



Patofisiologi, Skrining, dan Diagnosis Laboratorium Diabetes Melitus Gestasional

Liong Boy Kurniawan

Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar
RSPTN Universitas Hasanuddin-RS dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

ABSTRAK

Diabetes melitus gestasional (DMG) adalah gangguan toleransi glukosa yang pertama kali ditemukan pada saat kehamilan. Prevalensi DMG 7% hingga 11,6% di seluruh dunia dengan insidens lebih tinggi pada turunan Asia dan kepulauan Pasifik, insidens meningkat seiring meningkatnya kasus obesitas. Mayoritas penderita DMG mengalami disfungsi sel β akibat resistensi insulin kronik sebelum kehamilan, biasanya karena obesitas. Gangguan post-reseptor pensinyalan insulin diduga sebagai penyebab DMG. Skrining dan diagnosis DMG dilakukan pada usia kehamilan 24-28 minggu dengan metode *one-step* atau *two-steps strategy*. Penegakan diagnosis dan penatalaksanaan DMG penting untuk mengurangi komplikasi maternal dan janin.

Kata kunci: Diabetes melitus gestasional, diagnosis

ABSTRACT

Gestational diabetes melitus is glucose intolerance found initially in pregnancy. Prevalence of gestational diabetes melitus varies from 7% to 11.6% across the world with higher incidence in Asia and Pacific Island, the incidence increases along with increase of obesity incidence. Majority of gestational diabetes melitus patients have β cell dysfunction as the result of chronic insulin resistance developing before pregnancy, mostly due to obesity. Some studies reported post-receptor disorder in insulin signaling as major finding in gestational diabetes melitus. Screening and diagnosis between 24 and 28 weeks of gestational age are needed to confirm diagnosis using one-step or two-steps strategy. Diagnosis and treatment are needed to reduce maternal and fetal complications. **Liong Boy Kurniawan. Pathophysiology, Screening, and Laboratory Diagnosis of Gestational Diabetes Melitus**

Keywords: Diagnosis, gestational diabetes melitus

PENDAHULUAN

Diabetes melitus gestasional (DMG) adalah gangguan toleransi glukosa yang pertama kali ditemukan pada saat kehamilan.¹ DMG merupakan keadaan pada wanita yang sebelumnya belum pernah didiagnosis diabetes kemudian menunjukkan kadar glukosa tinggi selama kehamilan.² Diabetes melitus gestasional berkaitan erat dengan komplikasi selama kehamilan seperti meningkatnya kebutuhan seksio sesarea, meningkatnya risiko ketonemia, preeklampsia dan infeksi traktus urinaria, serta meningkatnya gangguan perinatal (makrosomia, hipoglikemia neonatus, dan ikterus neonatorum).³ Efek luaran jangka panjang DMG bagi bayi adalah lingkungan intrauterin yang berisiko genetik terhadap obesitas dan atau diabetes; bagi ibu, DMG merupakan faktor risiko kuat terjadinya diabetes melitus permanen di kemudian hari.¹

Wanita keturunan Asia-Amerika, penduduk asli Hawaii, penduduk kepulauan Pasifik, Hispanik dan turunan Afrika-Amerika memiliki risiko tinggi menderita DMG dibandingkan wanita kulit putih non-Hispanik.³ Penelitian di Florida, Amerika Serikat, menggunakan data dari tahun 2004 hingga 2007 menunjukkan prevalensi DMG pada wanita keturunan India diperkirakan 11,6%, Vietnam 10%, penduduk kepulauan Pasifik 9,8%, lebih tinggi daripada wanita turunan Asia Timur (Cina, Korea, dan Jepang), yaitu 7,9%. Penelitian di Italia Selatan menunjukkan 7% wanita hamil mengalami DMG.⁴ Mayoritas wanita penderita DMG gangguan toleransi glukosanya akan normal kembali setelah melahirkan, tetapi beberapa akan tetap menjadi DMG atau menjadi toleransi glukosa terganggu.²

