

Case Report

Seorang Anak Usia 13 tahun Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 dan Hipertiroid dengan Kendali Glikemik Buruk

Rajibsman

Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

Abstrak

Diabetes Mellitus Tipe 1 (T1D) adalah gangguan autoimun yang disebabkan oleh penghancuran sel β pankreas, yang mengarah pada defisiensi insulin secara absolut. Kondisi ini sering kali terkait dengan penyakit tiroid autoimun, karena kedua gangguan tersebut memiliki mekanisme autoimun dan predisposisi genetik yang sama. Faktor-faktor bersama ini berkontribusi pada kejadian bersama T1D dan penyakit tiroid pada banyak pasien. T1D merupakan salah satu penyakit kronis yang paling umum pada anak, meskipun dapat berkembang pada usia berapa pun. Pada orang dewasa, T1D yang baru terdiagnosis sering kali disalahartikan sebagai Diabetes Tipe 2 (T2D) dan sebenarnya lebih sering terjadi dibandingkan dengan T1D pada anak-anak. Ketika hipertiroidisme terjadi pada individu dengan diabetes, hal ini dapat memperburuk hiperglikemia dan mengganggu kontrol glikemik, meningkatkan risiko komplikasi yang lebih parah.

Kata Kunci: Diabetes Mellitus Tipe 1, Hipertiroidisme, Autoimun, T1D pada anak

Abstract

Type 1 Diabetes Mellitus due to mediated autoimmune destruction of pancreatic β cell leading to absolute insulin deficiency. This disorder is close related to thyroid autoimmune disease. Both of them shared autoimmune and genetic predisposition which contribute to co-occurrence of Type 1 Diabetes and thyroid disease. T1D is one of the most frequent chronic diseases in children but can have its onset at any age. In adults, new-onset type 1 diabetes may be misdiagnosed as type 2 diabetes and is more common than youth-onset T1D. When hyperthyroidism occurs in patients with DM, they are at an elevated risk of severe hyperglycemia and poor glycemic control

Kata Kunci : Type 1 DM, Hyperthyroid, Autoimmune, Youth-onset T1Ds

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan destruksi pada sel beta pankreas yang mengakibatkan defisiensi insulin absolut. Penurunan sekresi insulin dapat terjadi secara cepat maupun perlahan. Produksi insulin yang menurun secara signifikan menyebabkan risiko kejadian ketoasidosis diabetes terutama pada penderita diabetes mellitus tipe 1 anak atau remaja [1]. Gejala yang terjadi pada anak berupa gejala klasik hiperglikemia seperti polidipsi, polifagi, poliuria, penurunan berat badan, serta keluhan cepat lelah [2].

Diabetes mellitus tipe 1 dan disfungsi tiroid merupakan dua kelainan endokrin yang sering didapatkan pada praktik sehari-hari. Telah diketahui juga bahwa tiroiditis Hashimoto dan penyakit Graves' merupakan penyakit autoimun yang paling sering ditemukan bersama dengan diabetes mellitus [3]. Diabetes mellitus tipe 1 yang terjadi akibat proses autoimun yang merusak pankreas berdampak pada hilangnya kemampuan pankreas menghasilkan insulin atau yang lazim disebut sebagai defisiensi insulin absolut. Kombinasi antara dua penyakit autoimun ini selanjutnya disebut sebagai *polyglandular autoimmune syndrome* [4]. Berdasarkan hubungan autoimun ini, beberapa studi menunjukkan hubungan yang sangat erat antara penyakit tiroid dan diabetes mellitus. Penyakit tiroid lazim ditemukan pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dibanding populasi secara umum dan keberadaannya sangat berpengaruh terhadap kontrol metabolik pada diabetes. Data menunjukkan bahwa keberadaan penyakit tiroid pada diabetes mellitus tipe 2 diberbagai negara memiliki angka prevalensi antara 4% to 20% [5,6]. Kondisi hipertiroid dapat mengubah metabolisme glukosa dan lipid dengan cara peningkatan resistensi insulin. Kelebihan

hormon tiroid menyebabkan produksi gula endogen meningkat sehingga meningkatkan kebutuhan insulin dan menurunkan sensitivitas hati terhadap insulin [7].

