meningkat. Hipertiroidisme primer seperti *Grave's disease*, adenoma tiroid atau nodular goiter berhubungan dengan dengan kenaikan hormon tiroid dan penurunan kadar TSH sampai tidak terdeteksi<sup>3</sup>. Pemeriksaan TSH sensitif (TSHs) dianjurkan sebagai parameter tunggal pertama untuk gangguan fungsi tiroid karena sensitifitas pemeriksaan yang tinggi. Bila hasilnya Normal, tidak diperlukan pemeriksaan lanjutan kecuali jika ada gejala atau tanda-tanda penyakit tiroid.<sup>17</sup> Laboratorium harus memakai metoda dengan sensitifitas <0,02 mU/L, dan harus mengikuti quality assurance untuk menjamin hal ini. Nilai rujukan TSH sekitar 0,5-5,0 mU/L<sup>6</sup>

#### Pemeriksaan yang berhubungan dengan autoimun<sup>10,19</sup>

*Autoimmune thyroid disease(AITD)* adalah keadaan dimana sistem imun menurun sendiri dan diproduksi antibodi pada jaringannya sendiri. Autoantibodi ini menyerang dan merusak jaringan yang akan mengakibatkan penyakit yang berhubungan dengan antibodi tersebut. Beberapa penyakit tiroid sering dihubungkan dengan proses autoimun, pemeriksaan yang berhubungan hal ini diantaranya adalah TPOAb, TgAb dan TRAb

##### TPOAb

Thyroid peroxidase autoantibodies (TPOAb) merupakan marker yang baik untuk AITD seperti *Graves' hyperthyroidism* atau *chronic autoimmune thyroiditis* (*Hashimoto's thyroiditis*). Kadar TPOAb menunjukkan aktifitas enzim thyroid peroxidase yang

dijumpai pada lebih separo pasien AITD . Studi terbaru membuktikan TPOAb ditemukan pada 93 % Pasien Hashimoto dan >73% pasien Graves' Disease . TPOAb juga dijumpai pada hampir 100% pasien Tiroiditis postpartum . 19

TPO awalnya dikenal sebagai AMA(Anti microsomal Antibody) karena bereaksi dengan sediaan membran sel tiroid. AMA , saat ini masih sering dipakai . Sekarang sudah ditemukan metoda immunoassay TPOAb kompetitif dan non kompetitif yang lebih sensitif. 17 TPOAb direkomendasikan untuk diagnosis AITD dan faktor risiko untuk AITD, hipotiroid karena terapi interferon -alfa, interleukin-2 atau lithium, disfungsi tiroid selama terapi amiodaron, hipotiroid pada pasien Down syndrome , disfungsi tiroid selama kehamilan, tiroiditis post partum dan keguguran 17

### TgAb

*Autoantibodies thyroglobulin* (TgAb) akan meningkat pada sekitar 80% pasien tiroiditis Hashimoto, dan 30 % pasien Graves' Disease . Multiple thyroid autoantibodies sering ditemukan pada serum pasien; 19 TgAb dipercaya bermanfaat untuk mendeteksi penyakit tiroid autoimun utamanya pasien dengan noduler goiter<sup>17</sup>. TgAb bermanfaat untuk monitoring kadar Tg serum pada penderita kanker setelah pengobatan <sup>2,17,19</sup> Untuk menentukan prognosis kanker tiroid harus dilakukan pemeriksaan secara serial , menggunakan metoda yang sensitif ( bukan metoda aglutinasi) dengan minimum detection limit 0,2 Ug/L , pengukuran Tg dan TgAb harus dilakukan pada spesimen yang sama.<sup>3</sup>