Fisiologi Kehamilan

Selama awal kehamilan, toleransi glukosa

normal atau sedikit meningkat dan sensitivitas perifer (otot) terhadap insulin serta produksi glukosa basal hepatik normal akibat peningkatan hormon estrogen dan progesteron maternal pada awal kehamilan yang meningkatkan hiperplasia sel β pankreas, sehingga meningkatkan pelepasan insulin. Hal ini menjelaskan peningkatan cepat insulin di awal kehamilan sebagai respons terhadap resistensi insulin.²

Pada trimester kedua dan ketiga, peningkatan hubungan fetomaternal akan mengurangi sensitivitas insulin maternal sehingga akan menstimulasi sel-sel ibu untuk menggunakan energi selain glukosa seperti asam lemak bebas, glukosa maternal selanjutnya akan ditransfer ke janin. Dalam kondisi normal kadar glukosa darah fetus 10-20% lebih rendah daripada ibu, sehingga transpor glukosa dari plasenta ke darah janin dapat terjadi melalui



proses difusi sederhana ataupun terfasilitasi.²

Selama kehamilan, resistensi insulin tubuh meningkat tiga kali lipat dibandingkan keadaan tidak hamil. Pada kehamilan, penurunan sensitivitas insulin ditandai dengan defek post-reseptor yang menurunkan kemampuan insulin untuk memobilisasi SLC2A4 (GLUT 4) dari dalam sel ke permukaan sel. Hal ini mungkin disebabkan oleh peningkatan hormon yang berkaitan dengan kehamilan. Meskipun kehamilan dikaitkan dengan peningkatan massa sel β dan peningkatan kadar insulin, beberapa wanita tidak dapat meningkatkan produksi insulinnya relatif terhadap peningkatan resistensi insulin, sehingga menjadi hiperglikemik dan menderita DMG.²

PATOGENESIS

Kebutuhan insulin tinggi selama fase akhir kehamilan normal dan hanya berbeda sedikit antara wanita normal yang hamil dan wanita penderita DMG hamil. Meskipun demikian, pada penderita DMG respons insulin secara konsisten berkurang terhadap pasokan nutrisi. Sejumlah defek fungsi sel β pankreas juga ditemukan pada wanita dengan riwayat DMG; mayoritas penderita DMG mengalami disfungsi sel β akibat resistensi insulin kronik sebelum kehamilan.¹

Defek pengikatan insulin pada reseptornya di otot skeletal bukan penyebab resistensi insulin pada wanita penderita DMG. Banyak defek lain seperti gangguan pensinyalan insulin, berkurangnya ekspresi PPAR γ , dan berkurangnya transpor glukosa yang dimediasi insulin telah ditemukan pada otot skelet ataupun sel lemak pada wanita penderita DMG. Di antara defek di atas, belum diketahui pasti penyebab primer ataupun fundamental terjadinya defek kerja insulin pada DMG. Temuan terbaru menunjukkan adanya defek post-reseptor jalur pemberian sinyal insulin pada plasenta wanita hamil yang mengalami diabetes dan obesitas. Temuan lain menunjukkan bahwa gangguan post-reseptor pemberian sinyal insulin di bawah regulasi maternal bersifat selektif dan tidak diregulasi oleh janin.¹

Temuan baru-baru ini mengindikasikan bahwa kondisi yang menyebabkan DMG dipicu oleh *loading* antigen fetus sendiri. Interaksi antara *human leukocyte antigen-G* (HLA-G) dan

nuclear factor-kB (NF-kB) diindikasikan sebagai penyebab DMG. Diabetes melitus pada pasien yang menjalani transplantasi organ diduga analog dengan terjadinya DMG pada kehamilan. Pada kedua kasus, *loading* antigen memicu proses diabetogenik; penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan.¹