Hipertiroid pada penderita diabetes baik tipe 1 maupun tipe 2 secara teoritis akan mengalami risiko menderita hiperglikemia yang parah serta kendali glikemik yang buruk. Meskipun demikian, laporan kasus atau penelitian yang ada justru didominasi oleh investigasi terkait hubungan antara hipotiroid dan diabetes mellitus [8]. Atas dasar tersebut kami hadirkan suatu laporan kasus seorang anak dengan diabetes mellitus tipe 1 dan hipertiroid

KASUS

Seorang anak perempuan usia 13 tahun di bawa oleh keluarganya ke IGD RS. Dirgahayu Samarinda, (tanggal 15 september 2023). Pasien dengan keluhan lemas, sering kencing dan nyeri berkemih, sering haus serta sering lapar yang dialami sejak 3 bulan terakhir. Keluhan nyeri ulu hati, mual dan muntah sejak 3 hari yang lalu. Keluhan cepat lelah serta jantung berdebar-debar yang dialami sejak 2 bulan lalu dan memberat dalam 1 bulan terakhir. Penurunan berat badan kurang lebih 3 kg selama 3 bulan. Pasien menyangkal adanya keluhan sering demam dan tidak tahan pada suhu/cuaca panas, namun sejak 1 minggu ini mengeluhkan demam naik turun. Riwayat kontrol ke praktek dokter spesialis penyakit dalam 1 bulan sebelumnya dan didapatkan kadar gula darah saat itu mencapai 600 mg/dl. Pasien lalu diberikan suntikan insulin sebanyak 2 jenis. Insulin aspart dengan dosis 3x10 unit dan insulin Glargline 10 unit. Menurut keluarga, gula darah pasien masih berada pada kisaran 400- 500 mg/dl meski telah menggunakan insulin. Riwayat pasien suka mengonsumsi coklat setiap hari serta minum minuman berpemanis. Riwayat Diabetes maupun penyakit tiroid pada

keluarga disangkal.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan kesan keadaan umum sakit sedang, gizi baik dan composmentis, TB : 140 cm, BB : 37 kg. Pada pemeriksaan tanda vital didapatkan tekanan Darah : 120/80 mmHg, Nadi : 140 kali/menit, pernapasan : 20 kali/menit, Suhu : 37,9 derajat Celcius (minum obat penurun panas)

Pada pemeriksaan Lab (16 September 2023) didapatkan hemoglobin 14,7 gr/dl, eritrosit $5,95 \times 10^6$ /ul, leukosit 8.300/uL, Trombosit 227.000/uL, Ureum 27,2 mg/dl, Creatinin, **Hba1c > 15%**, **urinalisa** didapatkan ; **Glukosa +4, keton +3, leukosit 60-70 /LPB . TShs < 0,05** μ IU/mL (0,25-5), **FT4 4,58 ng/ml** (0,7-1,6 ng/ml). Kadar **C -Peptide 0,5 ng/ml** (0.9- 7,1 ng/ml). Pada pemeriksaan rekam jantung didapatkan sinus takikardia, heart rate 140x/menit, normoaksis.

Terapi yang diberikan adalah IVFD Ringer Laktat 2500cc/24 jam, Dosis insulin aspart dinaikkan menjadi 3x16 Glarglin 20 unit, thiamazole 10 mg/8jam/oral, propranolol 10 mg/8jam/oral, paracetamol 500mg/8jam/intravena, ceftriaxone 1 gr/12jam/intravena, ondansetron 1amp/12jam/Intravena serta ranitidin 1amp/12jam/intravena Pada perawatan hari kedua (17 september 2023). Keluhan mual dan muntah sebanyak 3 kali dalam 24 jam. Jantung berdebar-debar serta masih nyeri berkemih. Demam masih sering naik terutama malam hari. Pemeriksaan tanda vital didapatkan Tekanan darah : 130/80 mmHg, Nadi : 130 x/menit, Suhu ; 36,5 derajat celcius. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar gula darah *premeal* pagi : 258 mg/dl, Siang : 250 mg/dl, malam : 358 mg/dl. Terapi yang diberikan tidak jauh berbeda dengan hari perawatan pertama, hanya saja terdapat peningkatan dosis propranolol menjadi 3x20 mg oral, dosis insulin juga mengalami koreksi dosis menjadi Aspart 3x18 IU dan Glargline 22 IU/Sc

Pada perawatan hari ketiga (18 september 2023), Keluhan mual dan muntah 1 kali, keluhan nyeri berkemih sudah berkurang, demam sudah tidak ada (dengan obat penurun

demam). pada pemeriksaan tanda vital didapatkan tekanan Darah : 130/80 mmHg, Nadi : 130 x/menit, Suhu ; 37.2 c. Kadar gula darah *premeal* pagi : 217 mg/dl, Siang : 600 mg/dl, malam : 363 mg/dl. Dosis insulin aspart diberikan 18-20-18 IU/sc, glargline 24 unit.

