

DIABETES MELLITUS TIPE I

Tugas Mata Kuliah Biokimia Kedokteran



Oleh :

Heriyannis Homenta,dr

NIM : 116070100111020

Dosen:

Prof.drh.Aulani'am,DESS

**PROGRAM PASCA SARJANA ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2012**

DIABETES MELLITUS TIPE I

Definisi

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang dapat disebabkan berbagai macam etiologi, disertai dengan adanya hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi insulin atau gangguan kerja dari insulin, atau keduanya. Sedangkan Diabetes Mellitus tipe 1 lebih diakibatkan oleh karena berkurangnya sekresi insulin akibat kerusakan sel β -pankreas yang didasari proses autoimun.

Istilah diabetes mellitus berasal dari bahasa Yunani yaitu diabetes yang berarti "sypon" menunjukkan pembentukan urine yang berlebihan, dan mellitus berasal dari kata "meli" yang berarti madu.

Etiologi

Etiologi DM tipe 1 diakibatkan oleh kerusakan sel beta pankreas karena paparan agen infeksi atau lingkungan, yaitu racun, virus (rubella kongenital, mumps, coxsackievirus dan cytomegalovirus) dan makanan (gula, kopi, kedelai, gandum dan susu sapi).

Beberapa teori ilmiah yang menjelaskan penyebab diabetes mellitus tipe 1 sebagai berikut:

1. Hipotesis sinar matahari

Teori yang paling terakhir adalah "hipotesis sinar matahari," yang menyatakan bahwa waktu yang lama dihabiskan dalam ruangan, dimana akan mengurangi paparan sinar

matahari kepada anak-anak, yang akan mengakibatkan berkurangnya kadar vitamin D. Bukti menyebutkan bahwa vitamin D memainkan peran integral dalam sensitivitas dan sekresi insulin (Penckofer, Kouba, Wallis, & Emanuele, 2008). Berkurangnya kadar vitamin D, dan jarang terpapar dengan sinar matahari, dimana masing-masing telah dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes mellitus tipe 1.

2. Hipotesis higiene "Hipotesis kebersihan"

Teori ini menyatakan bahwa kurangnya paparan dengan prevalensi patogen, dimana kita menjaga anak-anak kita terlalu bersih, dapat menyebabkan hipersensitivitas autoimun, yaitu kehancuran sel beta yang memproduksi insulin di dalam tubuh oleh leukosit. Dalam penelitian lain, peneliti telah menemukan bahwa lebih banyak eksposur untuk mikroba dan virus kepada anak-anak, semakin kecil kemungkinan mereka menderita penyakit reaksi hipersensitif seperti alergi. Penelitian yang berkelanjutan menunjukkan bahwa "pelatihan" dari sistem kekebalan tubuh mungkin berlaku untuk pencegahan tipe 1 diabetes (Curry, 2009). Kukrija dan Maclaren menunjukkan bahwa pencegahan diabetes tipe 1 mungkin yang akan datang melalui penggunaan imunostimulasi, yakni memaparkan anak-anak kepada bakteri dan virus yang ada di dunia, tetapi yang tidak menyebabkan efek samping immunosupresi.

3. Hipotesis Susu Sapi

Teori ini menjelaskan bahwa eksposur terhadap susu sapi dalam susu formula pada 6 bulan pertama pada bayi dapat menyebabkan kekacauan pada sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan risiko untuk mengembangkan diabetes mellitus tipe 1 di kemudian hari. Dimana protein susu sapi hampir identik dengan protein pada permukaan sel beta pankreas yang memproduksi insulin, sehingga mereka yang rentan dan peka terhadap susu sapi maka

akan direspon oleh leukosit, dan selanjutnya akan menyerang sel sendiri yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas sehingga terjadi diabetes mellitus tipe 1. Peningkatan pemberian ASI di 1980 tidak menyebabkan penurunan terjadinya diabetes tipe 1, tetapi terjadi peningkatan dua kali lipat diabetes mellitus tipe 1. Namun, kejadian diabetes tipe 1 lebih rendah pada bayi yang diberi ASI selama 3 bulan (Ekoe, Zimmet, & Williams, 2001).