### TRAb

TRAb (TSH receptor autoantibodies) banyak dikembangkan untuk menyingkirkan etiologi Graves' disease. Ada 3 katagori TRAb yaitu TSAb dan TBAb, dan TBII. Thyroid-stimulating antibody (TSAb) analog dengan TSH dan diketahui menyebabkan hipertiroidisme pada Graves' disease. Thyroid blocking antibody (TBAb) akan menghambat ikatan TSH dan aktifitas biologik baik TSH maupun TSAb. TBAb akan mengakibatkan hipotiroidisme dan dijumpai pada beberapa pasien

tiroiditis Hashimoto. TSH Binding Inhibitory Immunoglobulin (TBII), dilakukan dengan prinsip pengukuran reseptor tidak mengukur aktifitas biologik secara langsung tetapi memperkirakan apakah spesimen mengandung immunoglobulin yang akan memblok pengikatan TSH reseptor invitro. Receptor binding assays bermanfaat pada kehamilan dimana transplacental passage of blocking atau stimulating autoantibodies mungkin akan menyebabkan disfungsi tiroid fetal atau neonatal. 17,19

TRAb diperiksa untuk mengetahui etiologi hipertiroidisme subklinik , terapi antitiroid jangka panjang, diagnosis Grave's disease, evaluasi pasien Euthyroid Grave's ophthalmopathy, untuk wanita hamil dengan riwayat Grave's disease, perkiraan risiko disfungsi tiroid fetal atau neonatal dimana ibunya mendapat terapi karena Grave's disease dan untuk mengidentifikasi neonatus dengan hipotiroidisme transien karena adanya antibodi TSH receptor blocking.<sup>6,7</sup>

### Pemeriksaan khusus

- T-Uptake
- Free Thyroxine Index(FTI)
- TSH neonatal
- TRH Stimulation Test

### Tuptake

Pemeriksaan Thyroid uptake Ada dua

1. Classical T3 Uptake atau % T3 Uptake assays mengukur unsaturated thyroxine binding sites dari protein serum menggunakan radioisotop atau T3 dilabel enzim. Pemeriksaan T3 uptake ini dilakukan dengan menambahkan T3 yang dilabel radioaktif kedalam serum pasien. T3 yang dilabel tadi akan berikatan pada serum protein . Kemudian ditambahkan resin untuk mengikat sisa T3 berlabel yang bebas, kemudian resin diukur T3 berlabelnya. Hasil dilaporkan dalam persen dari total hormon berlabel

1. yang ditambahkan. Resin uptake yang rendah menunjukkan hampir semua T3 berlabel telah diikat serum protein. Kadar TBP yang tinggi memberikan hasil %T3 uptake yang rendah 19
2. T-Uptake assay, adalah pengukuran total binding capacity. T-Uptake assays mengukur saturated thyroxine binding sites, yaitu jumlah total protein binding yang terdapat pada sampel. Kadar TBP yang tinggi akan memberikan hasil kadar T-Uptake yang tinggi 19

### Free Thyroxine Index (FTI)

FTI merupakan kalkulasi ( $T4 \text{ total} \times T3 \text{ uptake}$ ). Pemeriksaan ini sudah memperhitungkan T4 total, T3 uptake dan mengoreksi kenaikan T4 akibat jumlah TBG yang tinggi tetapi karena kisaran rujukan yang lebar, banyak variasi yang dapat terjadi seperti pada penderita dengan terapi tiroid sintetis hasilnya abnormal.

### TSH neonatal

Pemeriksaan TSH neonatal penting untuk diagnosis hipotiroidisme kongenital. Hipotiroidisme kongenital mengenai 1 diantara 4000 kelahiran. Mayoritas rumah sakit di Amerika Utara sekarang mewajibkan thyroid blood tests (TSH or T4) untuk mendeteksi penyakit ini. Pemeriksaan TSH or T4 sudah rutin dilakukan dengan sampel darah dari tumit pada hari 2-5 kelahiran 17. Di Inggris sudah dilakukan program skrining nasional untuk bayi baru lahir dengan pemeriksaan TSH blood spot dari tumit yang diambil 2-8 hari post partum. Kenaikan TSH > 20mU/L memerlukan konfirmasi pemeriksaan TSH dan FT4 ibu dan bayi disamping pemeriksaan TRAb ibu untuk menjamin tidak ada autoantibodi ibu yang ditransfer lewat placenta. 4. TRH stimulation Test

