

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus (DM) Tipe 1

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme kompleks yang dapat disebabkan berbagai macam etiologi, ditandai dengan adanya hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi insulin atau gangguan kerja insulin, atau keduanya (Mathieu *et al.*, 2005). Diabetes melitus tipe 1 adalah penyakit autoimun kronik sehingga terjadi kerusakan sel β pankreas dan menyebabkan defisiensi insulin berat (Sperling *et al.*, 2014).

Proses destruktif autoimun berperan sentral dalam terjadinya diabetes melitus tipe 1 yang difasilitasi oleh kerentanan genetik dan faktor non-genetik. Faktor non-genetik meliputi infeksi virus, bahan kimia beracun dan lainnya. Defisiensi vitamin D merupakan faktor non-genetik yang tampaknya terkait dengan peningkatan risiko terjadinya DM tipe 1 (Dejckhamron *et al.*, 2007).

2.1.2 Epidemiologi

Diabetes melitus tipe 1 merupakan kelainan metabolik endokrin yang paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja yang membawa konsekuensi penting dalam perkembangan fisik dan emosional. Puncak angka kejadian pertama terdapat pada usia 5 – 7 tahun dan puncak kedua terjadi pada usia 10-14 tahun (Mathieu *et al.*, 2005; Takiishi *et al.*, 2010; Sperling *et al.*, 2014).

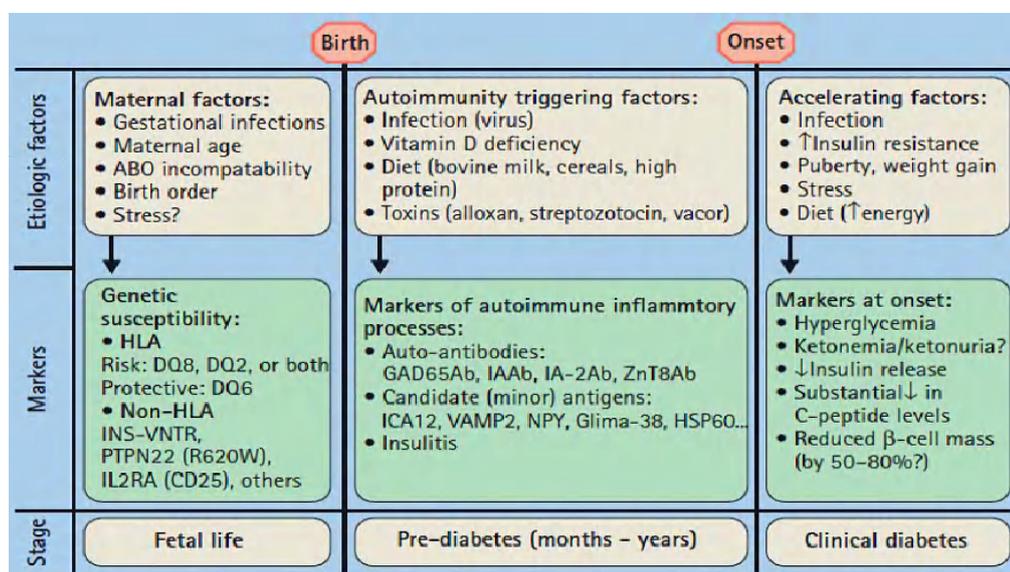
Insidens DM tipe 1 sangat bervariasi baik antar negara maupun di dalam suatu negara. Di beberapa negara barat kasus DM tipe-1 terjadi 5-10% dari seluruh jumlah penderita diabetes, dan lebih dari 90% penderita diabetes pada

anak dan remaja adalah DM tipe-1. Insidens tertinggi terdapat di Finlandia yaitu 43/100.000 dan insidens yang rendah di Jepang yaitu 1,5-2/100.000 untuk usia kurang 15 tahun (Craig *et al.*, 2014, Sperling, 2014). Insidens DM tipe-1 lebih tinggi pada ras Kaukasia dibandingkan ras-ras lainnya. Diperkirakan di seluruh dunia 80.000 anak-anak berusia kurang dari 15 tahun akan berkembang menjadi DM tipe-1. Data registri nasional DM tipe-1 pada anak dari PP IDAI hingga tahun 2014 didapatkan 1021 kasus (Tridjaya *et al.*, 2015).

2.1.3 Patofisiologi

Diabetes melitus tipe 1 memiliki perjalanan alamiah yang ditandai dengan kerusakan autoimun sel β . Proses autoimun meliputi komponen seluler dan humoral yang menyebabkan penghancuran sel-sel β dan menurunkan sekresi insulin. Sekresi insulin menurun sampai insulin yang tersedia tidak lagi cukup untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Setelah 70-90% sel-sel β yang hancur, terjadilah hiperglikemia, muncul gejala klinis dan diabetes dapat didiagnosis. Perjalanan alamiah diabetes tipe 1 terdiri atas 4 tahap: kerentanan genetik, proses autoimun, pra-diabetes dan diabetes. Tingkat kerusakan sel β bervariasi. Pada beberapa pasien berkembang sebelum onset diabetes, sementara pasien lain tidak pernah mengalami insufisiensi sel β , kemungkinan karena munculnya toleransi kembali. Kebanyakan pasien DM tipe 1 memiliki satu atau lebih *Human Leucocyte Antigen*/HLA kelas II yang rentan, dan lebih dari 90% memiliki autoantibodi sel β . Adanya sel islet autoantibodi yang beredar merupakan tanda awal proses imun yang terjadi (Zella *et al.*, 2003; Vafiadis, 2007; Holick, 2008; Honkanen *et al.*, 2010; Agustin *et al.*, 2011; Dong *et al.*, 2013).

Diabetes melitus tipe 1 merupakan penyakit multifaktorial terutama disebabkan adanya tiga mekanisme yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas yaitu kerentanan genetik, proses autoimun dan faktor lingkungan. Kerusakan fungsi sel β pankreas disebabkan oleh respon autoimun baik melalui jalur seluler maupun humoral. Sel limfosit T CD8+ dianggap bertanggung jawab terhadap infiltrasi pulau-pulau Langerhans oleh sel-sel inflamasi melalui perusakan selektif dan spesifik terhadap sel β pankreas sehingga menyebabkan terjadinya insulinitis. Peranan sel limfosit B dapat dibuktikan pada mencit di laboratorium namun belum pada manusia (Mathieu *et al.*, 2005; Honkanen *et al.*, 2010; Dong *et al.*, 2013). Pemicu DM tipe 1 diantaranya virus dan *dietary antigen*. Terjadinya proses autoimun diawali dengan adanya proses inflamasi yang ditandai dengan meningkatnya sitokin pro-inflamasi seperti terlihat pada gambar 2.1 (Holt & Hanley, 2012).



Gambar 2.1. Gambaran skematik perjalanan alamiah penyakit DM tipe 1
 Keterangan : menunjukkan faktor etiologi dan marker pada penyakit DM tipe 1 dilihat dari perjalanan alamiahnya.
 Sumber:Holt & Hanley, 2012

2.1.4 Patogenesis

2.1.4.1 Komponen genetik

Aspek genetik DM tipe 1 bersifat kompleks dengan keterlibatan banyak gen, tetapi risiko relatif pada saudara kembar meningkat, kembar dizigotik mempunyai *concordance rate* 5-6% untuk DM tipe 1, sedangkan kembar monozigotik kemungkinan akan menderita DM tipe 1 lebih dari 50% setelah usia 40 tahun. Anak dari orang tua dengan DM tipe 1, risiko bervariasi tergantung dari apakah ibu atau ayah yang terkena diabetes. Anak yang memiliki ibu dengan DM tipe 1 maka risiko terkena diabetes meningkat 2-3%, sedangkan anak dengan ayah DM tipe 1 maka risiko terkena diabetes akan meningkat 5-6%. Namun demikian, apabila kedua orang tua memiliki DM, risiko pada anak meningkat hingga 30%. Lebih lanjut, risiko pada anak dengan orang tua penderita DM tipe 1 lebih tinggi jika onset diabetes terjadi sebelum usia 11 tahun dan lebih rendah jika onset penyakit terjadi setelah usia 11 tahun (Dejhamron *et al.*, 2007; Baeke *et al.*, 2008).

Lebih dari 60 varian genetik telah diidentifikasi pada beberapa penelitian terhadap DM tipe 1. *Human leukocyte antigen* (HLA) telah lama diakui berhubungan dengan penyakit autoimun. Pada DM tipe 1, HLA pada kromosom 6p21 berperan penting dalam lebih dari 50% dari kasus keluarga penderita DM tipe 1 di Kaukasia. Haplotipe HLA DR4-DQ8 atau DR3-DQ2 merupakan marker kerentanan dasar pada DM tipe 1 dan terdeteksi pada 90% pasien (Sperling, 2014). Kombinasi 2 jenis haplotipe, DR4-DQ8/DR3-DQ2, merupakan risiko tertinggi dan DM tipe 1 terjadi pada usia yang sangat dini. Keturunan pertama pasien yang membawa kombinasi haplotipe risiko tinggi juga memiliki risiko lebih tinggi terkena diabetes melitus dibandingkan dengan keluarga pasien diabetes

yang tidak memiliki haplotipe ini dan berkembang menjadi DM tipe 1 di kemudian hari (Takiishi *et al.*, 2010).

Haplotipe HLA tampaknya memiliki hubungan dengan *autoantibodi islet*. Pada 85% pasien dengan HLA DR3-DQ2 ditemukan antibodi sirkulasi yang menyerang *glutamic-acid decarboxylase* (GAD) di sel β pankreas tersebut. Sedangkan *auto antibody insulin* (AAI) dan antibodi protein tirosin fosfatase protein lebih sering pada pasien dengan HLA DR4-DQ8. Pasien yang tidak memiliki haplotipe ini cenderung berkembang menjadi autoantibodi islet (Vafiadis, 2007).

Haplotipe HLA lainnya (DR15-DQ6) memiliki sifat pelindung dan ditemukan dalam persentase yang jauh lebih besar pada populasi umum (20%) dibandingkan dengan kurang dari 1% dipasien dengan DM tipe 1 (Zella *et al.*, 2003).

Faktor kerentanan gen non-HLA adalah gen insulin/*insulin gene* (INS) dan sel T sitotoksik limfosit antigen 4 (CTLA-4) (Sperling, 2014). Studi asosiasi genome terbaru mengidentifikasi sejumlah lokus non-HLA tambahan yang berhubungan dengan perkembangan DM tipe 1 salah satunya adalah gen insulin (INS), dengan berbagai bentuk promotor baik yang melindungi atau meningkatkan kerentanan terhadap diabetes mellitus autoimun. *Insulin gene* memberikan kontribusi 10% terhadap kerentanan genetik dalam terjadinya diabetes autoimun. Risiko diabetes tergantung dari ekspresi protein insulin dalam timus yang dapat menyebabkan gangguan toleransi pusat molekul insulin. Tingkat toleransi imun dapat tercermin dengan kurangnya *auto antibody insulin* (AAI) pada pasien atau kerabat yang memiliki kelas genotip pelindung INS I/III atau III/III (Zella *et al.*, 2003).

Pada DM, sel T diakui menjadi bagian utama dari proses imun, dan beberapa gen yang terlibat dalam regulasi sel T berhubungan dengan DM tipe 1. Dua gen yang menekan aktivasi sel T tampaknya memiliki hubungan dengan diabetes autoimun yaitu lokus *limfoid tirosin fosfatase* (LYP/PTPN22) dan sel T sitotoksik limfosit antigen 4 (CTLA-4) yang terletak di kromosom 2q33 (Holick, 2008).

Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen (CTLA-4) merupakan reseptor limfosit T yang diekspresikan setelah aktivasi sel T. Sel ini akan menekan respon sel T dengan menghambat produksi interleukin 2. Polimorfisme CTLA-4 dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit autoimun, termasuk DM tipe 1, terletak di kromosom 2q33 (Holick, 2008; Baeke *et al.*, 2010).

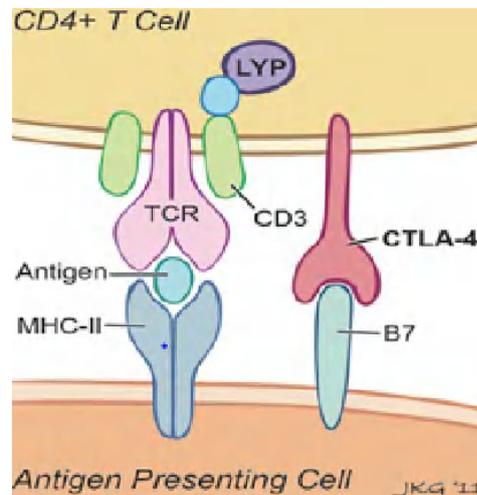
2.1.4.2 Komponen Lingkungan

Beberapa faktor lingkungan berperan penting dalam memicu proses imun yang akhirnya mengarah pada kerusakan sel β pankreas dan gejala klinis DM. Berbagai faktor lingkungan telah diteliti termasuk infeksi virus (virus rubella, mumps atau coxsackie), zat beracun dan sitotoksin. Status gizi dan diet juga terlibat dalam patogenesis diabetes tipe 1, antara lain defisiensi vitamin D, paparan awal diet protein atau paparan susu sapi pada bayi. Virus adalah salah satu penyebab utama diabetes. Sebuah studi observasional menunjukkan hubungan antara diabetes tipe 1 dan infeksi enterovirus, virus sebagai pemicu untuk destruksi sel beta pankreas yang diperantarai respon imunologis (Mathieu *et al.*, 2005; Sperling, 2014).

2.1.4.3 Proses autoimun

Meskipun banyak individu memiliki kerentanan genetik untuk berkembang menjadi DM tipe 1, penyakit muncul apabila terjadi destruksi autoimun sel β . Destruksi selektif sel β menyiratkan mekanisme spesifik reaksi autoimun dengan target sel β yang melibatkan infiltrasi pulau Langerhans oleh limfosit T CD4+ dan CD8+ dan makrofag yang menyebabkan insulinitis. Selama periode sebelum onset klinis, autoantibodi menargetkan autoantigen spesifik seperti insulin, *glutamic acid decarboxylase* (GAD65), *islet antigen-2* (IA-2) dan *transporter zinc* (ZnT8) dapat terdeteksi selama beberapa bulan hingga tahunan sebelum muncul hiperglikemia. Diasumsikan bahwa munculnya dan jumlah autoantibodi islet seperti GAD65Ab dan IA-2Ab berhubungan dengan insulinitis. Namun studi terbaru mendeteksi autoantibodi diantara 62 individu (4%) dari 1507 donor pankreas usia 25 – 60 tahun. Meskipun 62 individu ini juga memiliki kerentanan HLA, hanya 2 yang menunjukkan insulinitis, mengindikasikan bahwa adanya autoantibodi bukanlah marker insulinitis. Peranan pasti autoantibodi ini belum sepenuhnya dipahami dan perlu dipastikan pada kondisi apa dapat merupakan marker kerusakan sel β oleh autoimunitas seluler (Dejckhamron *et al.*, 2007; Holt & Hanley, 2012).