4. Hipotesis POP

Hipotesis ini menjelaskan bahwa eksposur terhadap polutan organik yang persisten (POP) meningkatkan risiko kedua jenis diabetes. Publikasi jurnal oleh Institut Nasional Ilmu Kesehatan Lingkungan menunjukkan peningkatan yang signifikan secara statistik dalam tingkat rawat inap untuk diabetes dari populasi yang berada di tempat Kode ZIP yang mengandung limbah beracun (Kouznetsova, Huang, Ma, Lessner, & Carpenter, 2007).

5. Hipotesis Akselerator

Sebuah teori yang menunjukkan bahwa tipe 1 diabetes merupakan bagian sederhana dari kontinum yang sama dari tipe 2, tetapi muncul lebih dulu. Hipotesis akselerator menyatakan bahwa peningkatan berat dan tinggi anak-anak pada abad terakhir ini telah "dipercepat", sehingga kecenderungan mereka untuk mengembangkan tipe 1 dengan menyebabkan sel beta di pankreas di bawah tekanan untuk produksi insulin. Beberapa kelompok mendukung teori ini, tetapi hipotesis ini belum merata diterima oleh profesional diabetes (O'Connell, Donath, & Cameron, 2007).

Patogenesis

DM tipe 1 adalah penyakit autoimun kronis yang berhubungan dengan kehancuran selektif sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Timbulnya penyakit klinis merupakan tahap akhir dari kerusakan sel beta yang mengarah ke tipe 1 DM. Berbagai lokus gen telah dipelajari untuk menentukan hubungan mereka dengan DM tipe 1. Pada awalnya diduga bahwa antigen B8 dan B15 HLA kelas I sebagai penyebab diabetes karena meningkat pada frekuensi di penderita diabetes dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, baru-baru fokus telah bergeser ke lokus HLA-DR kelas II dan ditemukan bahwa DR3 dan DR4 lebih menonjol daripada HLA-B pada DM tipe 1. Akhirnya lokus alel HLA DQ telah terlibat dalam kerentanan penyakit, melalui analisis Pembatasan fragmen panjang polimorfisme (RFLP) dan disekuensi langsung, dengan menggunakan polymerase chain reaction (PCR) untuk memperkuat urutan DNA spesifik, telah meningkatkan pemahaman kami tentang kompleks HLA dan keterlibatan alel HLA dalam kerentanan penyakit. Bukti diajukan menunjukkan bahwa kemampuan untuk memberikan kerentanan atau resistensi terhadap DM tipe 1 berada dalam residu asam amino tunggal dari rantai b-HLA-DQ. Penggunaan lokus spesifik oligonukleotida untuk menyelidiki derivat dari rantai b-HLA urutan DQ telah membantu untuk memperjelas hubungan antara sub tipe DR4 dan jenis DM tipe 1 terkait DQ alel. Ditemukan bahwa hanya mereka positif DR4 haplotipe yang membawa alel DQW8 pada lokus HLA DQ yang terkait dengan DM tipe 1. Perbandingan urutan rantai-b-DQ dari DM tipe 1 dan kontrol menunjukkan bahwa haplotype yang positif dengan penyakit ini berbeda dengan yang secara negatif berhubungan dengan asam amino dari posisi 57 dalam domain pertama rantai b-HLA-DQ. Pada haplotype yang positif memiliki alanin, valin atau serin pada posisi 57, sedangkan haplotype negatif memiliki asam aspartat ditemukan pada posisi 57, tapi

beberapa pengamatan tidak mendukung hipotesis "posisi 57". Yang terpenting adalah ditemukan DQW4 dan DQW9 spesifik yang memiliki asam aspartat pada posisi 57, di Jepang pasien DM tipe 1 sangat berhubungan dengan DQW4 dan DQW9, ini menunjukkan bahwa mekanisme lain harus terlibat untuk menjelaskan kerentanan terhadap DM tipe 1 di beberapa kelompok. Hubungan yang diamati antara DM tipe 1 dan HLA telah ditafsirkan sebagai konsekuensi dari keterlibatan fungsional molekul HLA kelas II pada DM tipe 1. Keterlibatan rantai b-DQ itu sendiri atau sebuah heterodimer DQ a/b dapat menunjukkan bahwa fungsi presentasi antigen molekul kelas II adalah relevan untuk kerentanan DM tipe 1.