Pada perawatan hari keempat (19 september 2023), Keluhan mual dan muntah sudahtidak ada, keluhan nyeri berkemih sudah berkurang, demam sudah tidak ada.pada pemeriksaan tanda vital didapatkan tekanan darah : 130/80 mmHg, Nadi : 130 x/menit, Suhu ; 37.2 c. Kadar gula darah *premeal* pagi : 389 mg/dl, Siang : 529 mg/dl mg/dl, malam : 363 mg/dl. Terapi yang diberikan masih sama seperti hari perawatan pertama. Hanya saja terdapat peningkatan dosis propranolol menjadi 3x20 mg oral, dosis insulin aspart diberikan 20-24-18IU/sc, glargline 26 unit IU/Sc.

Pada perawatan hari kelima (19 september 2023), Keluhan masih merasa lemas. Pada pemeriksaan tanda vital didapatkan tekanan darah : 120/80 mmHg, Nadi : 108 x/menit, Suhu : 36.8 derajat celcius. Kadar gula darah *premeal* pagi : 120 mg/dl, Siang : 60 mg/dl , malam : 280 mg/dl. Terapi yang diberikan masih sama seperti hari perawatan pertama. Dosis insulin aspart diberikan 18-22-20 IU/SC bersama dengan Glargline 26 IU. Pasien selanjutnya menjalani rawat jalan dengan edukasi melakukan pemeriksaan gula darah mandiri (Gula darah *premeal* pagi, *premeal* Siang, dan *premeal* malam untuk dievaluasi kembali saat kontrol ke poliklinik

Pada tanggal 23 september 2023, saat kontrol poliklinik didapatkan tekanan darah 110/70 mmhg, Nadi 110x/menit, P: 20x/menit, Suhu : 36,5 derajat celcius. Pada pemeriksaan gula darah didapatkan GDS 300mg/dl dengan dosis insulin terakhir yang dibawa pulang saat rawat inap. Berdasarkan data yang dituliskan oleh keluarga pasien didapatkan sebagai berikut

1. Data GD *premeal* (20/11/2023) : Pagi 110 mg/dl, siang 240 mg/dl, Malam 285 mg/dl
2. Data GD *premeal* (21/11/2023) : pagi 150 mg/dl, siang 200 mg/dl, Malam 300

mg/dl

3. Data GD Premeal (22/11/2023) : Pagi : 200 mg/dl, siang 60 mg/dl, malam 180 mg/dl

Anamnesis terhadap dosis insulin yang diberikan menunjukkan bahwa tidak ada perubahan dosis insulin yang digunakan, meskipun penulis telah memberikan edukasi bahwadosis insulin sebaiknya dititrasi/ dinaikkan agar target GD premeal tercapai yakni dibawah 130 mg/dl. Namun kenyataan menunjukkan bahwa gula darah pasien sangat bervariasi bahkan terdapat periode hipoglikemia.

PEMBAHASAN

Berdasarkan data yang ada pada kasus diatas maka penulis berkesimpulan pada diagnosis diabetes mellitus tipe 1 pada remaja (*Youth T1 DM*) dengan hipertiroid serta Infeksi saluran kemih.

Diagnosis diabetes mellitus sebagaimana rekomendasi dari ADA/PERKENDI (American Diabetes Association/ Perkumpulan endokrinologi Indonesia) melalui satu dari empat cara yakni keluhan klasik disertai dengan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL, kadar Pemeriksaan glukosa plasma puasa \geq 126 mg/dL, Tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban 75 g glukosa diatas sama dengan 200 mg/dl dan terakhir adalah kadar hba1C diatas sama dengan 6,5%. Berdasarkan tipe, maka diabetes dibagi menjadi 4 tipe yaitu : diabetes mellitus tipe 1, diabetes mellitus tipe 2, diabetes karena sebab lain (monogenik diabetes, diabetes akibat kelainan kelenjar eksokrin pankreas akibat pankreatitis, diabetes akibat penggunaan glukokortikoid, paska transplantasi organ atau akibat terapi ARV pada HIV) sertayang terakhir adalah diabetes mellitus gestasional [9]..