Sel dendritik (DC) merupakan sel penyaji antigen yang berasal dari sumsum tulang. Mereka menjadi aktif setelah menangkap dan memproses antigen. Setelah menginfiltrasi pankreas dan menjalani pematangan antigenik, DC mensekresi IL-12 dan menyajikan antigen (di permukaan dan berhubungan dengan *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II ke sel lain dari sistem imun (sel T) (Mathieu *et al.*, 2005; Gysemans *et al.*, 2008). Gambar 2.2 menunjukkan aktivasi APC (Gysemans *et al.*, 2008).



Gambar 2.2. Sel penyaji antigen (*Antigen Presenting Cell*)

Keterangan : aktivasi sel T oleh berbagai stimuli (antigen) dibawa oleh MHC-HLA II. Sedangkan inhibitor aktivasi sel T meliputi *cytotoxic T lymphocyte antigen4* (CTLA-4) dan *lymphoid tyrosine phosphatase* (LYP).

Sumber: Gysemans *et al.*, 2008

Sel T dikategorikan berdasarkan aktifitas imun melalui berbagai sitokin yang dikeluarkan. Sitokin diklasifikasikan menjadi 2 tipe, yaitu sitokin tipe 1 yang mengaktifkan imunitas seluler dan menekan respon imun humoral dan sitokin tipe 2 yang mengaktifkan imunitas humoral dan menghambat proses imun seluler. Sel Th1 terbentuk dari prekursor sel T (T helper 0) di bawah pengaruh langsung sel DC matur dan IL-12. Sel T helper 1 (Th1) terlibat dalam respon imun seluler (peradangan, sitotoksitas, hipersensitivitas tipe lambat) dan memproduksi sitokin tipe 1, yaitu *tumor necrosis factor- β* (TNF- β), interleukin 2 (IL-2) dan interferon- γ (IFN- γ). Sel T helper 2 (Th2) penting dalam imunitas humoral (mengaktifkan sel B dan produksi antibodi, meregulasi turun sel Th 1) dan memproduksi sitokin tipe 2, yaitu interleukin 4, 5, 6, 9 dan 10 (Mathieu *et al.*, 2005; Holick, 2008).

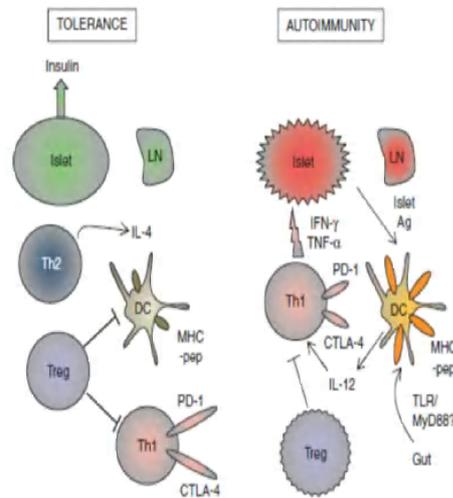
Sel Th2 merupakan pelindung sel β pankreas. Sel ini memiliki efek inhibisi pada sel Th1 yang merusak sel β pankreas. Pada mencit NOD, tampak bahwa toleransi imunologi terhadap sel β pankreas hilang. Terganggunya

keseimbangan antara Th1 dan Th2 dalam timus dan sistem perifer diyakini memainkan peran penting dalam patogenesis autoimun diabetes melitus. Sel Th1 yang terbentuk mensekresi IFN- γ dan interleukin 12 (IL-12) yang mengarah pada aktivasi makrofag dan sel T sitotoksik dan merusak sel β pankreas. Sel Th1 juga akan merangsang autoantibodi IgG2a terhadap autoantigen sel β pankreas. (Prieti *et al.*, 2010).

Pada manusia, pankreas diinfiltrasi oleh sel mononuklear. Autoantibodi untuk insulin (AAI), GAD dan insulinoma terkait antibodi-2 (IA-2) terdapat beberapa tahun sebelum gejala klinis diabetes tampak. Adanya autoantibodi saja tidak dapat menjelaskan terjadinya diabetes, karena anak yang lahir dari ibu DM tipe 1 dengan titer antibodi tinggi yang ditransfer melalui tali pusat, anaknya ternyata tidak mengalami diabetes (Vafiadis, 2007). Penelitian oleh Jefferey *et al.*, menggambarkan kasus DM tipe 1 terjadi pada pasien yang memiliki keturunan defek sel β (Jeffery *et al.*, 2009).

Akibat stimulasi non-antigenik, makrofag dari orang dengan DM tipe 1 dan genotip risiko tinggi HLA DQB1*0201/*0302 menunjukkan sekresi berlebihan sitokin proinflamasi dan prostaglandin E2. Sitokin dapat merusak sel β secara langsung maupun tidak langsung melalui aktivasi sel lain seperti limfosit T dan B. Sel APC yang menyajikan autoantigen sel β dapat secara aktif terlibat dalam respon autoimun *anti-self* yang menyebabkan kegagalan mempertahankan pengenalan self atau dari meningkatkan respon *anti-self*. Limfosit T CD8+ yang autoreaktif diduga memiliki peranan paling signifikan terhadap destruksi autoimun sel β (Dejckhamron *et al.*, 2007). Pada individu yang rentan dan ditambah dengan faktor lingkungan, proses toleransi ini akan terganggu sehingga terjadi suatu

proses autoimun sehingga tubuh tidak dapat mengenali antigen *self* (gambar 2.3) (Baeke *et al.*, 2008).



Gambar 2.3. Komponen selular dan molekuler toleran versus autoimun pada DM tipe 1.

Keterangan : pada kondisi toleran, sel DC mengekspresikan sejumlah kecil antigen self-kompleks MHC dan tidak efisien menstimulasi sel T autoreaktif (Th1CD4⁺), sedangkan Treg secara efisien mensupresi Teff, respon efektor bergeser ke arah sub set protektif Th2, dan molekul inhibitori intrinsik seperti CTLA-4 dan PD-1 mengontrol Teff di jaringan dan limfonodi. Pada kondisi autoimun, DC matur secara fungsional mengekspresikan kadar tinggi *self-antigen*-kompleks MHC, molekul kostimulator dan sitokin proinflamasi seperti IL-12, fungsi DC adalah mengawasi atau menguatkan dengan mengeluarkan antigen self diikuti dengan kerusakan jaringan, Teff dapat keluar dari regulasi imun yang dimediasi Treg karena efektif dari jumlah, ketahanan dan/atau fungsi Treg dan resistensi Teff terhadap supresi Treg, respon efektor lebih dominan ke sel proinflamasi Th1. Teff tidak dipengaruhi kontrol molekul imunoregulasi seperti CTLA-4 dan PD-1. Proses autoimun merupakan hasil dari destruksi sel pankreas yang menyebabkan defisiensi produksi insulin. T reg; T regulatory cells DC; *dendritic cells*.

Sumber: Baeke *et al.*, 2008

2.1.5 Diagnosis dan Klasifikasi

Diagnosis diabetes melitus (DM) dibuat berdasarkan salah satu dari kriteria berikut: (1) Gejala hiperglikemia termasuk poliuria, polidipsia, penurunan berat badan ditambah kadar glukosa plasma darah sewaktu >200 mg/dl (11,1 mmol/L), (2) Glukosa darah puasa (>8 jam) ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L), (3) Pada penderita yang asimtomatis ditemukan kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dl atau kadar glukosa darah puasa lebih tinggi dari normal dengan tes toleransi

glukosa yang terganggu pada lebih dari satu kali pemeriksaan (Adam & Hewison, 2008; Gysemans *et al.*, 2008).

Penentuan DM tipe 1 dan tipe 2 pada awalnya dibedakan dari riwayat penyakit, onset penyakit, dan pemeriksaan fisis termasuk BMI. Hal ini sering menimbulkan kesalahan sehingga seringkali menimbulkan keterlambatan terapi. Secara patogenesis, pada DM tipe 1 terjadi kerusakan dari sel beta sehingga kadar C-peptidanya rendah bahkan sampai tak terdeteksi, sedangkan pada DM tipe 2 terjadi resistensi insulin sehingga kadar C-peptidanya normal atau tinggi, dan akan menurun seiring dengan perjalanan penyakit. Untuk menegakkan diagnosis DM tipe 1, maka perlu dilakukan pemeriksaan penunjang lain yaitu C-peptide <0,85 ng/ml. C-peptide ini merupakan salah satu penanda banyaknya sel β -pankreas yang masih berfungsi. Pemeriksaan lain adalah adanya autoantibodi, yaitu *islet cell autoantibodies* (ICA), *glutamic acid decarboxylase autoantibodies* (GAD), *insulinoma-associated 2 molecule* (IA2), *insulin autoantibodies* (IAA), *zinc-transporter 8* (ZnT-8). Adanya autoantibodi mengkonfirmasi DM tipe 1 karena proses autoimun (Craig *et al.*, 2014).

American Diabetes Association (ADA) mengklasifikasikan DM menjadi 4 kelompok: tipe 1, tipe 2, diabetes tipe lainnya dan diabetes gestasional. Klasifikasi diabetes yang lainnya adalah: (1) diabetes dengan defisiensi insulin termasuk DM tipe 1, diabetes neonatal dan *maturity onset diabetes of the young* (MODY), (2) diabetes dan sindrom lain yang mengalami resistensi insulin, misalnya *leprechaunism* dan diabetes lipoatropik. Pada kondisi ini terjadi ketidakmampuan untuk menerima sinyal insulin (defek reseptor, misalnya *leprechaunism*) atau kegagalan transduksi sinyal insulin (defek pasca-reseptor), (3) diabetes akibat gabungan defisiensi dan resistensi insulin. Secara normal,

sekresi insulin dan sensitivitas insulin adalah konstan bahwa resistensi insulin dikompensasi oleh peningkatan sekresi insulin dan sebaliknya. Klinis diabetes hanya terjadi ketika insulin tidak dapat mempertahankan glukosa darah dalam batas normal, karena sekresi insulin tidak mencukupi untuk mengkompensasi aksi insulin (Adam & Hewison, 2008; Holt & Hanley, 2012). Perbedaan karakteristik DM dijelaskan lebih lanjut pada tabel 2.1.

Tabel 2.1. Karakteristik Klinis penyakit diabetes melitus tipe 1, tipe 2 dan monogenik

Characteristic	Type 1	Type 2	Monogenic
Genetics	Polygenic	Polygenic	Monogenic
Age of onset	6 months to young adulthood	Usually pubertal (or later)	Often postpubertal except GCK and NDM
Clinical presentation	Most often acute, rapid	Variable; from slow, mild (often insidious) to severe	Variable (may be incidental in GCK)
Associations			
Autoimmunity	Yes	No	No
Ketosis	Common	Uncommon	Common in NDM, rare in other forms
Obesity	Population frequency	Increased frequency	Population frequency
Acanthosis nigricans	No	Yes	No
Frequency (% of all diabetes in young people)	Usually >90%	Most countries <10% (Japan 60–80%)	1–4%
Parent with diabetes	2–4%	80%	90%

Sumber: Craig *et al.*, 2014

2.1.6 Tata Laksana

DM tipe 1 tidak dapat disembuhkan tetapi kualitas hidup penderita dapat dipertahankan seoptimal mungkin dengan mengusahakan kontrol metabolik yang baik. Kontrol metabolik yang baik adalah mengusahakan kadar glukosa darah berada dalam batas normal atau mendekati nilai normal, tanpa menyebabkan hipoglikemia. Walaupun masih dianggap kelemahan, parameter HbA1c merupakan parameter kontrol metabolik standar pada DM. Nilai HbA1c <7% berarti kontrol metabolik baik; HbA1c <8% cukup dan HbA1c >8% dianggap buruk. Kriteria ini pada anak perlu disesuaikan dengan usai anak mengingat semakin rendah HbA1c semakin tinggi risiko terjadinya hipoglikemia.

Penatalaksanaan DM tipe 1 dapat dibagi menjadi penatalaksanaan akut dan jangka panjang (Adam & Hewison, 2008; Gysemans *et al.*, 2008).

Penatalaksanaan akut meliputi penatalaksanaan ketoasidosis diabetik (KAD) dan edema serebral. Penatalaksanaan jangka panjang DM tipe 1 bertujuan untuk menghindari terjadinya komplikasi makrovaskular dan mikro vaskular (retinopati, neuropati, nefropati). Terdapat hubungan yang kuat antara kadar HbA1c dan kejadian komplikasi mikrovaskuler DM tipe 1 (Adam & Hewison, 2008; Gysemans *et al.*, 2008).

Tatalaksana DM tipe 1 yang baik bertujuan untuk mencapai kontrol metabolik pada anak sebaiknya dilakukan secara terpadu oleh suatu tim yang terdiri dari ahli endokrinologi anak, ahli gizi, ahli psikiatri, psikologi anak, pekerja sosial dan edukator. Kerjasama yang baik antara tim dan pihak penderita akan lebih menjamin tercapainya kontrol metabolik yang baik. Untuk itu komponen pengelolaan DM tipe 1 meliputi pemberian insulin, pengaturan makan, olahraga, edukasi, yang didukung oleh pemantauan mandiri (*home monitoring*). Keseluruhan komponen berjalan secara terintegrasi untuk mendapatkan kontrol metabolik yang baik (Adam & Hewison, 2008; Aljabri *et al.*, 2010).

2.1.7 Prognosis dan Pencegahan

Konsep bahwa DM tipe 1 merupakan hasil interaksi antara faktor lingkungan dan genetik didukung beberapa bukti. Menurut teori ini, DM tipe 1 merupakan penyakit yang dapat dicegah asalkan pemicu lingkungan dan interaksi antara lingkungan dan gen dapat diidentifikasi. Strategi saat ini melibatkan pengukuran autoantibodi pada haplotype HLA yang berisiko (misalnya, DR3-DQ2/DR4-DQ8). Antibodi untuk memprediksi perkembangan penyakit adalah ICA, IAA, GAD 65, dan IA-2A/ICA512104. Adanya dua atau tiga

antibodi ini memberikan nilai prediksi 50% – 80% untuk perkembangan diabetes dalam waktu 5 tahun. Pada individu berisiko tinggi, adanya dua antibodi (GAA, ICA, AAI, atau ICA512AA) pada satu waktu menghasilkan sensitivitas 73% – 99%. Dalam populasi umum, adanya beberapa antibodi (GAD, IA2/ICA512, dan insulin) memiliki nilai prediksi positif 50% dan sensitivitas 100%. Interval antara adanya autoantibodi dalam sirkulasi dan onset diabetes klinis bisa terjadi dalam beberapa tahun (Mathieu *et al.*, 2005; Honkanen *et al.*, 2010).

