

Pengenalan Diabetes Mellitus Tipe 1, Mutasi Genetik

Andra Nabila Fauziani¹, Anggi Adelia¹, Okta Besti Ardika¹, Rani Himayani², Soraya Rahmanisa³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kedokteran Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Biokimia dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kondisi kronis dengan angka kejadian yang semakin tinggi di seluruh dunia. Tidak hanya terjadi pada orang dewasa, tetapi angka kejadian pada anak-anak juga cukup tinggi. DM tipe-1 merupakan penyakit autoimun dengan ditandai defisiensi insulin yang mutlak akibat kerusakan sel kelenjar pankreas. Meskipun dapat terjadi pada semua usia, DM tipe-1 paling sering muncul pada masa remaja dengan puncak timbulnya sekitar masa pubertas. Diabetes Mellitus sering disebabkan oleh faktor genetik dan gaya hidup seseorang. Gejala DM Tipe 1 pada anak sama dengan pada orang dewasa ialah polifagia, polidipsia, poliuria dan nokturia, penurunan berat badan, dan sekitar sepertiganya menderita ketoasidosis diabetikum. Komplikasi diabetes dapat dibagi menjadi pembuluh darah mikrovaskular dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler diantaranya kerusakan sistem saraf (neuropati), kerusakan sistem ginjal (nefropati) dan kerusakan mata (retinopati), namun juga dapat mempengaruhi fungsi kognitif, jantung, dan organ lainnya. Pemeriksaan HbA1c direkomendasikan setiap 3 sampai 6 bulan. Kadar HbA1c menggambarkan kontrol glikemik selama 2-3 bulan sebelumnya. Target HbA1c umumnya adalah <7,0%. Tes laboratorium lainnya termasuk profil lipid, kreatinin serum, eGFR, dan rasio albumin urin terhadap kreatinin. Tatalaksana penyakit DM Tipe 1 diantaranya yaitu injeksi insulin, pemantauan gula darah, nutrisi, aktivitas fisik, dan edukasi. Tujuan terapi insulin adalah untuk memastikan kadar insulin di dalam tubuh tercukupi selama 24 jam untuk memenuhi kebutuhan metabolisme akibat efek glikemik makanan.

Kata Kunci: DM tipe-1, HbA1c, Tatalaksana

An Introduction to Diabetes Mellitus Type 1, a Genetic Mutation

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic condition with an increasing incidence worldwide. Not only does it occur in adults, but the incidence rate in children is also quite high. Type-1 DM is an autoimmune disease characterized by absolute insulin deficiency due to pancreatic gland cell damage. Although it can occur at any age, type-1 DM most commonly appears in adolescence with a peak onset around puberty. Diabetes mellitus is often caused by genetic factors and a person's lifestyle. Symptoms of Type 1 DM in children are the same as in adults: polyphagia, polydipsia, polyuria and nocturia, weight loss, and about a third suffer from diabetic ketoacidosis. Complications of diabetes can be divided into microvascular and macrovascular. Microvascular complications include nervous system damage (neuropathy), renal system damage (nephropathy) and eye damage (retinopathy), but can also affect cognitive function, heart and other organs. HbA1c screening is recommended every 3 to 6 months. HbA1c levels reflect glycemic control over the previous 2-3 months. The target HbA1c is generally <7.0%. Other laboratory tests include lipid profile, serum creatinine, eGFR, and urine albumin to creatinine ratio. Management of Type 1 DM includes insulin injection, blood sugar monitoring, nutrition, physical activity, and education. The goal of insulin therapy is to ensure that insulin levels in the body are sufficient for 24 hours to meet metabolic needs due to the glycemic effect of food.

Keywords: Type-1 DM, HbA1c, Management

Korespondensi: Andra Nabila Fauziani, alamat Jl. Mayjen HR Edi Sukma, Kec. Cigombong, Bogor, hp 081213082495, e-mail: andranafa12@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kondisi kronis dengan angka kejadian yang semakin tinggi di seluruh dunia. Tidak hanya terjadi pada orang dewasa, tetapi angka kejadian pada anak-anak juga cukup tinggi. Diabetes mellitus dicirikan oleh peningkatan kadar gula darah yang disebabkan oleh kelainan

dalam produksi insulin, disfungsi insulin, atau keduanya. DM dikelompokkan menjadi empat jenis berdasarkan penyebabnya, yaitu DM tipe-1, DM tipe-2, DM tipe lain, dan diabetes gestasional pada kehamilan¹.