Hallmark diabetes mellitus tipe 1 adalah polidipsi, polifagi dan poliuri serta kondisi asidosis dengan tanda penting berupa penurunan berat badan, ketoasidosis serta gula darah >360 mg/dL (20 mmol/L) saat diagnosis. Berdasarkan kondisi tersebut maka kasus diatas lebih dekat ke arah diabetes mellitus tipe 1,

meskipun pada pasien ini baru sampai ke tahap ketosis yang ditandai dengan pemeriksaan urinalisa berupa temuan benda keton positif. Salah satu alasan mengapa kasus ini tidak berlanjut ke tahap ketoasidosis adalah karena pasien sudah mendapatkan insulin, meskipun dosis insulin yang digunakan belum cukup kuat untuk mencapai target glikemik yang memadai. Temuan klinis yang sesuai yaitu usia saat diagnosis (<35 years) dengan indeks massa tubuh yang lebih rendah (<25 kg/m²). Pada pasien ini terdiagnosis diabetes pada usia 13 tahun dengan BMI 27.2 kg/m² [10].

Insidens diabetes berdasarkan penelitian memiliki median umur 9.4 years (dengan range 5.6-12.6 tahun), dimana 53.8% adalah laki-laki, dan 75.7% adalah kulit putih. Komplikasi kejadian ketoasidosis antara 1339 dari 3439 pasien usia muda (38.9%) saat diagnosis tipe 1 ditegaskan [11].

American Diabetes Association merekomendasikan tes skrining untuk mendeteksi autoantibodi terhadap insulin, autoantibodi terhadap *Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)*, *islet antigen 2*, atau *zinc transporter*. Kehadiran autoantibodi multipel terhadap sel islet menjadi faktor risiko terjadinya diabetes secara klinis. Pada kasus ini sudah terjadi diabetes secara klinis berdasarkan anamnesis pemeriksaan fisis dan data dukung laboratorium, sehingga langkah selanjutnya adalah mendeteksi defek pankreas dalam menghasilkan insulin. Mengacu pada proses patofisiologi yang mendasari yaitu adanya proses autoimun yang menyebabkan destruksi pankreas yang berakibat pada defisiensi insulin absolut, maka akan didapatkan kadar plasma C-peptide yang rendah atau bahkan tidak terdeteksi dalam darah (kadar C-peptide pada pasien dibawah nilai ambang batas terendah yaitu 0,5 ng/ml. Proinsulin merupakan bentuk awal insulin yang dihasilkan sebelum dilepaskan ke dalam darah, yang terdiri atas insulin dan *connecting peptide* (C-peptide). Pemeriksaan C-peptide digunakan sebagai biomarker fungsi sel beta karena diekskresikan dengan jumlah molar yang sama dengan insulin. Pemeriksaan C peptide jauh lebih baik dibanding pemeriksaan

kadar insulin secara langsung, karena insulin mengalami ekstraksi hati juga kadarnya akan dipengaruhi oleh pemberian insulin dari luar [12].

Denyut jantung pada pasien ini berada pada kisaran diatas 100 x/menit atau takikardia. Kondisi takikardia bisa bersifat fisiologis maupun patologis. Kondisi fisiologis biasanya didapatkan pemicu yang bersifat katekolaminergik seperti saat berolahraga, stress, nyeri dan kecemasan [13]. Sedangkan kondisi patologis dapat disebabkan oleh kondisi kardiak maupun ekstrakardiak. Jika melihat kasus diatas maka penyebab takikardia bisa disebabkan oleh kondisi infeksi (demam) dan akibat kondisi hipertiroid. Namun pada perjalanan perawatan pasien kondisi takikardia menetap meskipun kondisi demam sudah berkurang. Sehingga penyebab persistensi dari kondisi takikardia pada pasien ini adalah hipertiroid. Berdasarkan literatur dinyatakan bahwa akibat peningkatan hormon tiroid berdampak pada keluhan seperti palpitasi, takikardia, anxietas, akibat peningkatan ekspresi katekolamin dan reseptornya [14].

Kadar Insulin pada tirotoksikosis dipengaruhi oleh 2 faktor kunci: peningkatan prekursor insulin inaktif biologis dan pemecahan insulin. respon sel beta pankreas terhadap makanan ditandai dengan peningkatan produksi proinsulin pada kondisi hiperglikemia. Rasio *C-peptide* terhadap proinsulin menurun pada kondisi hipertiroid yang menunjukkan adanya defek pada proses pemisahan keduanya. Pada kondisi hipertiroid, kadar hormon tiroid berbanding terbalik dengan laju pelepasan insulin, yang menunjukkan hubungan linier antara sekresi insulin yang berubah dan derajat keparahan hipertiroidisme yang mengakibatkan tingginya kadar gula dalam darah [15]