Strategi pencegahan untuk DM tipe 1 diklasifikasikan sebagai pencegahan primer atau sekunder. Pencegahan primer adalah pencegahan DM tipe 1 sebelum onset klinis diabetes melitus. Pencegahan primer dilakukan pada individu sebelum terjadi autoimunitas sel islet, atau pencegahan setelah perkembangan autoimunitas sel islet tetapi belum terjadi kerusakan sel β yang signifikan, atau pencegahan setelah onset kerusakan sel β tetapi sebelum timbulnya manifestasi klinis. Pencegahan sekunder bertujuan untuk mencegah kerusakan lebih lanjut sel β setelah onset klinis penyakit (Mathieu *et al.*, 2005; Adam & Hewison, 2008).

Strategi pencegahan pada individu tanpa autoimunitas adalah dengan menghilangkan faktor memicu. Hipotesis bahwa menyusui melindungi terjadinya DM tipe 1 didukung oleh sebagian peneliti dan ditolak oleh peneliti lain. Studi epidemiologis menunjukkan peningkatan titer dan jumlah antibodi protein susu sapi pada susu formula bayi terkait dengan peningkatan risiko DM tipe 1. Ada bukti bahwa dibandingkan dengan susu sapi, konsumsi formula kasein hidrolisat dikaitkan dengan penurunan kejadian DM tipe 1. Pada studi lainnya, konsumsi susu sapi >0,5 liter dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes 3 – 5 kali lipat

pada individu dengan genetik yang rentan (Mathieu *et al.*, 2005; Dong *et al.*, 2013).

Bentuk aktif vitamin D, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ memiliki efek imunomodulator dan mencegah perkembangan DM tipe 1 pada hewan coba. Individu yang mengalami defisiensi vitamin D berisiko lebih tinggi mengalami gangguan autoimun. Anak-anak dengan rakhitis pada tahun pertama kehidupan memiliki 3 kali lipat peningkatan risiko diabetes dan suplementasi vitamin D selama kehamilan mengurangi risiko diabetes pada keturunannya secara signifikan. Suplementasi vitamin D 2000 U/hari dilaporkan mengurangi risiko relatif DM tipe 1 (RR 0,22 dengan CI 0,05-0,89) (Dong *et al.*, 2013).

Beberapa pusat penelitian besar di Eropa melakukan penelitian *case control* yang memfokuskan pada paparan dan risiko penyakit DM tipe 1 dan hasilnya menunjukkan efek protektif suplementasi vitamin D pada periode *infant*. Penemuan ini mengindikasikan vitamin D bentuk aktif mungkin berkontribusi terhadap modulasi imun dan melindungi atau menahan proses imun yang terjadi pada subyek yang terpapar lingkungan lebih awal (Harjutsalo *et al.*, 2011).

2.2 Vitamin D

2.2.1 Definisi Vitamin D

Secara kimia vitamin D merupakan derivat dari steroid, *7-dehydrocholesterol*, yang ditemukan di kelenjar sebaceous kulit manusia. Dengan pemaparan sinar matahari, *7-dehydrocholesterol* akan menyerap sinar UV (~280 nm sampai dengan 315 nm) dan berubah menjadi *precalciferol* (juga dikenal dengan previtamin D_3) di kulit. *Precalciferol* pada akhirnya terisomerisasi menjadi *cholecalciferol*, yang juga dikenal sebagai vitamin D_3 , yaitu bentuk aktif vitamin D melalui konversi termal. Melalui berbagai perubahan metabolik tubuh, vitamin D

menghasilkan hormon kalsitriol yang mempunyai peranan penting dalam metabolisme kalsium dan fosfat. Vitamin D terdiri atas beberapa bentuk yaitu vitamin D₁, vitamin D₂, vitamin D₃, vitamin D₄, dan vitamin D₅. Bentuk utama dari vitamin D adalah vitamin D₂ atau ergocalciferol dan vitamin D₃ atau cholecalciferol (Hollick, 2010; Harjutsalo *et al.*, 2011).

Vitamin D dihasilkan dari provitamin 7-dehidrokolesterol pada hewan dan ergosterol pada tanaman dengan bantuan sinar ultraviolet untuk memutus cincin B kedua senyawa, 7-dehidrokolesterol akan membentuk kolekalsiferol (vitamin D₃) pada kulit yang terpajan matahari, sedangkan Ergokalsiferol (vitamin D₂) dapat dibuat secara komersial dari tanaman melalui fotolisis komersial. Vitamin D₃ dan D₂ mempunyai potensi yang sama (Kochupillai, 2008; Hollick, 2010; Prietl *et al.*, 2010; Harjutsalo *et al.*, 2011).

Vitamin D dapat diperoleh dari diet dalam jumlah kecil, tetapi sumber utama vitamin D adalah kulit. Vitamin ini juga dapat ditemukan dalam makanan yang berasal dari hewan. Sumber lain dari vitamin D adalah diet yang mengandung *cholecalciferol* (vitamin D₃) berasal dari sumber hewani, dan *ergocalciferol* (vitamin D₂) yang berasal dari tanaman. Sumber terbaik vitamin D dalam makanan adalah minyak ikan cod, ikan berlemak, dan kuning telur (Prietl *et al.*, 2010).

2.2.2 Sintesis Vitamin D

Vitamin D dibagi menjadi tiga kelompok: vitamin D (aktif dan tidak aktif), proobat atau prohormon dan analog vitamin D. Calcitriol (1,25 (OH) 2D₃) adalah bentuk vitamin D aktif yang berfungsi sebagai endokrin/kelenjar parakrin. Vitamin D₃ berasal dari 7,8-dehydrokolesterol (provitamin D₃), sebuah prekursor kolesterol. Apabila kulit terkena sinar matahari atau sumber cahaya buatan

tertentu, radiasi ultraviolet akan memasuki epidermis dan menyebabkan transformasi 7,8-dehydrocholesterol menjadi vitamin D₃ (*cholecalciferol*). Panjang gelombang 290-315 nm diserap oleh rantai karbon C5 dan C7-dehydrocholesterol untuk mensintesis vitamin D₃ beberapa jam setelah paparan sinar matahari (Deeb *et al.*, 2007; Ginanjar *et al.*, 2007).

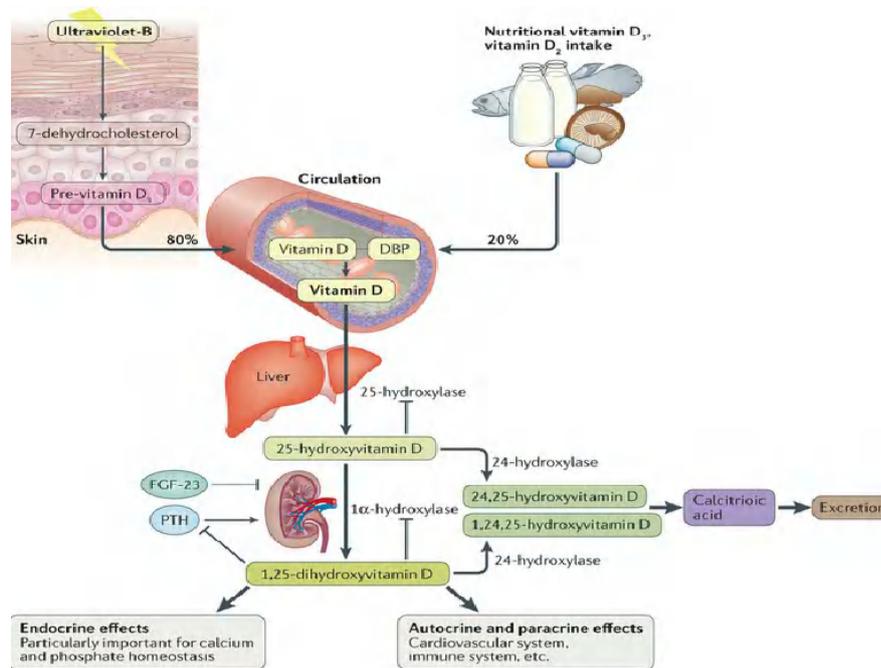
Vitamin D alami tidak memiliki aktivitas hormonal, vitamin D membutuhkan dua kali hidroksilasi di liver (pada karbon 25) dan di ginjal (pada posisi karbon 1) untuk menjadi biologis aktif. Di liver vitamin D terhidroksilasi di karbon 25 menjadi 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D₃) (vitamin D₂). Konsentrasi 25(OH)D₃ yang beredar merupakan indikator status vitamin D. Di ginjal, 25-hidroksi vitamin D(25(OH)D₃) (vitamin D₂) dikonversi menjadi bentuk aktif 1,25-dihidroksi vitamin D(1,25(OH)₂D₃) (vitamin D₃) (Ginanjar *et al.*, 2007).

Vitamin D dimetabolisme menjadi 25(OH)D₃ oleh enzim mitokondria sel hati dan enzim *microsome* dengan waktu paruh 21 hari. Konsentrasi 25(OH)D serum bervariasi antara 20 sampai 200 nmol/l (8-80 ng/ml). Individu yang terpapar sinar matahari dalam jumlah besar bisa mempunyai konsentrasi 25(OH)D serum hingga 250 nmol/l (100 ng/ml). 25(OH)D mencerminkan konsentrasi 25(OH)D₂ dan 25(OH)D₃. Rasio kedua jenis vitamin D tergantung pada konsentrasi D₂ dan D₃ dalam diet dan jumlah previtamin D₃ dari paparan sinar matahari. Sintesis 25(OH)D₃ dalam hati diatur oleh mekanisme umpan balik, peningkatan konsumsi makanan dan produksi endogen vitamin D₃ (Deeb *et al.*, 2007).

Setelah disintesis dalam tubuh, vitamin D ditransport ke ginjal oleh protein pengikat vitamin D dan mendapatkan tambahan C1 dan C24. Aktivitas 25(OH)D₃ pada mitokondria ginjal meningkat melalui peningkatan konversi 25(OH)D₃

menjadi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ meningkatkan efek hormon paratiroid (PTH) dalam mengurangi konsentrasi fosfat, terutama di sel ginjal. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ juga membatasi aktivitas $25(\text{OH})\text{D}-1\beta$ -hydroxylase dan meningkatkan konversi $25(\text{OH})\text{D}$ menjadi $24\text{R},25$ -dihydroxyvitamin D ($24,25(\text{OH})_2\text{D}$) yang konsentrasi serumnya seharusnya antara 0,5-5,0 ng/ml dalam kondisi normal. $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ adalah substrat dari $25(\text{OH})\text{D}-1\beta$ -hidroksilase dan diubah menjadi $1\beta,24,25$ trihydroxyvitamin D ($1\beta,24,25(\text{OH})_3\text{D}$) yang memetabolisme zat aktif asam calcitric. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ diproduksi di ginjal dan plasenta, pertama berikatan dengan protein pengikat vitamin D dan ditranspor ke beberapa organ sasaran, dan bentuk bebas akan diambil lagi oleh sel dan ditranspor ke reseptor protein nuklueus khusus. Vitamin *D receptor* (VDR) adalah kelompok reseptor vitamin D-hormon steroid-retinoid-tiroid. Vitamin *D receptor* (VDR) berinteraksi dengan *retinoic acid X receptor* (RXR) membentuk suatu bentuk kompleks heterodynamic (RXR-VDR) dan mengikat DNA spesifik yang dikenal sebagai *vitamin D response element* (VDRE) (Ginanjar *et al.*, 2007; Deeb *et al.*, 2007).

Produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ di ginjal diatur oleh beberapa faktor, terutama kadar hormon paratiroid, meskipun 1α -hidroksilase ginjal juga berperan sebagai umpan balik negatif penghambatan langsung oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (White, 2008; Sesandri *et al.*, 2011). Pada tingkat tubulus ginjal proksimal, 25-OH vitamin D dihidroksilasi menjadi calcitriol (bentuk aktif dari $1,25$ dihydroxyvitamin D melalui 1α hidroksilase, CYP27B1). Baik calcidiol maupun calcitriol dinonaktifkan oleh 25 -hidroksivitamin D- 24 -hidroksilase (CYP 24), membentuk metabolit non aktif $24,25$ - dihydroxyvitamin D, mekanisme ini dapat dilihat pada gambar 4 (Stefan *et al.*, 2016).



Gambar 2.4. Metabolisme vitamin D.

Keterangan : vitamin D, yang diproduksi terutama dari ultraviolet B (UVB) bekerja pada kulit, tetapi juga tersedia dari diet, mengikat *vitamin D binding protein* (DBP) dan ditransport ke hati di mana enzim sitokrom mitokondria P450 (CYP) yang berbeda menghidroksilasi untuk membentuk 25 (OH)D. Kemudian ditransport oleh DBP terutama ke ginjal, di mana enzim CYP menghidroksilasi menjadi bentuk aktif, 1,25 (OH)₂D₃. Namun, sel-sel kekebalan tubuh juga memiliki enzim CYP yang diperlukan untuk mengaktifkan 1,25 (OH)₂D₃. Karena menjadi lipofilik, 1,25(OH)₂D₃ dapat melintasi membran sel dan bekerja dalam sel dengan cara mengikat reseptor vitamin D (VDR) dalam nukleus.

Sumber: Stefan *et al.*, 2016

2.2.3 Sumber Vitamin D

Beberapa faktor yang menghambat kemampuan produksi vitamin D oleh kulit antara lain peningkatan pigmentasi kulit atau pemberian pelindung sinar matahari (*sun screen*) topikal yang akan mengabsorpsi foton UV matahari sehingga menyebabkan pengurangan yang signifikan hingga 99% produksi vitamin D₃ kulit. Penuaan menurunkan kapasitas kulit memproduksi vitamin D karena penurunan konsentrasi prekursor *7-dehydrocholesterol*. Kondisi geografis diatas atau dibawah 35⁰ lintang utara dan lintang selatan tidak terjadi sintesis vitamin D di kulit pada sepanjang musim dingin (Mathieu, 2012).