Sebelum TSH ditemukan, pemeriksaan Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) untuk mengukur pelepasan TSH merupakan pemeriksaan standar. Tes ini telah digunakan untuk kasus hipertiroidisme atau hipotiroidisme dimana tidak ada respon TSH yang tampak. Injeksi IV 200-500 microgram TRH sintetis akan menaikkan kadar TSH secara cepat dalam waktu 20-30 menit. Saat ini TRH stimulation test dianggap masih punya manfaat secara klinik untuk pasien dengan subnormal TSH (>0,1 uI unit) dan pada nonthyroidal illnesses. TRH stimulation test dapat membedakan TSH yang rendah karena non thyroidal illness atau hipertiroidisme. Kasus lain pada hypothalamic hypothyroidism atau pituitary hypothyroidism, dimana kadar TSH serum basal normal dengan kadar FT4 subnormal dan hipotiroidisme klinik 4.

### Pemeriksaan penanda kanker tiroid

#### Tiroglobulin serum (Tg)

Tg merupakan protein yang diproduksi oleh jaringan tiroid normal, mempunyai fungsi penting pada sintesis hormon tiroid yang diproduksi kelenjar tiroid dan kadarnya dapat meningkat secara nyata pada pasien dengan kanker tiroid aktif. Tg lebih bermanfaat untuk karsinoma sel-sel yang memproduksi hormon tiroid (Papillary dan Follicular Thyroid Carcinoma) 17, sebagai tumor marker untuk monitoring deferensiasi karsinoma, Ablasi total kelenjar tiroid karena bedah subsequent radioiodine therapy. Kadar Tg yang terdeteksi merupakan indikasi diferensiasi kanker tiroid yang berlanjut. Fluktuasi kadar Tg dan TSH menunjukkan ketergantungan terhadap TSH seperti pada tumor. Tg juga dapat dipakai untuk monitoring inflamasi yang melibatkan kelenjar tiroid seperti monitoring inflammatory disease conditions seperti tiroiditis. Sayangnya pemeriksaan Tg belum terstandarisasi 19

#### Calsitonin

Calsitonin merupakan 32 Asam amino peptida yang lebih rendah tingkat Kalsium plasma dan fosfatnya dan lebih banyak dipakai untuk karsinoma sel C (Medullary Thyroid Carcinoma) 17. Pengambilan spesimen dalam keadaan puasa, tidak lipemik atau hemolisis, pemeriksaan Calsitonin sangat tidak stabil oleh sebab itu serum harus segera dipisahkan kurang dari 30 menit dan dibekukan 2.

## Pemeriksaan lain

### Thyroid Peroxidase mRNA

TPO mRNA diperiksa dengan RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) sehingga disebut sebagai TPO RT-PCR. Saat ini TPO RT-PCR tidak dapat menggantikan teknik standar dalam diagnosis rekurensi lokal atau sebaran metastatik pada pasien kanker tiroid, tetapi TPO RT-PCR berkorelasi dengan status nodus limfe, grading dan kadar Tg serum untuk pasien dengan penyakit non metastatik<sup>17</sup>

### RET protooncogene, calcitonin gene dan CEA gene

MTC (Medullary Thyroid Carcinoma) berasal dari sel C kelenjar tiroid dan mengekspresikan mRNA spesifik seperti yang ditranskripsikan dari RET protooncogene, gen calcitonin dan gen untuk CEA (Carcinoembryonic Antigen) yang sering tidak muncul pada sel folikuler tiroid normal atau tumor turunan Epitelial folikuler Tiroid<sup>17</sup>.