Pada pasien ini didapatkan kadar Hba1c > 15 % yang menunjukkan bahwa kendali gula darah rata-rata dalam 3 bulan terakhir sangat buruk. HbA1c merupakan pemeriksaan glikemik jangka panjang yang dapat menggambarkan riwayat glikemik kumulatif dua hingga tiga bulan sebelumnya. HbA1c tidak hanya memberikan gambaran akurat dari hiperglikemia kronis tetapi juga berkorelasi dengan risiko komplikasi diabetes jangka panjang.

tabel 1. kadar tes laboratorium untuk diagnosis diabetes dan prediabetes [16]

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139



Gambar 1. algoritme pengobatan diabetes mellitus [16]

Mengacu pada tabel 1 dan gambar 1 maka pasien ini menderita diabetes dengan kendali glikemik yang buruk sehingga membutuhkan terapi insulin dengan dasar adanya indikasi absolut yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan kadar hba1c >9%. Berdasarkan perkeni 2021 maka kebutuhan insulin basal pada pasien ini adalah 0,5-1 Unit/kgBB (18 unit-37 unit). Dengan dosis insulin basal (glargline) 26 unit pada dasarnya sudah berhasil mencapai target gula darah puasa/premeal < 130 mg/dl. Namun pada kenyataannya terdapat periode hipoglikemia pagi hari (< 70 mg/dl) sehingga membutuhkan perbaikan dosis. Perkeni (2021) menyatakan bahwa konsep basal-bolus (insulin basal dan insulin prandial) merupakan pilihan terbaik pada kondisi DM tipe 1 karena menyerupai pola sekresi insulin fisiologis. Sehingga atas dasar tersebut maka kami memberikan terapi kombinasi insulin basal dalam hal ini glargline dan untuk prandial kami menggunakan insulin aspart.

Tantangan yang kami hadapi dalam proses regulasi gula darah pada pasien ini cukup kompleks yaitu dengan keberadaan hipertiroid yang belum terkontrol sehingga menyebabkan kendali glikemik menjadi sulit ditambah dengan kebiasaan pasien yang masih suka dengan konsumsi makanan dengan menggunakan pemanis alternatif maupun makanan dengan kalori yang berlebihan.

KESIMPULAN

Kasus Hipertiroid dengan diabetes mellitus tipe 1 merupakan kasus yang jarang dilaporkan. Kendali glikemik pada pasien dengan kondisi tersebut memerlukan perhatian ekstra. Penggunaan insulin basal bolus merupakan terapi yang paling tepat dengan pemantauan gula darah secara mandiri.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ehrmann D, Kulzer B, Roos T, Haak T, Al-Khatib M, Hermanns N. Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established
2. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, Imperatore G, D'Agostino RB, Mayer-Davis EJ, Pihoker C., SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):e938-45.
3. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. *Endocr Rev*. 2019;40:789–824.
4. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:11–20
5. Papazafiropoulou A, Sotiropoulos A, Kokolaki A, Kardara M, Stamataki P, Pappas S. Prevalence of thyroid dysfunction among Greek type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic. *J Clin Med Res*. 2010;2:75–8.
6. Akbar DH, Ahmved MM, Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetol*. 2006;43:14–8
7. Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract*. 2009;15:254–62
8. Chaker L, Ligthart S, Korevaar TI, Hofman A, Franco OH, Peeters RP, et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Med*. 2016;14:150.
9. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in diabetes-2022 . *Diabetes Care* 2022;45(Supplement_1):S17–S38.
10. Lawrence JM, Slezak JM, Quesenberry C, et al. Incidence and predictors of type 1 diabetes among younger adults aged 20-45 years: the Diabetes in Young Adults (DiYA) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;171:108624

type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 May;8(5):436-446.

11. Rewers A, Dong F, Slover RH, Klingensmith GJ, Rewers M. Incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado youth, 1998-2012. *JAMA* 2015;313:1570–1572
12. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30:803–817. doi: 10.1111/dme.12159.
13. Yusuf S, Camm AJ. Deciphering the sinus tachycardias. *Clin Cardiol.* 2005 Jun;28(6):267-76.
14. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2005 Aug 15;72(4):623-30.
15. Potenza, Matthew; Via, Michael, Yanagisawa, Robert. Excess Thyroid Hormone and Carbohydrate Metabolism. *Endocrine Practice*, 2009, March;15(3): 254-262.
16. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021*. PB Perkeni. 2021. Diakses melalui <https://pbperkeni.or.id/unduh>