Sumber vitamin D alami yang terdapat pada makanan hanya sedikit. Minyak ikan dan minyak dari hati ikan cod dan tuna adalah sumber makanan yang mengandung vitamin D terbanyak. Jamur dan ragi juga mengandung ergosterol yang jika terpajan matahari menjadi vitamin D₂. Di Amerika dan Kanada beberapa produk roti, susu, minuman kemasan, jus, dan yogurt biasanya difortifikasi dengan vitamin D, namun dari 10% sampel yang diperiksa ternyata tidak mengandung vitamin D. Di Eropa sebagian besar negaranya tidak memfortifikasi produk susunya karena pada tahun 1950 pernah terjadi outbreak intoksikasi vitamin D pada anak. Sumber vitamin D utama tersebut adalah dari mentega. Sediaan multivitamin D sering mengandung vitamin D₂ atau D₃ 400 IU. Sediaan farmasi vitamin D meliputi kapsul atau tablet yang mengandung 50.000IU vitamin D₂ dan formula cair pediatrik (Dridsol) yang mengandung 8.000 IU/ml. Dilaporkan bahwa hanya 50% dosis vitamin D dari diet yang dapat diabsorpsi, namun kecukupan kebutuhan vitamin D dapat diperoleh dari paparan sinar matahari sehari-hari. Defisiensi global vitamin D meningkatkan tersedianya berbagai sediaan suplemen vitamin D (Hollick, 2010).

Secara umum defisiensi, insuffisiensi atau suffisiensi vitamin D disepakati apabila kadar 25(OH)D <20 ng/ml disebut defisiensi vitamin D, disebut insifisiensi jika kadarnya 21-29 ng/ml dan suffisien jika ≥ 30 ng/ml. Baru-baru ini ditemukan hubungan antara defisiensi vitamin D dengan risiko penyakit kronis termasuk penyakit autoimun seperti diabetes tipe 1, multiple sclerosis, kanker prostat, colon, payudara, penyakit kardiovaskular dan stroke. Kadar vitamin D ≥ 30 ng/ml atau setidaknya 40ng/ml dapat membantu memodulasi sistem imun dan melawan penyakit infeksius termasuk tuberculosis dan infeksi saluran nafas atas (Prietl *et al.*, 2010).

Kebutuhan vitamin D diperkirakan 3.000 – 5.000 IU/hari. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa rekomendasi kebutuhan harian untuk masing-masing kelompok usia ternyata kurang mencukupi. Tabel 2 berikut merangkum angka kecukupan kebutuhan harian dari masing-masing kelompok usia (Hollick, 2010).

Tabel 2.2. Rekomendasi IOM untuk *Adequate Intake (AI)*, *Tolerable Upper limit (TUL)*, *Sufficient Upper limit (SUL)* dan angka kecukupan harian vitamin D

	<i>IOM</i>		<i>Reasonable Daily allowance (IU/day)</i>	<i>SUL [IU/day]</i>
	<i>AI [IU (µg)/day]</i>	<i>UL [IU (µg)/day]</i>		
0–6 month	200 (5)	1,000 (25)	400–1,000	2,000
6–12 months	200 (5)	1,000 (25)	400–1,000	2,000
1–18 year	200 (5)	2,000 (50)	1,000–2,000	5,000
19–50 year	200 (5)	2,000 (50)	1,500–2,000	10,000
51–70 year	400 (10)	2,000 (50)	1,500–2,000	10,000
71+ year	600 (15)	2,000 (50)	1,500–2,000	10,000
Pregnancy	200 (5)	2,000 (50)	1,500–2,000	10,000
Lactation	200 (5)	2,000 (50)	1,500–2,000 4,000–6,000 (for infant's requirement)	10,000

Sumber: Hollick, 2010

2.2.4. Aktivasi Metabolik Vitamin D

Pada manusia jalur khusus absorpsi vitamin D melalui sistem limfatik dan berhubungan dengan kilomikron. Vitamin D₃ akan dihidroksilasi pertama kali oleh hati pada rantai karbon 25 oleh enzim 25 hidroksilase, suatu enzim di retikulum endoplasma mitokondria dan mikrosom menjadi *25-hydroxy vitamin D₃* (25(OH)D₃). Bentuk 25(OH)D₃ ini merupakan bentuk vitamin D utama di sirkulasi darah yang mempunyai waktu paruh sekitar 2 minggu. Metabolit ini digunakan sebagai indikator untuk menentukan status vitamin D. Pada manusia yang sehat, konsentrasi 25(OH)D₃ pada serum sekitar 30 – 50 ng/mL. Proses hidroksilasi kedua utamanya berlangsung di ginjal dan dikatalisasi oleh *1-α*-

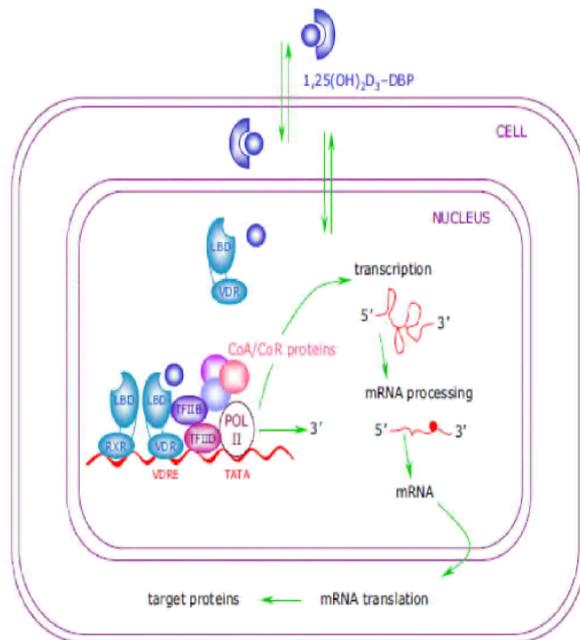
hydroxylase (CYP27B1), menghasilkan metabolit bioaktif yaitu *1,25-dihydroxyvitamin D₃* (1,25(OH)₂D₃) atau kalsitriol. Aktivitas CYP27B1 diregulasi positif oleh kalsium, fosfat dan hormon regulasinya (kalsium, *parathyroid hormone* (PTH), kalsitonin, *growth hormone* (GH) dan *insulin-like growth factor* (IGF), sedangkan regulasi negatif diperankan oleh fosfat, *fibroblast growth factor* (FGF)-23, klotho, dan 1,25(OH)₂D₃ sendiri. Meskipun produksi 1,25(OH)₂D₃ ekstrarenal juga terjadi di plasenta, alveolar paru dan makrofag tulang yang dapat berfungsi sebagai hormon parakrin untuk sel yang berdekatan, ginjal masih merupakan sumber utama 1,25(OH)₂D₃ darah (Holick, 2010).

2.2.5 Aktivasi Biologik Vitamin D

Hanya bentuk vitamin D 1,25(OH)₂D₃ yang merupakan metabolit aktif, dapat memberikan efek melalui aktivasi ikatan dengan reseptor vitamin D (VDR). VDR dalam kelompok reseptor *nuclear super family* faktor transkripsi yang diaktifkan ligan, yang juga termasuk reseptor hormon tiroid, reseptor asam retinoat dan reseptor yang diaktivasi proliferasi. Struktur VDR baru ditemukan dan karakteristik proteinnya belum sepenuhnya jelas. Pada manusia gen yang mengkodekan VDR terletak di kromosom 12cen-q12 (Sesadri *et al.*, 2011).

Ikatan 1,25(OH)₂D₃ dengan reseptor menyebabkan transkripsi gen yang diregulasi 1,25(OH)₂D₃. Mekanisme regulasi transkripsional ini sangat kompleks. Elemen respon vitamin D (VDRE) tempat ikatan VDR terdiri dari heksanukleotida berulang (VDRE tipe DR3). Vitamin D reseptor (VDR) berikatan sebagai heterodimer dengan reseptor X retinoic (RXR), dan efek 1,25(OH)₂D₃ merupakan hasil dari interaksi dengan reseptor nuklear. *Vitamin D reseptor element* dan tempat respon lain ditemukan pada gen yang mengkode protein yang berfungsi penting pada sel β dan pada gen yang mengkode protein yang berperan pada

sistem imun, seperti sitokin dan faktor transkripsi. Aksi genomik dari $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dapat dilihat pada gambar 5 (Sesadri *et al.*, 2011).



Gambar 2.5. Aksi genomik dari $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Keterangan: molekul $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ melakukan penetrasi ke membran plasma dengan bantuan DBP dan mengeluarkan efek genomiknya melalui aktivasi VDR. Ligand yang berikatan dengan VDR menginduksi perubahan konformasional pada reseptor dan heterodimerisasi dengan RXR. Komplek RXR-VDR berikatan dengan VDRE, yang berlokasi pada *flanking region* 5' dari gen target. Selanjutnya, protein ko-repressor (CoR) dilepaskan dari permukaan VDR, sehingga terjadi interaksi dengan protein ko-aktivator (CoA). Molekul ini memodulasi struktur kromatin dan menyebabkan terjadinya interaksi antara reseptor dengan RNA polimerase II transcriptional complex (POL II), sehingga mengaktifkan transkripsi gen target.

Sumber : Sesadri *et al.*, 2011

Menariknya, VDR tidak hanya ditemukan pada jaringan yang berbeda seperti tulang, kulit, usus dan ginjal, namun juga ditemukan di organ otak, mata, jantung, sel islet pankreas (sel β), sel imun, otot, jaringan lemak, kelenjar tiroid, kelenjar paratiroid dan kelenjar adrenal (Mathieu *et al.*, 2005).

Faktanya, beberapa organ target vitamin D ini berpengaruh pada terjadinya DM (misalnya sel β , sel imun, otot lurik, dan jaringan lemak) dan

komplikasi sekunder DM (misalnya ginjal, mata dan jantung). Berdasarkan fakta ini strategi terapi pemberian vitamin D dalam mencegah atau mengintervensi DM tipe 1 dan mungkin DM tipe 2 akan menjadi perhatian baru di dunia kedokteran (Luong *et al.*, 2012).

2.2.6 Pengukuran Kadar Vitamin D

Vitamin D memiliki bentuk utama di sirkulasi yaitu 25(OH)D dengan waktu paruh 2-3 minggu dan kadarnya merupakan indikator terbaik status vitamin D. 1,25(OH)₂D (kalsitriol) merupakan bentuk aktif tetapi waktu paruhnya hanya 4 jam dan bukan merupakan indikator yang baik dari depot vitamin D karena (1) defisiensi vitamin D dapat menyebabkan peningkatan PTH yang dapat menginduksi peningkatan aktifitas 1 alfa hidroksilase, yang menyebabkan kondisi normal atau peningkatan kadar 1,25(OH)₂D, dan (2) konsentrasi di sirkulasi adalah 100-1000 tingkat lebih sedikit dari 25(OH)D (Balasubramanian *et al.*, 2013).

Kadar total 25(OH)D diukur dengan menggunakan *high performance liquid chromatography* (HPLC) atau *tandem mass spectrometry* sebagai baku emas pengukuran metabolit vitamin D. Metode pengukuran lainnya meliputi *radio-immune assay* menggunakan antibody monoclonal terhadap 25(OH)D dan *chemiluminescent protein binding assay* (Balasubramanian *et al.*, 2013).

2.2.7 Peran Klasik Vitamin D

Vitamin D sebagai sistem endokrin merupakan komponen penting dalam interaksi antara ginjal, tulang, hormon paratiroid dan intestinal dalam mempertahankan konsentrasi kalsium ekstraseluler dalam batas normal, sehingga mempertahankan proses fisiologis penting dan integritas tulang. Dalam

intestinal, peran vitamin D sangat penting dalam proses absorpsi kalsium dan fosfat dari makanan. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ menstimulasi ambilan dan transport aktif kalsium dalam sel. Pada tulang rangka, vitamin D mempunyai peran yang sangat penting dalam membangun dan memelihara mineralisasi tulang. Pertumbuhan tulang membutuhkan kalsium dan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ untuk membangun pembentukan osteoblastik tulang optimal. Di sisi lain, reabsorpsi osteoklastik juga membutuhkan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dan VDR. Komponen di atas sangat penting, sehingga ketika salah satu dari mereka tidak ada, proses keseimbangan skeletal tidak akan bekerja dengan baik (Ginanjar *et al.*, 2007).

Pada hormon paratiroid, vitamin D adalah sistem endokrin potensial sebagai modulator fungsi paratiroid. Kekurangan vitamin D menyebabkan hiperplasia paratiroid, yang meningkatkan sintesis dan sekresi PTH. Adanya $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ akan menghambat sintesis PTH dan pertumbuhan sel-sel paratiroid, sehingga adanya $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ berfungsi sebagai terapi untuk hiperparatiroidisme pada pasien penyakit ginjal kronik. Pada ginjal, efek endokrin yang paling penting dari $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ di ginjal adalah kontrol ketat hemostasis melalui mekanisme supresi *1 β -hidroksilase* dan stimulasi *24-hidroksilase* dan melalui ekspresi megalin di tubulus proksimal (Deeb *et al.*, 2007).

2.2.8 Peran Non Klasik Vitamin D

2.2.8.1 Supresi Pertumbuhan Sel

1,25 dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) menghambat proliferasi klonal berbagai jenis sel leukemia pada manusia. Di sisi lain $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ juga menstimulasi diferensiasi sel normal dan menyebabkan prekursor sel myeloid leukemia menjadi lebih matur dan kurang agresif. Peran protektif vitamin D

terhadap kanker juga dapat dibuktikan dengan hubungan epidemiologi yang kuat antara kanker payudara, kanker prostat dan kanker usus besar dengan defisiensi vitamin D. Kerja antiproliferatif vitamin D lebih sebagai autokrin dibandingkan endokrin. Mekanisme yang mendasari hipotesis adalah dengan menghubungkan sistem 1,25(OH)₂D-VDR yang menghambat siklus sel kanker dalam transisi antara G1-G0 melalui beberapa jalur (Hewison, 2010).

2.2.8.2 Regulasi Apoptosis

1,25 *dihydroxyvitamin D* (1,25(OH)₂D) telah terbukti mampu menginduksi apoptosis, sehingga menjadi kontributor penting dalam penekanan pertumbuhan yang berlebihan dari sel. Pada kanker payudara, 1,25(OH)₂D menginduksi apoptosis sel kanker melalui modulasi mekanisme timbal balik dari Bcl2 dan Bax. Hal ini meningkatkan kadar kalsium intraseluler yang akan mengaktifkan *protease proapoptotic* yang tergantung kalsium, *microcalpain* dan caspase 12. 1,25 *dihydroxyvitamin D* (1,25(OH)₂D) juga meningkatkan potensi *proapoptotic* dan antitumor dalam radiasi pengion pada kanker payudara, namun, kebalikan yang ditemukan pada kulit, di mana 1,25(OH)₂D melindungi keratinosit dari apoptosis yang disebabkan oleh paparan sinar UV atau kemoterapi. Jadi hal paling penting yang dapat diperoleh di sini adalah peran 1,25(OH)₂D sebagai agen *proapoptotic* sangat penting dalam mengendalikan pertumbuhan sel hiperplastik (Deeb *et al.*, 2007).