### TSH Receptor mRNA dan Tg mRNA

Karsinoma Tiroid yang mengandung reseptor TSH fungsional dan kanker tiroid mikrometastase yang terdeferensiasi dapat deteksi dengan RT-PCR TSHR dan TgmRNA. Dengan pengembangan Real-time RT-PCR kuantitatif lebih lanjut, pengukuran TSHR mRNA dengan PCR akan menjadi lebih sensitif untuk memantau kanker tiroid.<sup>17</sup>

### PENGARUH OBAT TERHADAP PEMERIKSAAN<sup>2</sup>

Beberapa obat yang akan mempengaruhi regulasi Fungsi kelenjar tiroid baik mengganggu produksi melalui jalur regulasi atau perubahan protein binding.

Tabel 3

Efek obat pada Tiroid

| Efek                                | Obat  |
|-------------------------------------|---|
| meningkatkan sekresi hormone tiroid | iodide, amiodarone, lithium   |
| Menurunkan sekresi TSH              | <u>dopamine and dopa</u> <u>minergic agonists,</u><br><u>glucocorticoids, cytokines, octreotide</u>           |
| Menaikkan metab olisme T4 di hati   | <u>rifampicin,</u> <u>phenytoin,</u> carbamazapine,<br>barbituates  |
| Menurunkan sintesi hormon tiroid    | carbimazole, propylthiouracil, lithium  |
| Merubah konversi T4 menjadi T3      | <u>beta-blockers,</u> glucocorticoids, amiodarone,<br>propylthiouracil, radiocontrast dyes                    |
| Menurunkan protein binding T4/T3    | <u>frusemide,</u> <u>NSAIDs,</u> <u>mefenamic acid</u> ,<br><u>carbamazepine,</u> beta blockers               |
| Menaikkan TBG, T3, T4               | <u>oestrogens,</u> <u>tamoxifen,</u> <u>heroin,</u> <u>methadone,</u><br><u>clofibrate,</u> <u>raloxifene</u> |
| Menurunkan TBG, T3, T4              | <u>androgens,</u> <u>anabolic steroids,</u> <u>glucocorticoids</u>  |
| Mengganggu absorpsi Tiroksin        | cholestyramine, aluminium hydroxide, <u>ferrous sulphate,</u> <u>sucralfate,</u> calcium carbonate, PPIs      |
| Merubah autoimmunity                | interleukin 1, <u>interferon</u> $\alpha$ , $\beta$ , TNF $\alpha$  |
| Memodifikasi kerja hormon Tiroid    | amiodarone  |

Sumber :<sup>4</sup>

## PENUTUP

Pemeriksaan kadar TSH serum merupakan pemeriksaan laboratorium pertama dan utama untuk menyingkirkan adanya tirotoksikosis atau hipotiroidisme. Apabila Kadar TSH rendah, pemeriksaan FT4 dapat menetapkan adanya tirotoksikosis subklinik (FT4 normal) atau klinik (FT4 tinggi). Apabila kadar TSH dan FT4 serum keduanya rendah, maka pemeriksaan kadar FT3 yang tinggi akan menetapkan adanya Tirotoksikosis T3. Apabila kadar TSH tinggi, dipikirkan adanya hipotiroidisme.20 Banyak ahli menganjurkan untuk sedikitnya menggunakan 2 macam pemeriksaan fungsi tiroid yang tidak saling tergantung satu sama lain dan penggunaan FT4 dan TSH sensitif cukup memadai21