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2015, memperkirakan 415 juta orang di seluruh dunia

menderita diabetes. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 642 juta pada tahun 2040. DM tipe-1 merupakan 5-10% dari seluruh penyebab diabetes dan merupakan salah satu penyakit autoimun yang paling sering terjadi pada anak-anak². Berdasarkan data Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) pada tahun 2018, tercatat 1220 anak penyandang DM tipe-1 di Indonesia. Insiden DM tipe-1 pada anak dan remaja meningkat sekitar tujuh kali lipat dari 3,88 menjadi 28,19 per 100 juta penduduk pada tahun 2000 dan 2010. Pada tahun 2017, 71% anak dengan DM tipe-1 pertama kali terdiagnosis dengan Ketoasidosis Diabetikum (KAD), meningkat dari tahun 2016 dan 2015, yaitu 63%. Diduga masih banyak pasien DM tipe-1 yang tidak terdiagnosis atau salah diagnosis saat pertama kali berobat ke rumah sakit. Masalah utama yang dihadapi DM tipe-1 di Indonesia adalah kurangnya kesadaran masyarakat dan tenaga kesehatan, sehingga banyak pasien tidak terdiagnosis dan tidak menerima pengelolaan yang memadai^{1,3}.

Isi

DM tipe-1 merupakan penyakit autoimun dengan ditandai defisiensi insulin yang mutlak akibat kerusakan sel kelenjar pankreas. Meskipun dapat terjadi pada semua usia, DM tipe-1 paling sering muncul pada masa remaja dengan puncak timbulnya sekitar masa pubertas. Insiden DM tipe-1 sama pada kedua jenis kelamin selama masa kanak-kanak, namun laki-laki lebih sering mengalami penyakit ini pada awal kehidupan dewasa. Meskipun sebelumnya paling umum terjadi di Eropa, penyakit ini menjadi lebih umum terjadi pada kelompok etnis lain⁴.

Penyebab pasti DM tipe-1 masih belum diketahui, namun faktor genetik dan faktor lingkungan jelas memiliki peran. Peran genetik yang paling terkait erat dengan DM tipe-1 adalah human leukocyte antigen (HLA). Faktor lingkungan penting dalam DM tipe-1 karena kembar monozigot (identik) dengan genom identik mungkin memiliki nasib kesehatan yang berbeda karena paparan faktor lingkungan yang berbeda. Berbeda dengan banyaknya data tentang peran faktor genetik dalam patogenesis DM tipe-1, informasi mengenai peran faktor lingkungan jauh lebih sedikit karena

kompleksitas parameter lingkungan, mekanisme kerjanya sebagian besar tidak diketahui.

DM tipe-1 berkembang melalui elisitasi sistem imun terhadap antigen sel beta dan inisiasi respon proinflamasi. Setelah sel penyaji antigen (APC) menghadirkan antigen sel beta ke sistem kekebalan, respons imunologis kronis terjadi karena regulasi reaksi imunologis yang tidak efisien, yang menyebabkan penghancuran sel beta. Kematian sel beta melalui mekanisme virus atau fisiologis menginduksi pelepasan antigen dan inisiasi respons imun terhadap sel beta lainnya. Biasanya sel dendritik (DC) mengambil antigen ini dan menyajikannya ke sel T. Respon autoimun hanya mungkin terjadi jika sel T autoreaktif lolos dari seleksi negatif timus. Sel T autoreaktif, diaktifkan oleh DC, merangsang sel T dan B sitotoksik autoreaktif. Terakhir, mekanisme efektor penghancuran sel beta memerlukan kerja sama kolektif sel DC, makrofag, T, B, dan sel pembunuh alami (NK).

Diabetes Mellitus sering disebabkan oleh faktor genetik dan gaya hidup seseorang. Gejala DM Tipe 1 pada anak sama dengan pada orang dewasa ialah polifagia, polidipsia, poliuria dan nokturia, penurunan berat badan, dan sekitar sepertiganya menderita ketoasidosis diabetikum⁵. Gejala lain DM Tipe 1 seperti lemas, pandangan kabur, luka tidak mudah sembuh, kesemutan, pada wanita kadang disertai gatal di daerah selangkangan (pruritus vulva) dan pada pria ujung penis terasa sakit (balanitis). Gejala klinis DM Tipe 1 umumnya timbul setelah kerusakan sel pankreas telah mencapai $\geq 90\%$ ⁶. Gejala awal diabetes tipe 1 lebih bervariasi pada orang dewasa, yang mungkin tidak menunjukkan gejala klasik seperti pada anak-anak. Sebelumnya, beberapa pendapat mengklasifikasikan diabetes tipe 1 sebagai penyakit yang menyerang remaja, tetapi penyakit ini dapat terjadi pada semua usia, serta hingga 50% kasus terjadi pada usia dewasa⁷. Sebanyak 50% orang dewasa penderita diabetes tipe 1 pada awalnya salah diklasifikasikan sebagai menderita diabetes tipe 2. Selain itu, DM tipe 2 dapat menyerang anak-anak bersamaan dengan epidemi obesitas pada masa kanak-kanak, diabetes tipe 2 semakin umum terjadi pada anak⁸.