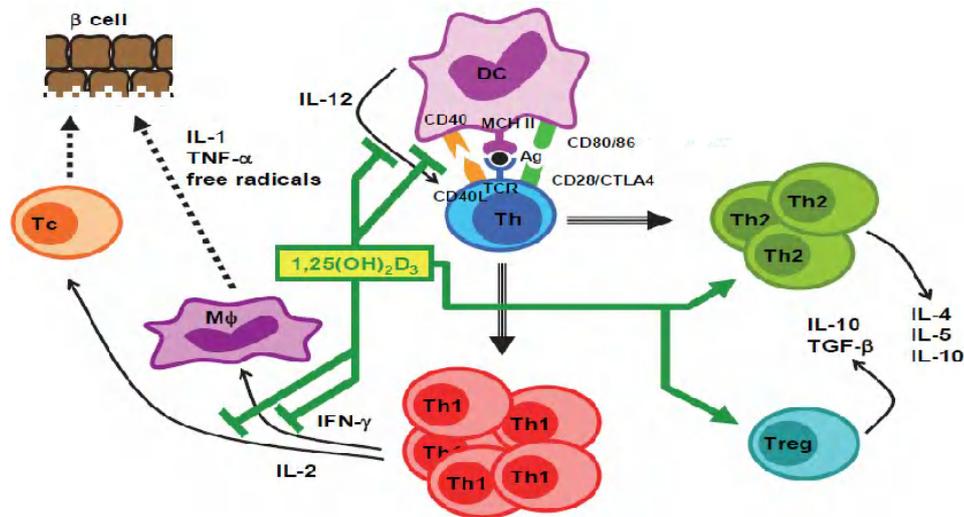
2.2.8.3 Modulasi Respon Imun

Vitamin D sebagai bagian dari sistem endokrin memiliki efektivitas terhadap infeksi, penyakit autoimun dan toleransi terhadap transplantasi adalah hasil dari efek prodifferensiasi 1,25(OH)₂D terhadap makrofag-monosit, *antigen*

presenting cell, sel dendrit (DC) dan limfosit. Hal ini bisa dibuktikan secara in vivo pada manusia dan hewan yang memiliki fungsi VDR rendah dan atau vitamin D melalui model in vitro pada fungsi regulatif vitamin D pada sistem kekebalan tubuh (Deeb *et al.*, 2007). Berdasarkan penelitian berupa percobaan selama 8 minggu terhadap penderita DM 1 dewasa menunjukkan bahwa pemberian suplemen vitamin D 140.000 IU dapat meningkatkan kadar Treg pada subyek sehat. Penemuan ini mendukung hipotesis bahwa vitamin D dapat menstimulasi Treg dan menjadi dasar untuk mencegah penyakit autoimun (Mathieu, 2011).

Produksi lokal dari 1,25(OH)₂D dipicu oleh makrofag yang diaktifkan oleh bakteri, mungkin memberikan penjelasan yang lebih baik tentang hubungan antara defisiensi vitamin D dan peningkatan infeksi karena mikobakteri. Penelitian terbaru telah membuktikan bahwa produksi 1,25(OH)₂D terkait dengan regulasi sitokin dalam makrofag. Interferon- γ adalah induktor kuat ekspresi gen 1 α -hidoxylase yang menentukan produksi 1,25(OH)₂D (Hewison, 2010).

Peran 1,25 *dihydroxyvitamin D* (1,25(OH)₂D) tidak hanya menginduksi fungsi makrofag sebagai antibakteri, tetapi juga bekerja secara sinergi dengan IFN- γ yang kerjanya diperantarai oleh Stat1. Interaksi antara kompleks 1,25(OH)₂D-VDR dan Stat1-IFN- γ mencegah deaktivasi Stat1 dan selanjutnya memperpanjang transaktivasi dari Stat1 dari gen yang mengkode IFN- γ , termasuk C/EBP β , dengan cara menyebabkan peningkatan signifikan fungsi imunitas makrofag. Kemampuan potensial kompleks 1,25(OH)₂D-VDR dalam perlawanan terhadap infeksi mikobakteri in-vivo bertentangan dengan data in vitro yang menemukan bahwa 1,25(OH)₂D memiliki kemampuan supresif yang kuat terhadap sintesis IL-12 dan IFN- γ , serta respon Th-1 (Mathieu, 2011).



Gambar 2.6. Efek imunomodulator dari 1,25-dihydroxyvitamin D3(1,25 (OH)₂D₃).

Keterangan: 1,25 (OH)₂D₃ memengaruhi berbagai macam fungsi sel imun baik yang terlibat dalam respon imun alami maupun respon imun adaptif. Seperti yang terlihat pada gambar, vitamin D mampu meningkatkan fungsi fagositosis, kemotaksis, cathelicidin, defensin β4, dan ROS. Vitamin D menekan produksi sitokin T helper (Th) -1 (IL-2 dan interferon (IFN)-γ), merangsang produksi sitokin Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) dan mendukung munculnya sel T regulator (Treg). Pada sel dendritik (DC), 1,25 (OH)₂D₃ menyebabkan kerja penghambatan ekspresi molekul kostimulasi permukaan dan sekresi IL-12.

25(OH)D₃, 25-hydroxyvitamin D₃; CD: cluster differentiation; TCR: T cell receptor; TGF: transforming growth factor.

Sumber: Mathieu, 2011

2.2.8.4 Mekanisme kerja vitamin D pada DM tipe 1

Penelitian yang dilakukan oleh EURODIAB menunjukkan bukti bahwa pada sebagian besar kasus diabetes dependen insulin, proses destruktif sel β telah berjalan beberapa tahun. Tanda dari aktivitas humoral atau selular atau keduanya telah diteliti beberapa tahun sebelum onset penyakit pada bayi kembar dan keluarga keturunan pertama dari orangtua pasien (Zella *et al.*, 2003; Baeke *et al.*, 2008).

Penelitian eksperimental serial pada mencit NOD yang memfokuskan pencegahan primer diabetes dengan menggunakan 1,25(OH)₂D₃ atau analognya menunjukkan sangat penting untuk memulai terapi lebih awal di kehidupan untuk proteksi melawan proses destruksi sel β. Bentuk aktif vitamin D ternyata

merupakan zat yang sangat kuat untuk menahan proliferasi limfosit dan produksi sitokin *in vitro*. Proteksi jangka panjang oleh suplementasi vitamin D jangka pendek pada mencit NOD mengesankan induksi toleransi sel β dan peningkatan sensitivitas terhadap proses apoptosis, sehingga menyebabkan eliminasi sel efektor yang lebih baik, hal inilah yang menjadi mekanisme imunomodulasi vitamin D yang penting dalam melawan proses insulinitis (Zella *et al.*, 2003; Baeke *et al.*, 2008).

Insulinitis dapat dihambat oleh pemberian vitamin D dosis tinggi pada tikus NOD dan $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dapat mencegah diabetes autoimun pada hewan-hewan ini. Pada tikus NOD, baik yang mengalami diabetes secara spontan atau yang diinduksi dengan siklofosfamid, vitamin D melindungi terhadap diabetes autoimun pada tikus NOD melalui perbaikan fungsi sel T *suppressor*. Hilangnya keseimbangan antara sel Th1 dan Th2, dengan kelebihan produksi sel Th1, tampaknya menjadi sentral dalam patogenesis diabetes autoimun. Pada tikus NOD, paparan GAD65 mengarah pada proliferasi sel T dan produksi antibodi bersamaan dengan berkembangnya insulinitis. Pemberian $1,25$ dihydroxyvitamin D₃ mengarah pada pergeseran keseimbangan antara sel Th1 dan sel Th2, meningkatkan produksi IL-4 dan penurunan sekresi interferon γ (Maestro *et al.*, 2002).

Vitamin D dapat memperbaiki fungsi sel beta pankreas melalui efek langsung vitamin D pada sekresi insulin karena adanya VDR pada sel beta pankreas, ekspresi 1α -hydroxylase pada sel beta pankreas, adanya VDRE pada promotor gen insulin, aktivasi transkripsi oleh gen insulin oleh $1,25(\text{OH})\text{D}_3$. Efek tidak langsung vitamin D pada sekresi insulin yaitu melalui regulasi kalsium pada sel beta pankreas melalui regulasi calbindin, protein pengikat kalsium pada

sitosol. Selain itu vitamin D dapat memperbaiki aksi insulin melalui efek langsung vitamin D merangsang reseptor insulin dan meningkatkan insulin untuk transport glukosa secara invitro. Sekresi insulin merupakan suatu proses yang bergantung pada perubahan konsentrasi kalsium intraseluler. Efek vitamin D pada sel beta berhubungan dengan kalsium ekstraseluler dan influk kalsium melalui sel beta atau melalui jalur kalsium independen (Yang *et al.*, 2013).

Defisiensi vitamin D atau defisiensi kalsium mengubah keseimbangan antara kalsium intraseluler dan kalsium ekstraseluler dalam sel beta, mengganggu sekresi dan sintesis insulin. Kekurangan vitamin D juga dapat mengganggu sekresi insulin melalui peningkatan kadar PTH. Hal ini terkait dengan kondisi hiperparatiroidisme yang menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraseluler. PTH menginduksi peningkatan kalsium yang menyebabkan rusaknya sinyal kalsium yang dibutuhkan untuk sekresi insulin yang diinduksi glukosa (Yang *et al.*, 2013).

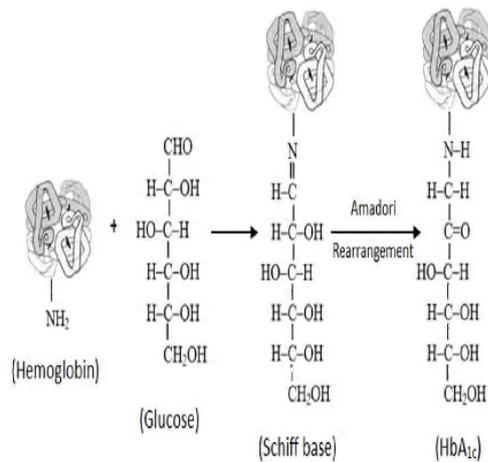
Komplikasi pada DM tipe 1 seperti retinopati, neuropati dan nefropati, selain itu dapat terjadi gangguan kesehatan pada. Penurunan mineralisasi tulang dengan klinis yang sering terjadi adalah fraktur hip dan penurunan kualitas dan kekuatan vertebra. Supresi pada *bone turnover* merupakan karakteristik utama dari gangguan tulang terkait DM tipe 1. Keadaan hiperglikemia, hipoinsulinemia, inflamasi autoimun, kadar *insulin-like growth factor-1* dan vitamin D yang rendah diperkirakan berhubungan dengan supresi *bone turnover*. Faktor risiko terjadinya penurunan mineralisasi tulang pada DM tipe 1 antara lain : Usia semakin muda saat awal terdiagnosis, kontrol glikemik yang buruk, adanya komplikasi diabetes, fungsi ginjal yang menurun dan BMI yang rendah, serta dosis insulin (Zhukouskaya *et al.*, 2015).

2.3 Definisi HbA1C

2.3.1 Definisi HbA1C

HbA tersusun dari 4 rantai polipeptida yaitu 2 rantai α dan 2 rantai β . HbA terdiri dari beberapa fraksi yaitu HbA1a, HbA1b, dan HbA1c. HbA1c merupakan komponen utama HbA (80%), sedangkan HbA1b merupakan sebagian kecil komponen HbA (20%). Istilah HbA1c digunakan untuk menggambarkan serangkaian komponen hemoglobin minor stabil yang terbentuk dari hemoglobin dan glukosa melalui reaksi non enzimatis secara perlahan. Nama lain dari HbA1c adalah hemoglobin yang terlikosilasi (*glycosilated hemoglobin*), *glycohemoglobin*, A1c, atau HbA1. Kecepatan pembentukan HbA1c berbanding secara langsung dengan kadar glukosa dalam darah (Gallagher *et al.*, 2009).

Molekul glukosa berikatan dengan HbA1 yang merupakan bagian dari hemoglobin A. Pada penyandang DM, glikolisasi hemoglobin meningkat secara proporsional dengan kadar rata-rata glukosa darah selama 120 hari terakhir. Bila kadar glukosa darah berada dalam kisaran normal selama 120 hari terakhir, maka hasil hemoglobin A1c akan menunjukkan nilai normal. Hasil pemeriksaan hemoglobin A1c merupakan pemeriksaan tunggal yang sangat akurat untuk menilai status glikemik jangka panjang dan berguna pada semua tipe penyandang DM (Gallagher *et al.*, 2009). Proses reaksi pembentukan ikatan glukosa dan hemoglobin dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7. Proses reaksi pembentukan ikatan glukosa dan hemoglobin
 Sumber : Sherwani *et al.*, 2016

Proses pengikatan glukosa dan hemoglobin ini disebut glikosilasi atau hemoglobin terglykosilasi. Dalam proses ini terdapat ikatan antara glukosa dan hemoglobin. Pembentukan HbA_{1c} terjadi dengan lambat yaitu selama 120 hari, yang merupakan rentang hidup sel darah merah (Gallagher *et al.*, 2009; Sherwani *et al.*, 2016).

HbA-1 terdiri atas tiga molekul, HbA_{1a}, HbA_{1b} dan HbA_{1c} sebesar 70%. HbA_{1c} dalam bentuk 70% terglykosilasi (mengabsorpsi glukosa). Jumlah hemoglobin yang terglykolisasi bergantung pada jumlah glukosa yang tersedia. Jika kadar glukosa darah meningkat selama waktu yang lama, sel darah merah akan tersaturasi dengan glukosa menghasilkan glikohemoglobin. Kadar HbA_{1c} merupakan kontrol glukosa jangka panjang, menggambarkan kondisi 8-12 minggu sebelumnya, karena paruh waktu eritrosit 120 hari (Gallagher *et al.*, 2009).