Setelah pendekatan "seleksi epitop" untuk menjelaskan fenomena autoimun Nepons telah menyarankan model dimana alel HLA kelas II mempengaruhi kerentanan IDDM sebagai berikut: a). susunan dimer kelas II yang dikode oleh beberapa kompleks HLA setiap individu, bervariasi afinitasnya untuk peptida tertentu yang dapat menimbulkan autoimun ke sel beta; b). hanya dimer kelas II tertentu, produk dari gen rentan yang benar-benar mempromosikan autoimunitas untuk sel beta setelah mengikat peptida, c). individu rentan jika produk dari gen kerentanan mengikat peptida lebih kuat dari produk-produk gen tidak rentan yang ada dalam individu tersebut. Dengan demikian, dalam model ini produk-produk dari alel HLA tertentu yang berkaitan dengan DM tipe 1 karena mereka mengikat dan menyajikan peptida khusus untuk merangsang respon imun terhadap sel beta pankreas.

Antigen yang terlibat dalam tipe 1 DM meliputi antigen 64kD, asam glutamat dekarboksilase (GAD) dan antigen sitoplasma sel islet. Antibodi sel islet (ICA) mengikat komponen sitoplasma sel islet pada bagian pankreas manusia dan endapan antibodi 64kDa merupakan protein 64kDa dari ekstrak sel islet. Sedangkan antibodi 64kDa yang ditampilkan untuk menjadi sel beta tertentu di dalam islet, beberapa sera ICA positif telah dijelaskan untuk

bereaksi dengan semua sel islet. Antigen target dari Antibodi 64kDa diidentifikasi sebagai GAD enzim. Sel Islet tertentu pada baris sel beta memproduksi antibodi IgG yang terikat ke antigen sitoplasma sel islet yang ditemukan. Anehnya semua monoklonal antibodi yang diproduksi oleh baris, dikenali GAD target autoantigen. Dengan demikian, GAD mungkin target antigen utama pada DM tipe 1, makanya antibodi untuk GAD dijadikan penanda sensitif untuk perkembangan diabetes, walaupun antibodi GAD ada dalam individu yang rentan secara genetik tetapi yang tidak mungkin untuk mengembangkan disease. Antibodi juga bereaksi dengan insulin dapat juga dideteksi dalam klinis pada periode prediabetik yang laten, tetapi autoantibodi insulin memiliki sensitivitas lebih rendah sebagai penanda untuk perkembangan diabetes dibandingkan antibodi GAD atau ICA. Kontribusi dari autoantigen disebutkan di atas untuk induksi dan atau kelangsungan penyakit masih harus diklarifikasi. Jelas, bahwa identifikasi dari autoantigen dalam DM tipe 1 adalah penting baik untuk tujuan diagnostik dan untuk potensi intervensi terapi imun dalam proses penyakit.

Berikut ini dijelaskan mekanisme penurunan pengaturan yang telah dianalisis dalam model hewan DM tipe 1, melalui tiga model hewan untuk tipe DM 1, yaitu tikus BB, tikus NOD dan tikus MLD STZ dengan diabetes yang diinduksi, telah meningkatkan kemampuan kita untuk memahami proses yang menyebabkan kerusakan sel beta. Namun, karena semua kesimpulan yang diambil dari model hewan didasarkan pada asumsi analogi dengan penyakit manusia, maka analogi perlu divalidasi lebih teliti. Aktivasi antigen islet kepada sel T CD4+ spesifik menunjukkan prasyarat mutlak bagi perkembangan diabetes di semua model hewan DM tipe 1. Sel T CD4+ spesifik untuk islet yang berasal dari tikus NOD diabetes, saat disuntikkan ke tikus prediabetes atau nondiabetes, menginduksi insulinitis dan diabetes. Dilaporkan juga bahwa sel T CD4+ cukup untuk menimbulkan insulinitis sedangkan sel T