Diet dan gaya hidup juga berperan pada kejadian DMG. Diet banyak daging merah, daging yang diproses, produk biji-bijian yang dirafinasi, gula, kentang goreng, dan pizza, berasosiasi kuat dengan kejadian DMG.⁵ Sebaliknya diet buah-buahan, sayuran hijau, produk unggas, dan ikan, berasosiasi terbalik dengan kejadian DMG.⁵ Wanita yang mengonsumsi >6 porsi daging merah dalam seminggu memiliki risiko 1,7 kali menderita DMG dibandingkan wanita yang hanya mengonsumsi <1,5 porsi daging merah per minggu.⁵ Kombinasi diet berindeks glikemik tinggi dan rendah serat meningkatkan risiko DMG 2,15 kali dibandingkan diet berindeks glikemik rendah dan kaya serat.⁵ Wanita yang mengonsumsi >5 porsi minuman berpemanis gula/minggu memiliki risiko 22% lebih tinggi menderita DMG dibandingkan yang hanya mengonsumsi 1 porsi.⁵ Suatu penelitian melaporkan kombinasi 3 hal, yaitu tidak merokok, >150 menit aktivitas fisik sedang dalam seminggu, dan makanan sehat menurunkan risiko DMG sebesar 41%, jika ditambah indeks massa tubuh <25 sebelum kehamilan, maka risiko kejadian DMG akan berkurang 52%.⁶

DIAGNOSIS

Faktor risiko DMG antara lain: glukosuria, umur di atas 30 tahun, obesitas, riwayat keluarga menderita diabetes, riwayat DMG atau intoleransi glukosa sebelumnya, riwayat memiliki anak makrosomia.¹

American Diabetic Association (ADA) 2015 merekomendasikan:⁷

1. Tes deteksi DM tipe 2 yang tidak terdiagnosis pada kunjungan prenatal pertama
2. Tes skrining dan diagnosis DMG pada wanita hamil 24-28 minggu yang sebelumnya diketahui tidak menderita diabetes
3. Skrining ibu penderita DMG 6-12 minggu post-partum dengan tes toleransi glukosa oral
4. Wanita dengan riwayat DMG harus

menjalani skrining sekurang-kurangnya setiap 3 tahun, seumur hidupnya untuk deteksi diabetes atau pra-diabetes

5. Wanita dengan riwayat DMG dan menderita pra-diabetes harus mendapat intervensi gaya hidup ataupun metformin untuk mencegah diabetes

Diagnosis DMG (Tabel 1) dapat dilakukan dengan salah satu dari dua strategi berikut :

1. "One-step" 75 gram TTGO
2. "Two-step" approach menggunakan 50 gram glukosa (tanpa puasa) diikuti dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO) menggunakan 100 gram glukosa jika skrining awal memberikan hasil positif

Tabel 1. Skrining dan diagnosis diabetes melitus gestasional⁷

Strategi One-Step

Tes toleransi glukosa oral dengan 75 gram glukosa. Pengukuran glukosa plasma dilakukan saat pasien dalam keadaan puasa, 1 jam, dan 2 jam setelah tes toleransi glukosa. Tes dilakukan pada usia kehamilan 24-28 minggu pada wanita hamil yang sebelumnya belum pernah terdiagnosis diabetes melitus. Tes toleransi glukosa oral harus dilakukan pada pagi hari setelah puasa semalaman setidaknya selama 8 jam.

Diagnosis DMG ditegakkan apabila hasil kadar glukosa plasma nilainya memenuhi setidaknya satu kriteria di bawah ini:

Puasa	92 mg/dL (5,1 mmol/L)
1 jam	180 mg/dL (10 mmol/L)
2 jam	153 mg/dL (8,5 mmol/L)

Strategi Two-Steps

Step 1: Lakukan tes pembebanan glukosa 50 gram (tanpa puasa), kadar glukosa plasma diukur 1 jam setelah pembebanan glukosa, dilakukan pada wanita dengan usia kehamilan 24-28 minggu yang belum pernah terdiagnosis diabetes melitus. Jika kadar glukosa plasma 1 jam setelah pembebanan glukosa >140 mg/dL* (7,8 mmol/L), dilanjutkan dengan tes toleransi glukosa oral dengan 100 gram glukosa.