Kadar HbA_{1c} normal adalah 3,5%-5%. Kadar rata-rata glukosa darah 30 hari sebelumnya merupakan kontributor utama HbA_{1c}. Kontribusi bulanan rata-rata glukosa darah terhadap HbA_{1c} adalah: 50% dari 30 hari terakhir, 25% dari

30-60 hari sebelumnya dan 25% dari 60-120 hari sebelumnya. Hubungan langsung antara HbA1c dan rata-rata glukosa darah terjadi karena eritrosit terus menerus terglykasi selama 120 hari masa hidupnya dan laju pembentukan glikohemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah. Pengukuran HbA1c penting untuk kontrol jangka panjang status glikemi pada pasien diabetes (Gallagher *et al.*, 2009; Sherwani *et al.*, 2016).

Peningkatan kadar HbA1c >8% mengindikasikan DM yang tidak terkontrol dan berisiko tinggi untuk terjadi komplikasi jangka panjang seperti nefropati, retinopati, atau kardiopati. Penurunan 1% dari HbA1c akan menurunkan komplikasi sebesar 35%. Pemeriksaan HbA1c dianjurkan untuk dilakukan secara rutin pada pasien DM. Pemeriksaan pertama untuk mengetahui keadaan glikemik pada tahap awal penanganan, pemeriksaan selanjutnya merupakan pemantauan terhadap keberhasilan pengendalian (Sherwani *et al.*, 2016).

2.3.2 HbA1c pada DM Tipe 1

Oleh karena ketidaknyamanan pengukuran kadar glukosa darah puasa atau tes toleransi glukosa pada pasien, serta variabilitas kadar glukosa darah dari hari ke hari, alternatif pengukuran kadar glukosa untuk diagnosis diabetes telah ditemukan. HbA1c saat ini telah direkomendasikan oleh *International Committee* dan *American Diabetes Association* (ADA) sebagai parameter pemeriksaan laboratorium dalam mendiagnosis diabetes (Stettler *et al.*, 2016; WHO, 2011).

Pengukuran kadar HbA1c saat ini telah digunakan secara luas untuk memantau keberhasilan pengendalian glukosa darah jangka panjang pada

pasien DM. Selain digunakan sebagai petunjuk untuk mengetahui rata-rata kadar glukosa darah harian, HbA1c juga digunakan sebagai ukuran terhadap besarnya kemungkinan terjadinya berbagai komplikasi pada pasien DM (WHO, 2011).

Meskipun HbA1c memiliki kesamaan sensitivitas dan spesifisitas dibandingkan kadar glukosa darah puasa maupun *postprandial* dalam memprediksi retinopati, beberapa keterbatasan HbA1c adalah sarana pemeriksaannya masih belum dapat dilakukan di semua pusat layanan kesehatan di dunia (WHO, 2011; Sherwani *et al.*, 2016).

Penggunaan HbA1c memiliki keuntungan karena dapat menghindarkan pasien dari pemeriksaan glukosa darah dari hari ke hari yang sangat bervariasi. Keuntungan ini memiliki implikasi pada identifikasi dan penanganan lebih awal. Namun demikian, HbA1c dapat dipengaruhi oleh variasi genetik, hematologis, dan faktor terkait penyakit lain yang diderita pasien. Faktor terpenting yang mempengaruhi kadar HbA1c adalah hemoglobinopati (bergantung pada jenis pemeriksaan yang dilakukan), anemia jenis tertentu, kelainan yang berkaitan dengan percepatan penggantian eritrosit misalnya malaria (International Expert Committee, 2009).

Sebuah laporan yang dipublikasikan oleh *International Expert Committee* mengenai peran HbA1c dalam mendiagnosis diabetes merekomendasikan bahwa HbA1c dapat digunakan untuk diagnosis diabetes dan diagnosis diabetes tegak jika hasil pemeriksaan menunjukkan kadar HbA-1c $\geq 6.5\%$. Diagnosis harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan ulang HbA1c, kecuali jika gejala klinis dan kadar glukosa darah $>11.1\text{mmol/l}$ (200 mg/dl). Kadar HbA1c sedikit di bawah 6.5% mungkin mengindikasikan keberadaan hiperglikemia sedang. Penentuan nilai *cut-off* terendah masih belum didapatkan, meskipun ADA telah

memprediksikan angka 5.7– 6.4% sebagai risiko tinggi (WHO, 2011). Frekuensi ideal pemeriksaan HbA1c yang direkomendasikan paling sedikit 2 kali per tahun bagi pasien yang telah mencapai target HbA1c < 7% dan 4 kali per tahun bagi pasien yang belum mencapai target tersebut (WHO, 2011).

Sampai saat ini, anggota konsultan diabetes internasional setuju bahwa HbA1c dapat digunakan untuk diagnosis diabetes dengan beberapa syarat yaitu standarisasi metode pemeriksaan, koefisien variabilitas rendah, dan kalibrasi sesuai standar IFC-C. Lebih lanjut lagi, masing-masing Negara harus menentukan apakah standar internasional sesuai jika digunakan di lingkup Negara asalnya. Pilihan metode diagnosis akan bergantung pada pertimbangan seperti biaya, ketersediaan alat, karakteristik populasi, ada tidaknya system jaminan mutu nasional, dan factor lainnya. Pembuat kebijakan masing-masing Negara disarankan untuk menjamin akurasi pemeriksaan glukosa darah dan ketersediaannya di tingkat pelayanan primer, sebelum mengenalkan HbA1c sebagai uji diagnostik (Sherwani *et al.*, 2009; Stettler *et al.*, 2016).

Dua metode pemisahan komponen hemoglobin (Hb) yang paling umum digunakan adalah metode pemisahan komponen hemoglobin berdasarkan perbedaan muatan (*ion-exchange chromatography, high-performance liquid chromatography, isoelectric focusing*, dan elektroforesis), serta berdasarkan perbedaan strukturnya (*boronate-affinity chromatography* dan *immunoassay*). Umumnya pemeriksaan HbA1c dengan menggunakan metode *high-performance liquid chromatography* (HPLC) *cation exchange*, dimana HbA1c dan fraksi Hb yang lain dipisahkan berdasarkan perbedaan muatan ion (*International Expert Committee*, 2009; Stettler *et al.*, 2016).

Tabel 2.3. Korelasi antara kadar HbA1c dengan rata-rata kadar glukosa plasma

Kadar HbA1c (%)	Rata-rata kadar glukosa plasma	
	(mg/dl)	(mmol/l)
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

Sumber : Stettler *et al.*, 2016

2.3.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar HbA1c

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kadar HbA1c meliputi eritropoiesis, kondisi hemoglobin, glikosilasi, destruksi eritrosit, dan metode pemeriksaan. Faktor-faktor tersebut dapat dilihat pada tabel 2.4 berikut.

Tabel 2.4. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar HbA1c

1. Erythropoiesis Increased HbA1c: iron, vitamin B12 deficiency, decreased erythropoiesis. Decreased HbA1c: administration of erythropoietin, iron, vitamin B12, reticulocytosis, chronic liver disease
2. Altered Haemoglobin Genetic or chemical alterations in haemoglobin: haemoglobinopathies, HbF, methaemoglobin, may increase or decrease HbA1c.
3. Glycation Increased hbA1c: alcoholism, chronic renal failure, decreased intra-erythrocyte pH. Decreased HbA1c: aspirin, vitamin C, and E, certain haemoglobinopathies, increased intra-erythrocyte pH. Variable HbA1c: genetic determinants.
4. Erythrocyte destruction Increased HbA1c: increased erythrocyte life span: splenectomy Decreased HbA1c: decreased erythrocyte life span: haemoglobinopathies, splenomegaly, rheumatoid arthritis or drugs such as antiretrovirals, ribavirin and dapsone.
5. Assays Increased HbA1c: hyperbilirubinemia, carbamylated haemoglobin, alcoholism, large doses of aspirin, chronic opiate use Variable HbA1c: haemoglobinopathies Decreased HbA1c : hypertriglyceridaemia

Sumber : Stettler *et al.*, 2016

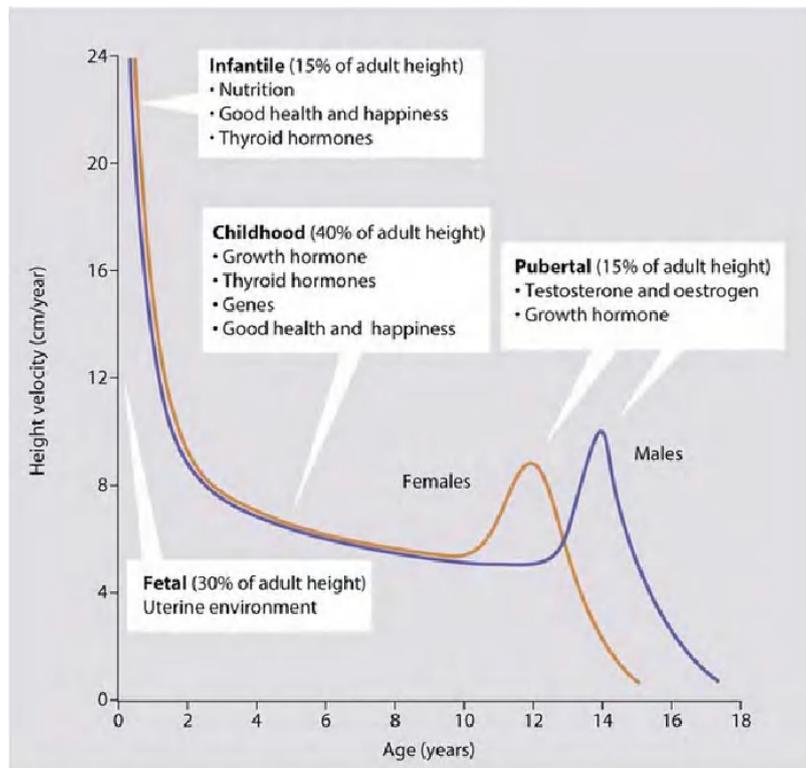
2.4. Status gizi dan pertumbuhan Anak

Status gizi atau antropometri merupakan pengukuran dimensi tubuh manusia dalam hal dimensi tulang, otot dan jaringan lemak. Antropometri digunakan untuk mengukur dan memperkirakan kesehatan individu, menentukan status nutrisi anak dan dapat digunakan untuk memantau tumbuh kembang anak dan memprediksi risiko penyakit seperti risiko penyakit jantung koroner pada individu obes. Pengukuran antropometri minimal pada anak umumnya meliputi pengukuran berat badan, panjang atau tinggi badan dan lingkar kepala (dari lahir sampai umur 3 tahun) (Syarif & Hendarto, 2011).

Pertumbuhan merupakan perubahan antropometri yang terjadi dalam jangka waktu tertentu, sedangkan perawakan (*size*) merupakan pengukuran antropometri pada suatu saat. Pertumbuhan anak merupakan proses interaksi berbagai hal, seperti faktor genetik, lingkungan terutama nutrisi, serta pengaruh faktor endokrin. Pertumbuhan pada anak terjadi terutama pada lempeng epifisis yang merupakan tempat terjadinya deposisi tulang sehingga terjadi penambahan tinggi badan. Beberapa hormon yang terlibat dalam proses pertumbuhan ini meliputi hormon pertumbuhan, hormon tiroid, hormon seks, insulin, dan hormon adrenal Selain itu terdapat beberapa faktor pertumbuhan, seperti IGF4 dan IGF-2 (Batubara *et al.*, 2010).

Seperti diketahui fase pertumbuhan anak dibagi atas 4 yaitu fase intra uterin, bayi, anak dan pubertas. Akselerasi pertumbuhan terjadi pada fase intrauterin, kemudian deselerasi cepat pada fase bayi, dan di masa anak deselerasi melambat dan kecepatan tumbuh relatif stabil (Batubara *et al.*, 2010). Di masa pubertas terjadi lagi pacu tumbuh dan kemudian perlambatan pertumbuhan yang diikuti terhentinya pertumbuhan di akhir masa remaja atau

dewasa muda (gambar 2.8).



Gambar 2.8. Kurva kecepatan tumbuh pada anak laki-laki (garis biru) dan perempuan (garis kuning) dan faktor yang berpengaruh.

Sumber: Kelly *et al.*, 2015

2.4.1 Regulasi pertumbuhan pranatal

Pertumbuhan janin di dalam uterus dipengaruhi oleh ukuran uterus, nutrisi, dan status metabolik ibu. Dengan ukuran uterus yang cukup besar, nutrisi ibu yang baik, serta keadaan metabolisme yang baik akan dihasilkan bayi yang besarnya optimal. Faktor lingkungan yang kurang baik, seperti nutrisi yang kurang akan menghasilkan bayi dengan berat badan lahir rendah (Batubara *et al.*, 2010).

Di samping itu beberapa hormon juga berperan dalam periode pertumbuhan pranatal, seperti insulin, IGFs, dan IGF-BP; sedangkan hormon

pertumbuhan dan hormon tiroid tidak terlalu berperan pada pertumbuhan intrauterin. Hal ini terbukti bahwa anak yang dilahirkan dengan defisiensi hormon pertumbuhan atau hipotiroid kongenital mempunyai berat badan lahir dan panjang badan yang normal. Sebaliknya kedua hormon ini sangat berperan pada pertumbuhan pasca natal (Batubara *et al.*, 2010).

2.4.2 Pertumbuhan paska natal

Pertumbuhan paska natal ditandai oleh 3 fase, yaitu fase bayi (*infant*), kanak-kanak (*childhood*), dan pubertas (*puberty*). Pertumbuhan paska natal pada fase bayi ditandai oleh pertumbuhan yang pesat, kemudian diikuti oleh penurunan kecepatan tumbuh secara progresif. Pada fase ini terjadi penambahan panjang anak berturut-turut sekitar 25 cm, 12 cm, dan 8 cm per tahun dalam 3 tahun pertama kehidupan. Fase ini diikuti oleh fase anak dengan pertumbuhan yang relatif stabil, yaitu 4-7 cm per tahun sampai awitan pubertas dengan disertai penambahan berat badan per tahun yang relatif stabil. Kemudian fase ini diikuti oleh fase pubertas dengan akselerasi pertumbuhan dan deselerasi pertumbuhan sampai terjadinya penutupan lempeng epifisis yang ditandai dengan berhentinya pertumbuhan (Batubara *et al.*, 2010).

Selama fase bayi terjadi proses kanalisasi untuk mencari potensi genetiknya. Pada fase ini sering terjadi *catch-down* atau *catch-up*, misalnya bayi besar yang dilahirkan dari orang tua yang kecil akan memotong kurva pertumbuhan menuju persentil yang lebih rendah sesuai dengan potensi genetiknya. *Catch-down* ini ditandai dengan paralelisme pertumbuhan linear, berat badan, dan lingkaran kepala. Jadi dengan *catch-down* ini tidak berarti terjadi gangguan pertumbuhan (Batubara *et al.*, 2010).