CD8+ berkontribusi pada kerusakan yang lebih parah. Temuan ini bersama dengan bukti bahwa insulinitis di pencangkokan kronis dibandingkan penyakit pada host dapat terjadi dengan tidak adanya sel T CD8+ menunjukkan bahwa sel T CD4+ mungkin hanya sel imunokompeten yang diperlukan dalam proses penyakit. Namun, tampaknya hanya satu subset sel T CD4+ yang bertanggung jawab untuk induksi penyakit. Penurunan regulasi respon autoimun diabetogenik oleh sel limpa berasal dari hewan yang dirawat dengan adjuvan juga dapat dijelaskan oleh subset sel T CD4+ saling mempengaruhi. Hasil awal oleh kelompok Lafferty (akan diterbitkan) menunjukkan bahwa perlakuan awal dengan adjuvan tidak menghalangi respon autoimun, melainkan dapat menyimpang respon dari profil sitokin Th-1 ke Th-2. Bahkan, tingkat tinggi sitokin tipe Th-1 yaitu IL-2 dan interferon gamma ditemukan berkorelasi atau dan untuk meningkatkan induksi diabetes autoimun model eksperimental. Sel Th-1 menghasilkan produk yaitu IFN-gamma yang akan mengaktifkan makrofag. Pada penelitian dengan model hewan DM tipe 1 menggunakan mikroskopis elektron untuk mengamati pankreas menunjukkan bahwa makrofag adalah sel pertama yang menyerang islets.

Dalam penelitian *in vitro* dan studi pada perfusi pankreas menunjukkan bahwa Interleukin 1 (IL-1) dan tumor necrosis factor (TNF- α), dua sitokin terutama diproduksi oleh makrofag, menyebabkan perubahan struktural sel beta pankreas dan menekan kapasitas sel beta pankreas untuk melepaskan insulin. Namun, tampaknya bahwa IL-1 dan TNF tidak berkontribusi dengan aktivitas sitotoksik makrofag. Interferon gamma merupakan aktivator kuat untuk makrofag dalam mensintesis nitrat oksida. Pada saat ini, ada bukti yang menunjukkan bahwa aktivitas sintesis Nitrat oksida terlibat dalam perkembangan diabetes DM tipe 1, dimana data ini menunjukkan untuk pertama kalinya, bahwa nitrat oksida dapat

menjadi faktor patogen dalam autoimunitas dan disarankan kemungkinan adanya kelas baru pada agen immunofarmakologi, dimana mampu memodulasi sekresi nitrat oksida untuk dapat diuji dalam pencegahan perkembangan DM tipe 1.

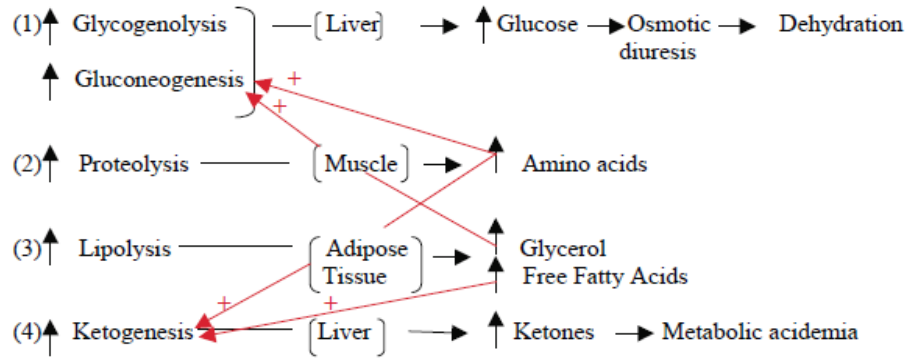
Meskipun bukti yang kuat untuk hubungan dengan faktor genetik, tingkat kesesuaian untuk DM tipe 1 adalah mengherankan rendah pada anak kembar identik. Kesesuaiannya kurang dari 100% pada kembar identik untuk DM tipe I telah memberikan kontribusi ke sebuah penelusuran faktor lingkungan yang terkait dengan penyakit. Satu-satunya yang jelas bahwa faktor lingkungan meningkatkan risiko untuk perkembangan diabetes tipe 1 adalah infeksi rubella congenital, dimana sampai 20% dari anak-anak tersebut di kemudian hari mengembangkan diabetes. Pengamatan ini menunjukkan bahwa selain temuan bahwa urutan asam amino dari rantai DQ-b juga ditemukan di protein envelope virus rubella yang akan mendukung mimikri antigen virus sebagai faktor etiologi dalam DM tipe I. Peran faktor lingkungan juga disarankan oleh analisis respon imun terhadap protein susu sapi, dimana hampir semua pasien DM tipe 1 memiliki antibodi ke peptida serum albumin sapi dan menunjukkan respon sel T untuk peptida serum albumin sapi yang sama dengan protein yang ada di permukaan sel beta di pankreas, dibandingkan dengan hanya sekitar 2% dari kontrol.