Step 2: Tes toleransi glukosa oral dengan 100 gram glukosa dilakukan pada pasien dalam keadaan puasa.

Diagnosis DMG ditegakkan apabila setidaknya



dua dari empat hasil pengukuran glukosa plasma memenuhi kriteria berikut:

	Carpenter/Coustan	NDDG
Puasa	95 mg/dL (5,3mmol/L)	>105 mg/dL (5,8 mmol/L)
1 jam	180 mg/dL (10 mmol/L)	>190 mg/dL (10,6 mmol/L)
2 jam	155 mg/dL (8,6 mmol/L)	>165 mg/dL (9,2 mmol/L)
3 jam	140 mg/dL (7,8 mmol/L)	>145 mg/dL (8 mmol/L)

NDDG, National Diabetes Data Group
 *Pada populasi etnis berisiko tinggi dan memiliki prevalensi DMG lebih tinggi, batasan yang direkomendasikan adalah >135 mg/dL (7,5 mmol/L), sejumlah ahli merekomendasikan >130 mg/dL (7,2 mmol/L)

One-step strategy digunakan untuk mengantisipasi meningkatnya insidens DMG (dari 5-6% menuju 15-20%) karena hanya diperlukan satu hasil abnormal untuk diagnosis. Kekurangan strategi ini adalah kemungkinan *over diagnosis* sehingga meningkatkan biaya medikasi.⁷

Two-steps strategy lebih umum digunakan di Amerika Serikat. Hal ini karena kurangnya percobaan klinis yang mendukung keefektifan dan keuntungan *one-step strategy* dan potensi konsekuensi negatif akibat risiko *over sensitif* berupa peningkatan intervensi ataupun biaya medis selama kehamilan. *Two-steps strategy* juga mudah karena hanya diberi pembebanan 50 gram glukosa tanpa harus puasa pada tahap awal skrining.⁷

TATALAKSANA

Penanganan DMG memerlukan kolaborasi tim yang terdiri dari ahli kebidanan dan kandungan, dokter ahli diabetes, ahli gizi, perawat, edukator, dan ahli anak. Apabila tidak mungkin, dapat dibentuk tim medis yang

lebih kecil.¹

Penatalaksanaan penderita DMG antara lain:

- Terapi diet.** Terapi ini merupakan strategi utama untuk mencapai kontrol glikemik. Diet harus mampu menyokong pertambahan berat badan ibu sesuai masa kehamilan, membantu mencapai normoglikemia tanpa menyebabkan lipolisis (ketonuria). Latihan dan olah raga juga menjadi terapi tambahan untuk mencapai target kontrol glikemik.¹
- Kontrol glikemik.** Target glukosa pasien DMG dengan menggunakan sampel darah kapiler adalah:⁸
 - Preprandial (setelah puasa) ≤ 95 mg/dL (5,3 mmol/L) dan
 - 1 jam post-prandial (setelah makan) ≤ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) atau
 - 2 jam post-prandial (setelah makan) ≤ 120 mg/dL (6,7 mmol/L)
- Terapi insulin.** Terapi insulin dipertimbangkan apabila target glukosa plasma tidak tercapai setelah pemantauan DMG selama 1 - 2 minggu.¹
- Obat hipoglikemik oral.** Obat hipoglikemik oral seperti *glyburide* dan metformin merupakan alternatif pengganti insulin pada pengobatan DMG.¹