2.4.3 Peran hormon pada pertumbuhan

2.4.3.1 Hormon tiroid

Hormon tiroid berperan penting dalam maturasi tulang pada masa pranatal dan pasca natal serta proses mielinisasi sistem saraf pusat pada masa pranatal. Hormon tiroid mempunyai efek pada sekresi hormon pertumbuhan, mempengaruhi kondrosit secara langsung dengan meningkatkan sekresi IGF-I, serta memacu maturasi kondrosit. Defisiensi hormon tiroid akan menyebabkan retardasi pertumbuhan dan penghentian maturasi tulang. Kekurangan hormon tiroid pada masa anak akan menyebabkan perlambatan pertumbuhan dan retardasi maturasi tulang. Dengan pengobatan levotiroksin akan terjadi kejar tumbuh sehingga dapat mencapai tinggi badan normal (Batubara *et al.*, 2010).

2.4.3.2 Hormon steroid seks

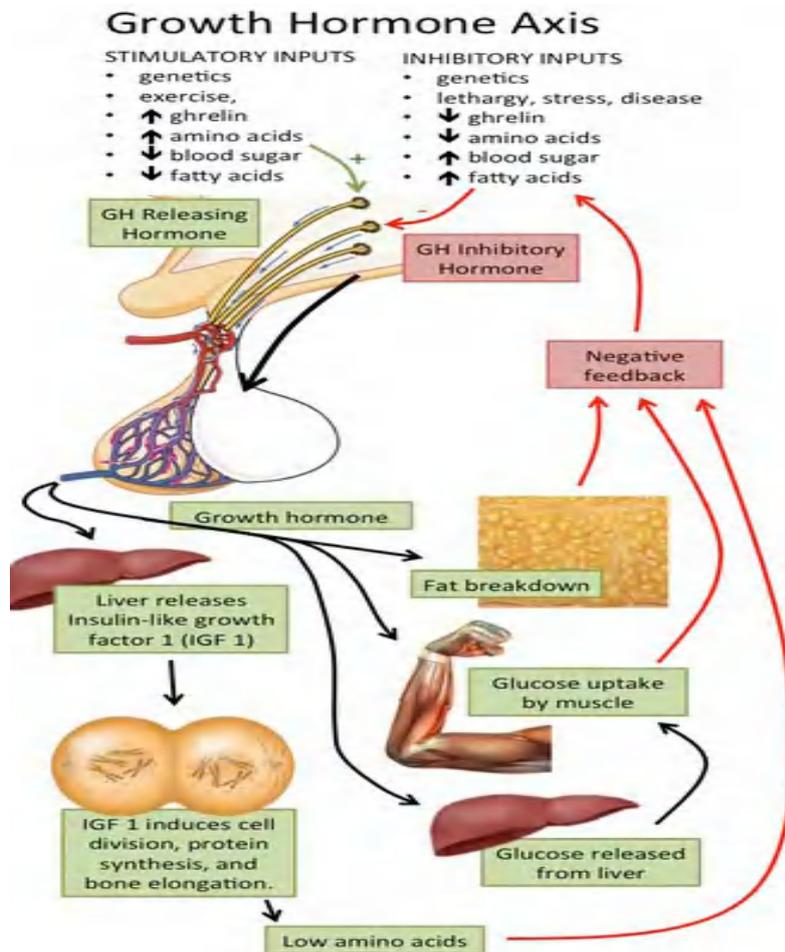
Hormon steroid seks berperan penting dalam proses diferensiasi seks, tetapi tidak berperan pada pertumbuhan prapubertas. Hal ini dapat dilihat dengan tidak terdapatnya gangguan pertumbuhan pada pasien dengan hipogonad, sebelum timbulnya pubertas. Konsentrasi hormon steroid seks ini tidak banyak berubah pada fase prapubertas. Testosteron pada laki-laki dihasilkan oleh sel Leydig. Terdapat 3 periode peningkatan hormon testosteron. Pada periode pubertas, testosteron ini akan berperan dalam proses pacu tumbuh serta menginduksi pertumbuhan seks sekunder. Ovarium menghasilkan estrogen dalam bentuk utama sebagai estradiol. Nilai estrogen ini sangat rendah sampai masa prepubertas. Pada periode pubertas nilai estrogen akan meningkat dan menginduksi tanda-tanda seks sekunder pada wanita, serta akan

menyebabkan terjadinya pacu tumbuh pada wanita. Pada saat timbulnya menstruasi kadar estrogen berfluktuasi secara siklik diikuti oleh peningkatan kadar progesteron (Batubara *et al.*, 2010).

2.4.3.3 Hormon pertumbuhan

Hormon pertumbuhan berperan dalam seluruh fase pertumbuhan baik pranatal maupun pasca natal. Anak yang mengalami defisiensi hormon pertumbuhan hanya akan mencapai tinggi akhir sekitar 130 cm. Pada periode pasca natal hormon pertumbuhan bekerja melalui sistem GH - IGFH - IGFBP-3. Hormon pertumbuhan ini akan meningkatkan produksi IGFH dan IGFBP-3 yang terutama dihasilkan oleh hepar dan kemudian akan menstimulasi produksi IGF-1 lokal dari kondrosit. Rosenfeld membuktikan bahwa hormon pertumbuhan ini juga mempunyai efek langsung pada lempeng pertumbuhan tanpa melalui IGF-L (Batubara *et al.*, 2010).

Hormon pertumbuhan ini dikeluarkan secara episodik dan hampir selalu terdapat dalam kadar yang sangat rendah. Setiap hari umumnya terdapat 8 sampai 9 kali peningkatan kadar hormon pertumbuhan selama 1-20 menit. Hormon pertumbuhan ini meningkat pada waktu olah raga dan pada waktu tidur. Pada periode pubertas, sekresi hormon pertumbuhan akan sangat meningkat secara bersamaan dengan peningkatan hormon steroid seks yang akan menyebabkan pacu tumbuh (Batubara *et al.*, 2010).



Gambar 2. 9. Axis hormon pertumbuhan (*Growth hormone*)

Sumber : Zhukouskaya *et al.*, 2014

Kerja hormon pertumbuhan pada tulang memerlukan perantara yang disebut sebagai somatomedin IGF-d. Banyak jaringan yang mampu menghasilkan IGF-1, namun penghasil IGF-1 terbesar adalah hepar (Zhukouskaya *et al.*, 2014).

Pada kondisi dengan asupan nutrisi kurang baik protein maupun kalori, dan peningkatan katabolisme protein, sehingga mengakibatkan restriksi protein tubuh dapat menekan pertumbuhan linier. Hal ini terjadi akibat penekanan aksis GH-IGF1, sehingga kadar IGF-1 rendah (gambar 2.9). Kadar IGF-1 secara klinis digunakan untuk mengetahui status GH yang diproduksi hipofisis, namun selain

itu juga dapat menggambarkan status nutrisi. Kadar IGF-1 menurun pada keadaan puasa atau kelaparan. Setelah seminggu kelaparan kadar IGF-1 setara dengan kadar IGF-1 pada kondisi hipopituitari, dengan kadar GH yang meningkat (Zhukouskaya *et al.*, 2014).

Pertumbuhan intra uterin dipengaruhi oleh hormon insulin, IGF-1, dan IGF-II. IGF-II lebih berperan di masa janin awal, sedangkan IGF-1 lebih berperan pada masa yang lebih penting bagi pertumbuhan janin, yaitu setelah organogenesis. Produksi IGF-1 pada janin dipengaruhi oleh nutrisi dan faktor endokrin. Pada bayi KMK (Kecil Masa Kehamilan) didapatkan kadar IGF-1 dan IGFBP-3 yang rendah. Anak yang sakit berat/kritis juga mengalami resistensi GH, dengan peningkatan kadar GH, dan kadar IGF-1 rendah. Pada proses inflamasi aksis GH juga tertekan. Penelitian pada anak dengan peradangan kronis kadar interleukin-6 dan tumor necrosis factor (TNF)- α berhubungan dengan menurunnya kadar IGF-I dan melambatnya pertumbuhan linear (Chiarelli, 2004).

2.4.3.4 Insulin

Insulin ternyata juga berpengaruh pada pertumbuhan paska natal. Hal ini dibuktikan bahwa pada anak dengan DM tipe-1 yang tidak terkontrol akan terjadi gangguan pertumbuhan. Pada keadaan ini terjadi penurunan kecepatan pertumbuhan disertai peningkatan kadar hormon pertumbuhan serta penurunan kadar *Insulin like-growth factors* (IGF-1). Hal ini menggambarkan suatu keadaan resistensi relatif terhadap hormon pertumbuhan. Pemberian insulin yang intensif akan memperbaiki kecepatan pertumbuhan dan meningkatkan kadar IGFH (Batubara *et al.*, 2010).

Gangguan pertumbuhan pada anak DM tipe-1 diakibatkan juga oleh

penurunan kadar IGF4 dan peningkatan kadar IGFBP-3 yang disebabkan oleh defisiensi insulin. Pada anak DM tipe-1 dengan kontrol metabolik sangat buruk dapat terjadi sindrom Mauriac dengan gejala obesitas, perawakan pendek, dan hepatomegali. Akan tetapi, saat ini keadaan tersebut jarang dijumpai (Tridjaya *et al.*,2015).

Pertumbuhan tulang longitudinal merupakan keadaan kompleks meliputi mekanisme regulasi yang sangat dipengaruhi oleh hormon pertumbuhan. Hormon pertumbuhan memiliki sekresi yang berubah-ubah tergantung usia, pada periode pre-pubertas akan disekresikan rendah, sekresi meningkat saat pubertas dan menurun pada usia lebih tua. Sebagian besar hormon pertumbuhan mempengaruhi pertumbuhan melalui aksi peptida, *Insulin like-growth factors* IGF-1 dan IGF-2 terutama disekresikan oleh hepar. *Insulin like-growth factors* (IGFs) dalam sirkulasi berikatan dengan *Insulin like-growth factors binding proteins* (IGFBPs), sebanyak 6 tipe yang telah teridentifikasi. *Insulin like-growth factors binding proteins-3* (IGFBP-3) merupakan IGFBP utama di sirkulasi dan hormon pertumbuhan – dependen. IGFBP-3 memiliki waktu paruh yang lama dan membawa IGFs menuju target jaringan membentuk kompleks ternary dengan *acid labile subunit* (ALS), yang berperan pada regulasi pertumbuhan tulang (Chiarelli, 2004). Sekresi insulin yang adekuat dan konsentrasi insulin yang normal diperlukan untuk mempertahankan kadar IGFs dan IGFBPs serum yang normal dan secara tidak langsung memicu pertumbuhan (Chiarelli, 2004).

2.4.4 Nutrisi dalam proses pertumbuhan

Pentingnya peran nutrisi dalam proses kecepatan tumbuh dan tinggi akhir dapat dijelaskan dengan adanya *secular trend* pasca perang dunia II di

Jepang. Tinggi anak laki-laki pada usia 17 tahun meningkat 6,6 cm dan anak perempuan meningkat 3,1 cm pada tahun 1967. Pada tahun 1988 peningkatan menjadi 9,7 cm pada anak laki-laki, dan 5,7 cm pada anak perempuan. Peningkatan ini diakibatkan oleh meningkatnya kecepatan tumbuh prapubertas. *Secular trend* ini disebabkan oleh meningkatnya keadaan sosioekonomi dan perubahan pola makanan (Batubara *et al.*, 2010).

2.4.5. Aplikasi kurva pertumbuhan

Tanner menggambarkan pertumbuhan sebagai gambaran keadaan masyarakat. Data antropometrik yang merefleksikan ukuran tubuh manusia juga merefleksikan keadaan lingkungan masyarakat ataupun keadaan sub-populasi, sehingga memungkinkan kita untuk membandingkannya dengan populasi lain ataupun negara lain (Batubara *et al.*, 2010).

Kurva pertumbuhan digunakan oleh ahli kesehatan anak secara universal di seluruh dunia dalam pemantauan pertumbuhan. Berat badan dan tinggi badan merupakan parameter antropometrik yang paling sering digunakan dalam menilai pertumbuhan anak sedangkan parameter yang lainnya digunakan untuk kepentingan yang berbeda (Batubara *et al.*, 2010).

Dalam bidang pediatrik, kurva yang menggambarkan pertambahan tinggi badan dan berat badan digunakan sebagai salah satu indikator kesehatan anak. Tinggi badan dianggap sebagai indikator kesehatan secara keseluruhan, sedangkan berat badan per umur merupakan indeks yang paling sering dipakai di seluruh dunia untuk menggambarkan indikasi kesehatan anak. Tinggi badan anak tersebut harus dibandingkan dengan populasinya untuk mengetahui apakah anak tersebut berbeda atau sama dengan distribusi tinggi populasinya. Di samping itu tinggi badan orangtua harus dilihat sebagai

pertimbangan untuk menilai faktor genetik dalam keluarganya (Batubara *et al.*, 2010).

Pertumbuhan pada anak biasanya akan mengikuti pola tertentu dan dapat diprediksi, di samping itu dibutuhkan kurva acuan yang bisa mewakili populasi untuk penilaian dan perbandingan. Kurva acuan ini dipakai sebagai alat yang sangat penting untuk menilai pertumbuhan (Batubara *et al.*, 2010).

Kurva pertumbuhan biasanya terdiri dari beberapa jenis kurva. Terdapat berbagai jenis kurva yang digunakan untuk monitor pertumbuhan, di antaranya yang cukup sering digunakan adalah: berat badan menurut umur, tinggi badan menurut umur, berat badan menurut tinggi, lingkaran kepala menurut umur, indeks massa tubuh, tinggi duduk, *sub-ischial leg length*, rasio tinggi duduk terhadap tinggi badan, tebal lipatan kulit, lingkaran pinggang, lingkaran lengan atas, lingkaran pinggul, rentang lengan (Batubara *et al.*, 2010).

Penilaian pertumbuhan meliputi sekali atau beberapa kali pengukuran antropometri. Hasil pengukuran ini kemudian diplot ke dalam kurva pertumbuhan yang sesuai dan dilakukan interpretasi hasil. Berikutnya harus dilakukan perencanaan dari hasil yang didapatkan. Berat badan dan tinggi badan merupakan indikator yang paling sering digunakan dalam praktek sehari-hari. Berat badan sebagai satu-satunya ukuran tanpa digabung dengan ukuran-ukuran lainnya hanya memberikan sedikit informasi dalam praktek klinis, Bila didapatkan berat badan seorang anak di atas nilai normal untuk usianya maka nilai ini sebaiknya dibandingkan dengan tinggi badannya dan nilai ini harus dibandingkan dengan populasi acuannya. Berat badan bila dibandingkan terhadap tinggi badan dapat diekspresikan dalam berbagai cara, yang paling sederhana adalah dibandingkan dengan tinggi badan dan diplot

ke dalam kurva pertumbuhan (Batubara *et al.*, 2010).