Pada saat terjadi kekurangan insulin akibat kerusakan dari sel beta di pankreas, maka hiperglikemia berkembang sebagai hasil dari tiga proses: (1) peningkatan glukoneogenesis (pembuatan glukosa dari asam amino dan gliserol), (2) glikogenolisis dipercepat (pemecahan glukosa disimpan) dan (3) pemanfaatan glukosa oleh perifer jaringan.

Figure 2.

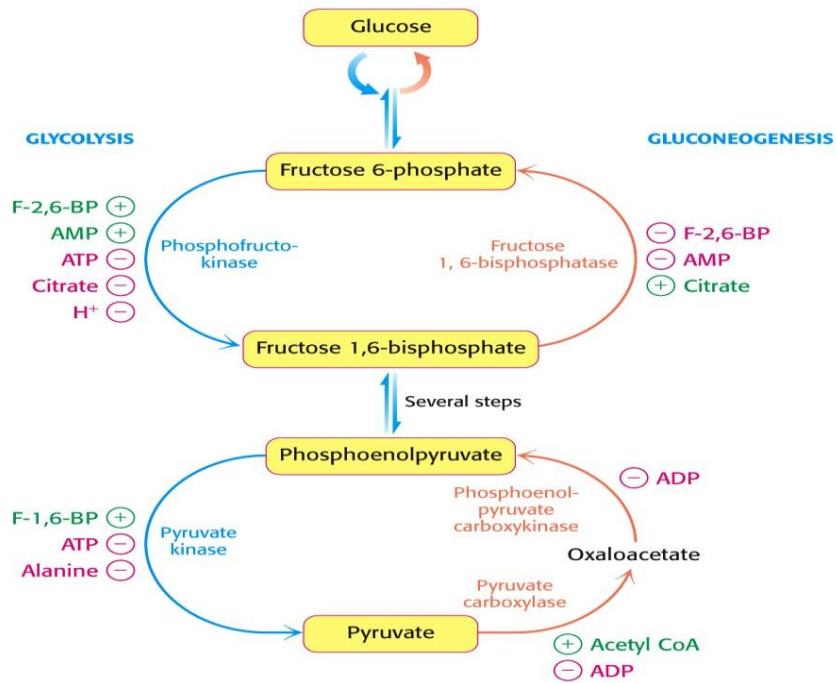
Biochemical Consequences of Insulin Deficiency

Note that the metabolic consequences result from the overproduction of substrates (red arrows) due to the absence of Insulin's control, not by a lack of energy getting to the tissues.