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rachmawati B. Pemeriksaan laboratorium kelenjar tiroid. Dalam: Suhartono T, Pemaun TGD, HS K Heri Nugroho eds. Kursus tiroid perkeni Joglosemar. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro;2008: 11-28
2. The Association for Clinical biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation. UK guidelines for the use of thyroid function test. London: British Thyroid Foundation; 2006: 52- 66
3. Spencer CA. Assay of Thyroid hormones and related substance. In: Thyroid disease manager.chapter 6a.Massachusetts: Endocrine education Inc. 2004 : 1-47
4. Borton C. Thyroid Function Tests(TFTs).
5. Currant M. Interpretation of Thyroid function during pregnancy. San Gabriel Valley perinatal medical group.2007 (Cited 2008 May 19) (available from): URL <http://www.peridoct.com>
6. Greenspan FS. The Thyroid gland. In: Greenspan FS and Gardner DG eds. Basic and Clinical Endocrinology 7 ed. New York: Lange medical book;2004: 215-294
7. Franklyn J, Shepard M. Evaluation of Thyroid function in health and disease. In: Thyroid disease manager.chapter 6a. Massachusetts: Endocrine education Inc. 2004 : 1-80
8. Stockigt J. Clinical strategies in testing of thyroid function. In: Thyroid disease manager.chapter 6b. Massachusetts: Endocrine education Inc. 2004 : 1-52
9. Whitley RJ, Meikle AW, Watts NB. Endocrinology. In: Burtis CA and Ashwood ER eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry 4 ed. Philadelphia: WB Saunders company; 1996:637-49
10. De Groot LJ. Grave's Disease and manifestation of Thyrotoxicosis. revised March 5,2008 In: Thyroid disease manager.chapter 10. Massachusetts: Endocrine education Inc. 2008
11. Surk MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association Guidelines for use of laboratory test in Thyroid disorders. 1990
12. Akamizu T, Amino N, De Groot LJ. Hashimoto Thyroiditis. revised July 30, 2007 In: Thyroid disease manager.chapter 8. Massachusetts: Endocrine education Inc. 2004
13. Wiersinga. Adult Thyroidism. revised March 4, 2004 In: Thyroid disease manager.chapter. 9. Massachusetts: Endocrine education Inc. 2004
14. Lam M. Hypothyroidism. 2002 (Cited 2008 May 19) (available from): URL <http://www.Lamd.com>
15. Panciera D. Diagnosis and management of Hypothyroidism. Maryland. revised September 8, 2005. (Cited 2008 May 19) (available from): URL <http://www.hcvma.org/notes/speakernotesDavidPanciera>
16. Abbot diagnostic. Test of Thyroid hormones. (Cited 2008 May 19) (available from): URL <http://www.abbottdiagnostic.com>
17. Wijaya A, Kaniawati M. Evaluasi laboratorik faat tyroid orang normal dan dalam keadaan sakit. In: Djokomoeljanto ed. Buku ajar Tiroidologi klinik. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro;2007: :67-100
18. Abbot diagnostic. Test of Thyroid response. (Cited 2008 May 19) (available from): URL <http://www.abbottdiagnostic.com>
19. Abbot diagnostic. Test of etiology. (Cited 2008 May 19) (available from): URL <http://www.abbottdiagnostic.com>
20. Syahbudin S. Struma non toksik(Difus dan noduler) In: Djokomoeljanto ed. Buku ajar Tiroidologi klinik. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro;2007



**CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT  
ON LABORATORY MEDICINE  
Joglosemar 2009**



**CERTIFICATE**

This is to certify that  
**Dr. Banundari RH, SpPK (K)**

---

has participated in

**SYMPOSIA**

As

**PARTICIPANT / SPEAKER / MODERATOR / COMMITTEE**

Semarang, July 10th, 2009

SK IDI no: 125/IDI/Wil-Jateng/SKP/VI/2009

Participant : 6 SKP, Speaker : 8 SKP, Moderator : 2 SKP, Committee : 1 SKP

**Dr. Osman S, DMM, MSc, SpPK-K**  
Chairman of PDS Patklin  
Jogja Branch

**Dr. Tahono, SpPK-K**  
Chairman of PDS Patklin  
Solo Branch

**Dr. Purwanto AP, SpPK-K**  
Chairman of PDS Patklin  
Semarang Branch

**Dr. Imam Budiwiyono, SpPK-K**  
Chairman of Committee