Kurva lingkaran lengan Atas (LLA) digunakan sebagai salah satu alternatif dalam pengukuran status nutrisi pada anak. Komite ahli dari WHO menganjurkan penggunaan kurva ini untuk anak usia 5 tahun. Pengukuran LLA ini dilakukan pada pertengahan lengan atas dengan posisi lengan ekstensi dan dalam keadaan relaks (Batubara *et al.*, 2010).

2.5 Status gizi dan pertumbuhan dan pada anak Diabetes tipe 1

Anak dengan diabetes berisiko terganggu status gizi dan proses pertumbuhannya. Gangguan pertumbuhan ini dapat terjadi akibat proses penyakit maupun komplikasinya. Kontrol metabolik yang buruk dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan dan status gizi (berat dan tinggi badan tidak naik secara adekuat), hepatomegali, nyeri perut, peningkatan transaminase hepar dan perkembangan pubertas yang terlambat (sindrom Mauriac). Monitor pertumbuhan pada anak dengan diabetes harus dilakukan selama perawatan. Monitor ini dilakukan dengan menggunakan kurva pertumbuhan. Anak dengan DM tipe-1 yang sudah mendapatkan tatalaksana adekuat akan mencapai tinggi badan akhir yang optimal sesuai dengan populasi umum. Terapi *growth hormone* tidak diindikasikan pada anak dengan gangguan pertumbuhan apabila tidak ditemukan bukti defisiensi hormon pertumbuhan (Tridjaya *et al.*, 2015).

Anak diabetes dengan terapi insulin yang adekuat serta perbaikan kontrol metabolik, akan mengalami penambahan berat badan. Penambahan berat badan yang terlalu banyak menunjukkan kelebihan diet di atas kebutuhannya serta kemungkinan dosis insulin yang berlebih. Penambahan berat badan yang banyak juga sering terjadi pada saat dan setelah pubertas. Obesitas menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskular, karena itu monitor serta pengaturan penambahan berat

badan menjadi salah satu faktor penting tatalaksana diabetes pada anak. Penambahan berat badan ini juga berkaitan dengan risiko hiperandrogenisme dan PCOS (*polycystic ovary syndrome*) pada wanita dengan DM tipe-1. Beberapa penyakit dapat berpengaruh pada pertumbuhan anak dengan diabetes. Gangguan tiroid (hipo-atau hipertiroid) dan penyakit Addison dapat dipikirkan sebagai penyakit yang terjadi bersamaan dengan DM tipe-1. Skrining untuk gangguan penyakit tersebut harus rutin dilakukan. Pemeriksaan fungsi tiroid dan antibodi tiroid dianjurkan dilakukan pada saat diagnosis awal diabetes. Selanjutnya tiap 2 tahun sekali skrining fungsi tiroid ini dilakukan (Tridjaya *et al.*, 2015).

2.5.1 Penurunan berat badan pada DM tipe 1

Defisiensi insulin pada DM tipe-1 akan mengurangi ambilan glukosa oleh otot, jaringan lunak, jaringan splanikus dan akan terjadi peningkatan glikogenolisis dan glukoneogenesis. Kadar gula darah akan meningkat dan mengakibatkan peningkatan osmolalitas cairan ekstra selular. Peningkatan osmolalitas yang melebihi ambang batas ginjal akan menyebabkan glukosa dikeluarkan melalui urin. Glukosa yang ada akan menarik air dan elektrolit lain sehingga pasien mengeluh sering kencing atau poliuria. Dengan demikian tubuh akan selalu dalam keadaan haus dan mengakibatkan banyak minum (polidipsia). Polifagia disebabkan glukosa di dalam darah tidak dapat dipakai pada jaringan-jaringan perifer sehingga tubuh akan kekurangan glukosa (proses kelaparan) yang menyebabkan pasien banyak makan. Selain itu defisiensi insulin pada pasien DM tipe-1 juga mengakibatkan berkurangnya ambilan asam amino dan sintesis protein, sehingga pemenuhan nitrogen otot kurang. Katabolisme protein

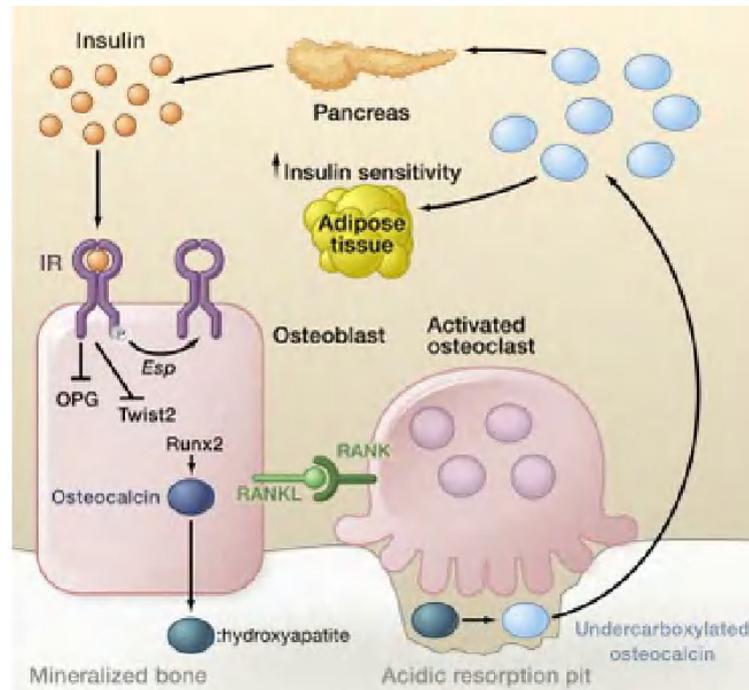
juga meningkat, sehingga secara klinis massa otot di jaringan perifer berkurang mengakibatkan penurunan berat badan (Batubara *et al.*, 2010).

2.5.2. Bone turnover pada diabetes tipe 1

Tulang adalah jaringan aktif yang secara metabolik mengalami *remodeling* secara kontinyu oleh dua proses, yaitu pembentukan (formasi) dan penyerapan (resorpsi) tulang. Proses ini bergantung pada aktivitas osteoklas dan osteoblas. Osteoblas merupakan jenis sel mesenkimal yang bertanggungjawab untuk pembentukan dan perkembangan tulang. Sedangkan osteoklas adalah sel-sel penghilang tulang yang melarutkan dan mengikis tulang selama tahap-tahap dari proses resorpsi *remodeling* tulang (Brandao *et al.*, 2007).

Dalam kondisi normal, resorpsi dan formasi berkaitan erat satu sama lain, sehingga jumlah tulang yang dihancurkan sama dengan yang dibentuk. *Remodeling* diatur melalui berbagai aksi hormon sistemik (misalnya paratiroid, vitamin D, dan hormon steroid lainnya) dan mediator lokal (misalnya sitokin, faktor pertumbuhan) insulin, *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *parathyroid hormone* (PTH), hormon tiroid, vitamin D, dan sitokin inflamasi seperti interleukin-1 and 6 (IL-1,6), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), and *transforming growth factor- β 1* (TGF- β 1) (Seibel, 2005). Pada saat fungsi osteoblas dan atau osteoklas terganggu, resorpsi tulang terganggu, menyebabkan *remodeling* tulang tidak efisien untuk memperbaiki material lama. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa metabolisme tulang pada DM tipe 1 ditandai *turnover* tulang yang rendah dan terjadi penurunan pembentukan tulang. Pada DM tipe 1 gangguan osteoblas meliputi : (1) penurunan osteoblastogenesis; (2) diferensiasi osteoblas rendah; (3) aktivitas osteoblas rendah (kadar osteocalcin rendah dan penurunan jumlah mineral yang berlawanan), (4) jumlah osteoblas yang rendah, (5) peningkatan

kerusakan osteoblas (Fulzele *et al.*, 2010; McCabe *et al.*, 2011). Berikut proses *turnover* pada tulang (gambar 2.10).



Gambar 2.10. Turnover Tulang dan regulasi energi pada axis insulin-osteocalcin.

Aktivitas insulin pada *remodeling* tulang (peningkatan formasi tulang oleh osteoblas dan resorpsi tulang oleh osteoklas). Terjadi pelepasan *uncarboxylated* osteocalcin dari matriks tulang masuk ke sirkulasi. Peningkatan sekresi insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan lemak. *Tyrosine phosphatase* OST-PTP, yang dikode oleh *Esp* gene, berikatan dengan insulin receptor (IR) dan menekan aktivitas ini melalui defosforilasi. Faktor transkripsi Twist2 merupakan suppresor penting pada diferensiasi osteoblas. Osteoprotegerin (OPG) merupakan *osteoblast-specific inhibitor* RANKL, bekerja sebagai reseptor yang memblok resorpsi tulang. Hydroxyapatite merupakan komponen mineral tulang.

Sumber: Fulzele *et al.*, 2010

2.6 Gangguan status gizi dan pertumbuhan pada diabetes melitus tipe 1

Penelitian Parthasarathy *et al.*, 2016 didapatkan anak dengan diabetes tipe 1 memiliki *height velocity* lebih rendah dibandingkan anak sehat, salah satu faktor risiko terjadinya gagal tumbuh adalah semakin muda usia saat terdiagnosis. Penelitian ini mencakup 160 anak DM tipe 1 usia 4-16 tahun. Sebanyak 35% anak memiliki *height velocity* rendah. Lamanya menderita penyakit dan kadar HbA1C mempengaruhi *height velocity*. Anak yang

terdiagnosis sebelum usia 5 tahun memiliki *height velocity* terendah. Pada anak yang mencapai tinggi badan akhir, sebanyak 53% tetap berada di bawah target tinggi badan akhir (Parthasarathy *et al.*, 2016).

Penelitian retrospektif tentang pengaruh DM tipe 1 terhadap pertumbuhan oleh Korcan *et al.*, 2010 pada pasien 248 orang DM tipe 1 yang telah terdiagnosis lebih dari 1 tahun, diukur tinggi badan dan BMI, dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok I yaitu pasien dengan *standar deviation score* (SDS) tinggi dan kelompok II dengan tinggi badan SDS menurun). Kedua kelompok dibandingkan secara klinis dan laboratorium. Rerata tinggi badan pasien tidak berubah secara signifikan selama periode *follow-up*. BMI SDS menunjukkan perubahan selama perjalanan penyakit, kecuali peningkatan signifikan pada akhir tahun pertama dibandingkan awal terdiagnosis. Tinggi badan pasien pada kelompok I lebih tinggi dibandingkan kelompok II pada tahun ke-2 terdiagnosis hingga tahun ke-5. Perbandingan pasien dengan KAD pada onset menunjukkan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok I pada 4 tahun setelah terdiagnosis ($p=0.003$). Selanjutnya, rerata HbA1C menunjukkan hubungan negatif dengan tinggi badan SDS pada 3 tahun setelah terdiagnosis ($r=0.3$, $p=0.003$). Pada penelitian ini tinggi badan SDS rerata tidak berubah selama 5 tahun (Demir *et al.*, 2010)

Diliberti *et al.*, 2002 melaporkan dalam meta-analisis menyimpulkan bahwa anak dengan diabetes tinggi badan lebih tinggi pada saat terdiagnosis, menyebutkan penemuan ini lebih tinggi dibandingkan tinggi badan orang tua. Larsson *et al.*, menyatakan bahwa faktor risiko HLA terhadap diabetes berhubungan dengan peningkatan SDS panjang badan lahir pada anak yang selanjutnya menjadi diabetes. Tetapi penemuan ini tidak dapat menjelaskan

peningkatan pertumbuhan tinggi badan paska-natal pada anak-anak tersebut (Larsson *et al.*, 2008).

Penelitian Boggetti *et al.*, 1998 mendapatkan tinggi badan SDS menurun secara signifikan pada 3 tahun awal terdiagnosis DM tipe 1 pada anak dan remaja (Boggetti *et al.*, 1998). Donaghue *et al.*, menemukan kehilangan tinggi badan SDS selama 5 tahun terdiagnosis DM tipe 1 (Donaghue *et al.*, 2003).

Studi di Iran tahun 2015 meneliti kontrol metabolik terhadap pertumbuhan anak DM tipe 1. Studi ini meneliti 83 anak usia 7.6 ± 2 tahun, dilakukan pemeriksaan berat badan, tinggi badan dan HbA1C setiap 3 bulan dalam waktu 1 tahun. Pertumbuhan diteliti pada penderita yang dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan kadar HbA1c yaitu kelompok kontrol metabolik baik, intermediet dan buruk. Pada onset awal penyakit didapatkan 44,6% mengalami KAD, rerata HbA1C 8.89%. Rerata SDS berat badan saat diagnosis -0.18 dan pada akhir studi 0.45 ($P < 0.001$). Rerata tinggi badan SDS saat diagnosis -0.04 dan pada akhir studi -0.07 ($P = 0.64$). Perbedaan signifikan berat badan SDS hanya terlihat pada pasien dengan kontrol metabolik baik dan yang buruk. Kontrol metabolik yang buruk dapat menurunkan pertumbuhan tinggi badan dan sedikit mempengaruhi berat badan (Assar *et al.*, 2015).

Studi kohort di Meksiko 2016 oleh Cruz *et al.*, yang meneliti pertumbuhan dan gagal tumbuh pada DM tipe 1 pada 98 anak usia < 16 tahun, hingga tahun ke-4 pengamatan di dapatkan 46 pasien yang diamati. Hasil studi mendapatkan 50% mengalami gagal tumbuh. Hasil analisis multivariat faktor yang berhubungan dengan gagal tumbuh adalah kadar HbA1c pada tahun pertama terdiagnosis (Cruz *et al.*, 2016).

Beberapa studi di atas mendapatkan adanya pengaruh pertumbuhan (tinggi badan maupun BMI) oleh karena kontrol metabolik yang buruk pada DM tipe 1, studi lain oleh Thon *et al.*, mendapatkan tinggi badan saat terdiagnosis pada kelompok DM tipe 1 sebanyak 89 anak dengan lama sakit lebih 3 tahun dan usia rerata $8,9 \pm 2,2$ tahun tidak berbeda dengan kelompok kontrol anak sehat (Thon *et al.*, 1992).