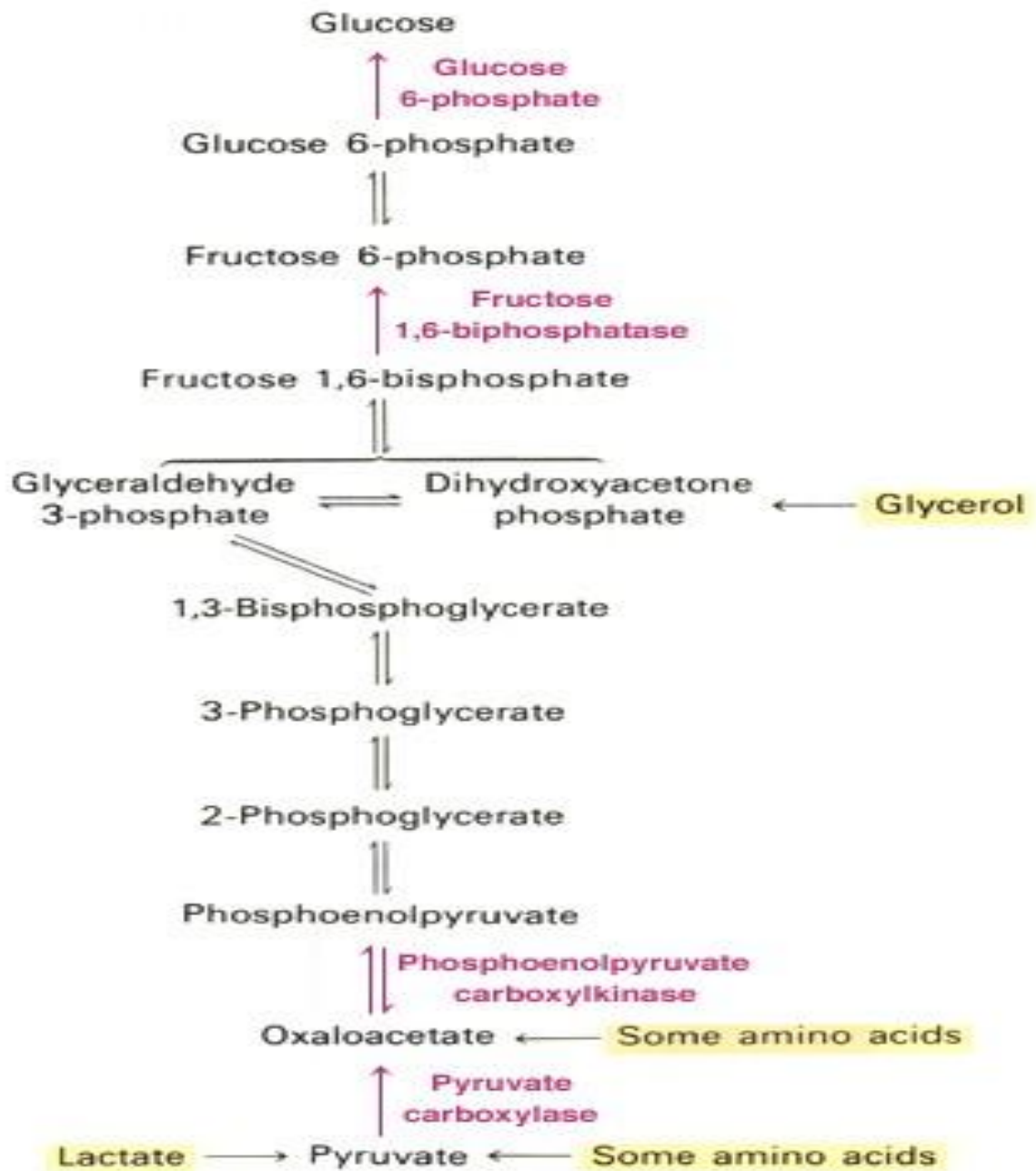


Source: Sonksen and Sonksen (2000).

Glycolysis vs Gluconeogenesis



Gluconeogenesis



Gejala Klinis

- Polidipsi, poliuria, polifagia, berat badan turun
- Hiperqlikemia (≥ 200 mg/dl), ketonemia, glukosuria

Anak dengan DM tipe 1 cepat sekali menjurus ke dalam ketoasidosis diabetik yang disertai atau tanpa koma dengan prognosis yang kurang baik bila tidak diterapi dengan baik. Oleh karena itu, pada dugaan DM tipe 1, penderita harus segera dirawat inap.

Diagnosis

- Anamnesis
- Gejala klinis
- Laboratorium :
 - Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl dan 2 jam setelah makan ≥ 200 mg/dl.
 - Ketonemia, ketonuria.
 - Glukosuria
 - Bila hasil meragukan atau asimtomatis, perlu dilakukan uji toleransi glukosa oral (oral glucosa tolerance test).
 - Kadar C-peptide.
 - Marker imunologis : ICA (Islet Cell auto-antibody), IAA (Insulin auto-antibody), Anti GAD (Glutamic decarboxylase auto-antibody).

Penatalaksanaan

- Pada dugaan DM tipe-1 penderita harus segera rawat inap.
- Insulin

Dosis total insulin adalah 0,5 - 1 UI/kg BB/hari.

Selama pemberian perlu dilakukan pemantauan glukosa darah atau reduksi air kemih. Gejala hipoglikemia dapat timbul karena kebutuhan insulin menurun selama fase "honeymoon". Pada keadaan ini, dosis insulin harus diturunkan bahkan sampai kurang dari 0,5 UI/kg BB/hari, tetapi sebaiknya tidak dihentikan sama sekali.