Diabetes dapat memengaruhi berbagai sistem organ tubuh manusia dalam jangka waktu tertentu. Komplikasi diabetes dapat dibagi menjadi pembuluh darah mikrovaskular dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler diantaranya kerusakan sistem saraf (neuropati), kerusakan sistem ginjal (nefropati) dan kerusakan mata (retinopati), namun juga dapat mempengaruhi fungsi kognitif, jantung, dan organ lainnya. Faktor risiko utama penyakit mikrovaskuler yaitu hiperglikemi⁵.

Komplikasi makrovaskular diabetes tipe 1 meliputi aterosklerosis dan trombotik pada jantung, arteri perifer, dan otak. Berbeda dengan komplikasi mikrovaskuler, risiko komplikasi kardiovaskular tidak dapat dikurangi dengan pengendalian gula darah yang intensif. Nefropati diabetik, baik mikroalbuminuria, makroalbuminuria, atau penurunan laju filtrasi glomerulus secara progresif meningkatkan risiko komplikasi makrovaskular secara keseluruhan. Penyakit kardiovaskular masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas dini. Komplikasi persisten yang dapat mengancam nyawa penderita DM tipe 1 yaitu Hipoglikemia dan ketoasidosis⁹.

Pemeriksaan HbA1c direkomendasikan setiap 3 sampai 6 bulan. Kadar HbA1c menggambarkan kontrol glikemik selama 2-3 bulan sebelumnya. Target HbA1c umumnya adalah <7,0%. Tes laboratorium lainnya termasuk profil lipid, kreatinin serum, eGFR, dan rasio albumin urin terhadap kreatinin. Kalium serum harus dipantau jika mengonsumsi ACE-I, ARB, atau diuretik, dan AST, ALT, TSH, skrining celiac, vitamin B12, dan vitamin D sesuai indikasi klinis. Tes ini dapat diulang lebih sering jika hasil sebelumnya tidak normal. Karena orang dengan DM tipe 1 mempunyai peningkatan risiko terkena penyakit autoimun lainnya, seperti penyakit tiroid autoimun, penyakit celiac, insufisiensi adrenal primer, dan artritis reumatoid, skrining untuk gangguan autoimun harus dipertimbangkan jika diperlukan secara klinis^{7,10}.

Tata laksana penyakit DM Tipe 1 diantaranya yaitu injeksi insulin, pemantauan gula darah, nutrisi, aktivitas fisik, dan edukasi. Tujuan terapi insulin adalah untuk memastikan kadar insulin di dalam tubuh tercukupi selama 24 jam untuk memenuhi kebutuhan

metabolisme akibat efek glikemik makanan¹¹. Insulin menurut lama kerjanya terbagi menjadi cepat, pendek, menengah dan panjang. Terapi insulin disesuaikan berdasarkan usia, lama menderita, berat badan, target kontrol glikemik, pola hidup, dan komorbiditas. Dosis insulin yang lebih besar biasanya diperlukan selama masa pubertas, kehamilan, pemberian steroid, dan obesitas. Pasien membutuhkan lebih sedikit insulin ketika melakukan latihan aerobik. Insulin kerja cepat dianjurkan diberikan sebelum makan, 1,5–2 jam setelah makan dan malam hari. Berbagai jenis insulin dapat digunakan untuk terapi injeksi insulin. Insulin kerja cepat (lispro, aspart, glulisine) umumnya akan mulai bekerja dalam 12-30 menit, mencapai puncaknya dalam 1-3 jam, dan memiliki durasi kerja 3-6 jam. Lispro atau aspart yang bekerja sangat cepat mempunyai permulaan kerja yang sedikit lebih cepat dan durasi kerja yang lebih pendek. Insulin kerja pendek mempunyai onset 30 menit hingga 1 jam dan puncaknya dalam 2 hingga 4 jam dengan durasi 5 hingga 8 jam^{12,13}.

Pemantauan gula darah pasien DM Tipe 1 dapat dilakukan dengan cara pemantauan gula darah mandiri (PGDM), HbA1C, Keton, dan glukosa darah berkelanjutan. Terapi nutrisi atau pengaturan makan untuk penderita DM Tipe 1 disarankan mengonsumsi sayur dan buah, susu, gandum, daging rendah lemak sesuai dengan kalori yang dianjurkan. Terapi nonfarmakologis dapat dilakukan dengan melakukan aktivitas fisik ≥60 menit/hari seperti aerobik. Selain itu, edukasi merupakan hal yang penting dalam mengelola Diabetes Mellitus, diantaranya pemahaman mengenai pengendalian penyakit, komplikasi yang dapat terjadi, pentingnya pemantauan glukosa darah dan pentingnya aktivitas fisik sehingga pasien dapat mengontrol glukosa darah, mengurangi risiko komplikasi dan meningkatkan kemampuan merawat diri¹⁴. Hipoglikemia merupakan efek samping yang sering terjadi pada terapi insulin. Gejala hipoglikemia, meliputi diaforesis, takikardia, sakit kepala ringan, kebingungan, dan gemetar¹³.