KOMPLIKASI

Wanita hamil dengan DMG memiliki risiko sebesar 41,3% menderita DMG pada kehamilan berikutnya, sedangkan pada wanita yang tidak memiliki riwayat DMG sebelumnya hanya 4,2%.⁹ Risiko menderita

diabetes 5 tahun setelah terdiagnosis DMG adalah 6,9% dan setelah 10 tahun menjadi 21,1%.¹⁰ Diabetes gestasional yang diterapi akan mengurangi risiko makrosomia, distosia bahu, dan hipertensi gestasional.¹¹

PENCEGAHAN

- Menurunkan berat badan sebelum konsepsi dengan pengaturan diet.** Menurunkan berat badan 4,5 kg di antara kehamilan terdahulu dan kehamilan berikutnya dapat menurunkan risiko DMG pada kehamilan selanjutnya hingga 40%.¹
- Aktivitas fisik yang intens, moderat dan reguler.** Olah raga terbukti dapat memperbaiki kontrol glikemik pada wanita dengan DMG. Olah raga sebelum dan selama masa awal kehamilan menurunkan risiko DMG masing-masing 51% dan 48%.¹

SIMPULAN

Diabetes melitus gestasional adalah gangguan toleransi glukosa yang pertama ditemukan saat kehamilan. Prevalensi DMG di seluruh dunia dilaporkan bervariasi mulai 7% hingga 11,6% dan insidensnya meningkat sesuai peningkatan kasus obesitas. Penyebab utamanya masih belum diketahui pasti, sejumlah penelitian melaporkan adanya gangguan pemberian sinyal insulin. Penegakan diagnosis DMG dapat dilakukan dengan *one-step* atau *two-steps strategy*. *Two-steps strategy* lebih mudah karena tidak perlu puasa. Penatalaksanaan lanjut penderita DMG diperlukan untuk mengurangi komplikasi pada ibu dan janin.

DAFTAR PUSTAKA

- Kaaja R, Ronnema T. Gestational Diabetes: Pathogenesis and Consequences to Mother and Offspring. *Rev Diabet Stud*. 2008;5(4):194-202.
- Al-Noaemi MC, Shalalay MHF. Pathophysiology of Gestational Diabetes Melitus: The Past, the Present and the Future. In *Gestational Diabetes*, Radenkovic M editor. InTech. 2011;p91-114. Available from: <http://www.intechopen.com/books/gestationaldiabetes/pathophysiology-of-gestational-diabetes-melitus-the-past-the-present-and-the-future>.
- Fujimoto W, Samoa R, Wotring A. Gestational Diabetes in High-Risk Populations. *Clinical Diabetes*. 2013;31(2):90-94.
- Capula C, Chiefari E, Vero A, Arcidiacono B, Liritano S, Puccio L, et al. Gestational Diabetes Melitus: Screening and Outcomes in Southern Italian Pregnant Women. *ISRN Endocrinology*. 2013. Article ID 387495, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/387495>
- Zhang C, Ning Y. Effect of Dietary and Lifestyle Factors on the Risk of gestational Diabetes: Review of Epidemiologic Evidence. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(suppl):197S-95.
- Zhang C, Tobias DK, Chavarro JE, Bao W, Wang D, Ley SH, et al. Adherence to Healthy Lifestyle and Risk of Gestational Diabetes Melitus: Prospective Cohort Study. *BMJ*. 2014; 349:g5450 doi: 10.1136/bmj.g5450.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl. 1):S8-S16. DOI: 10.2337/dc15-S005.
- American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl. 1):S77-S79. DOI: 10.2337/dc15-S015.
- Getahun D, Fassett M, Jacobsen SJ. Gestational Diabetes: Risk of Recurrence in Subsequent Pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:467.e1-6.
- Sivaraman SC, Vinnamala S, Jenkins D. Gestational Diabetes and Future Risk of Diabetes. *J Clin Med Res*. 2013;5(2):92-96.
- Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Melitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(3): e92485. doi:10.1371/journal.pone.0092485.