Jenis insulin	Awitan	Puncak kerja	Lama kerja
<u>Meal Time Insulin</u>			
Insulin Lispro (Rapid acting)	5-15 menit	1 jam	4 jam
Regular (Short acting)	30-60 menit	2-4 jam	5-8 jam
<u>Background Insulin</u>			
NPH dan Lente (Intermediate acting)	1-2 jam	4-12 jam	8-24 jam
Ultra Lente (Long acting)	2 jam	6-20 jam	18-36 jam
Insulin Glargine (Peakless Long acting)	2-4 jam	4 jam	24-30 jam

➤ Diet

- o Jumlah kebutuhan kalori untuk anak usia 1 tahun sampai dengan usia

pubertas dapat juga ditentukan dengan rumus sebagai berikut :

$$1000 + (\text{usia dalam tahun} \times 100) = \dots\dots \text{Kalori/hari}$$

- o Komposisi sumber kalori per hari sebaiknya terdiri atas : 50-55%

karbohidrat, 10-15% protein (semakin menurun dengan bertambahnya umur), dan 30-35% lemak.

- o Pembagian kalori per 24 jam diberikan 3 kali makanan utama dan 3 kali

makanan kecil sebagai berikut :

- 20% berupa makan pagi.
- 10% berupa makanan kecil.
- 25% berupa makan siang.
- 10% berupa makanan kecil.
- 25% berupa makan malam.
- 10% berupa makanan kecil.

➤ Pengobatan penyakit penyerta seperti infeksi dan lain-lain.

Komplikasi

Komplikasi jangka pendek (akut) yang sering terjadi : hipoglikemia dan ketoasidosis.

Komplikasi jangka panjang biasanya terjadi setelah tahun ke-5, berupa : nefropati, neuropati, dan retinopati. Nefropati diabetik dijumpai pada 1 diantara 3 penderita DM tipe 1.

Diagnosis dini dan pengobatan dini penting sekali untuk :

1. mengurangi terjadinya gagal ginjal berat, yang memerlukan dialisis.
2. menunda "end stage renal disease" dan dengan ini memperpanjang umur penderita.

Adanya 'mikroalbuminuria' merupakan parameter yang paling sensitif untuk identifikasi penderita resiko tinggi untuk nefropati diabetik. Mikroalbuminuria mendahului makroalbuminuria. Pada anak dengan DM tipe-1 selama > 5 tahun, dianjurkan skrining mikroalbuminuria 1x/tahun. Bila tes positif, maka dianjurkan lebih sering dilakukan pemeriksaan. Bila didapatkan hipertensi pada penderita DM tipe-1, biasanya disertai terjadinya nefropati diabetik.

Tindakan : pengobatan hiperglikemia dan hipertensi (bila ada).

Pemantauan

Ditujukan untuk mengurangi morbiditas akibat komplikasi akut maupun kronis, baik dilakukan selama perawatan di rumah sakit maupun secara mandiri di rumah, meliputi :

- keadaan umum, tanda vital.

- kemungkinan infeksi.
- kadar gula darah (juga dapat dilakukan di rumah dengan menggunakan glukometer) setiap sebelum makan utama dan menjelang tidur malam hari.
- kadar HbA₁C (setiap 3 bulan).
- pemeriksaan keton urine (terutama bila kadar gula > 250 mg/dl).
- mikroalbuminuria (setiap 1 tahun).
- fungsi ginjal.
- funduskopi untuk memantau terjadinya retinopati (biasanya terjadi setelah 3-5 tahun menderita DM tipe-1, atau setelah pubertas).
- tumbuh kembang.

KEPUSTAKAAN

1. Mortensen HB, et al. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatric Diabetes* 2010; 11: 218–226.
2. Thomas RC, et al. *Autoimmunity and the Pathogenesis of type 1 Diabetes*. McGill University Medical School, Montreal, Canada; 2010; 47(2): 51–71
3. Irland NB. The story of type 1 diabetes. *Nursing for women's health*, volume 14, 2010; 327-338
4. Al Homsy MF, Lukic ML. *An Update on the pathogenesis of Diabetes Mellitus*. Faculty of Medicine and Health Sciences, UAE University, Al Ain, United Arab Emirates; 2000
5. Netty EP. *Diabetes Mellitus Tipe I dan Penerapan Terapi Insulin Flexibel pada Anak dan Remaja*. Diajukan pada Forum Komunikasi Ilmiah (FKI) Lab./SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya. February 13, 2002.