Ringkasan

DM tipe-1 merupakan penyakit autoimun yang ditandai defisiensi insulin akibat

kerusakan sel kelenjar pankreas. Penyakit ini paling sering muncul pada usia remaja. Penyebab pasti DM tipe-1 masih belum diketahui, namun terdapat faktor genetik dan faktor lingkungan yang berperan. Peran genetik yang paling terkait erat dengan DM tipe-1 adalah human leukocyte antigen (HLA). Gejala DM Tipe 1 pada anak sama dengan pada orang dewasa yaitu polifagia, polidipsia, poliuria dan nokturia, dan penurunan berat badan. Gejala lain DM Tipe 1 seperti lemas, pandangan kabur, luka tidak mudah sembuh, kesemutan, pada wanita disertai pruritus vulva dan pada pria dapat disertai balanitis. Komplikasi diabetes terdiri dari komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular diantaranya neuropati, nefropati, dan retinopati, sedangkan komplikasi makrovaskular diantaranya aterosklerosis dan trombus pada jantung, arteri perifer, dan otak. Terapi yang disarankan yaitu injeksi insulin, pemantauan gula darah, nutrisi, aktivitas fisik, dan edukasi.

Simpulan

DM tipe-1 adalah penyakit autoimun dengan ditandai defisiensi insulin akibat kerusakan sel kelenjar pankreas. Penyakit ini dapat terjadi karena faktor risiko genetik dari orang tua, gen yang dibawa anak dari orang tua akan menyebabkan mutasi sehingga terjadi kerusakan organ pankreas ketika anak tersebut menuju usia dewasa dengan ditandai oleh peningkatan kadar gula darah yang tidak mampu di kompensasi oleh insulin akibat ketidakmampuan organ pankreas dalam menjalankan kerjanya mensekresi insulin. Meskipun dapat terjadi pada semua usia, DM tipe-1 paling sering muncul pada masa remaja dengan puncak timbulnya sekitar masa pubertas. Tata laksana penyakit DM Tipe 1 diantaranya yaitu injeksi insulin, pemantauan gula darah, nutrisi, aktivitas fisik, dan edukasi. Tujuan terapi insulin adalah untuk memastikan kadar insulin di dalam tubuh tercukupi selama 24 jam untuk memenuhi kebutuhan metabolisme akibat efek glikemik makanan.

Daftar Pustaka

1. Pulungan A, Annisa D, Imada S. Diabetes Mellitus Tipe-1 pada Anak: Situasi di

- Indonesia dan Tata Laksana. *Sari Pediatri*. 2019;20(6):392–400.
2. Ogurtsova K, Rocha F, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho N, et al. Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40–50.
3. Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Registri DM tipe-1 pada anak*. Jakarta: IDAI; 2018.
4. Saberzadeh A, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh S, Farhadi A, Shapiro A, et al. Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. *Cell J*. 2018;20(3):294–301.
5. DiMeglio L, Evans M, Oram R. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449–62.
6. Nurvita S. Diabetes Mellitus Tipe 1 Pada Anak di Indonesia. *PREPOTIF: Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2023;7(1).
7. Škrha J. ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2022 - whats new? . *Vnitr Lek Summer*. 2022;68(2):85–8.
8. Hope SV. Practical classification guidelines for diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *Br J Gen Pract*. 2016;66:315–22.
9. Huo L, Shaw J, Wong E, Harding J, Peeters A, Magliano D. Burden of diabetes in Australia: life expectancy and disability-free life expectancy in adults with diabetes. *Diabetologia*. 2016;59:1437–45.
10. Thomas N, Jones S, Weedon M, Shields B, Oram R, Hattersley A. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:122–9.
11. Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Diagnosis dan Tata Laksana Diabetes Mellitus Tipe-1 pada Anak dan Remaja*. Jakarta: Unit Kerja Koordinasi Endokrinologi; 2017.
12. Danne T, Phillip M, Buckingham B, Jarosz C, Saboo B, Urakami T. ISPAD Clinical Practice Concensus Guidelines: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;115–35.
13. Silver B, Ramaiya K, Andrew S, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, et al. *EADSG Guidelines:*

- Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2018;9(2):449–92.
14. Putra W, Berawi K. Empat Pilar Penatalaksanaan Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Majority.* 2015;4(9):8–12.