

# Gambaran Uji Fungsi Paru pada Diabetes Melitus Tipe 1 Usia 8-18 Tahun

Irlisnia, Bambang Supriyatno, Bambang Tridjadja, Endang Windiastuti  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Latar belakang.** Uji fungsi paru dapat membedakan kelainan paru obstruktif, restriktif atau campuran antara obstruktif dan restriktif. Namun demikian, sampai saat ini belum ada penelitian tentang dampak DMT1 terhadap paru di Indonesia.

**Tujuan.** Mengetahui gambaran uji fungsi paru pada pasien DMT1 usia 8-18 tahun.

**Metode.** Penelitian potong lintang dilakukan di Poliklinik Endokrinologi dan Respirologi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), serta Laboratorium Prodia pada bulan Januari 2015. Wawancara orangtua dilakukan dan data kadar HbA1c dalam rentang satu tahun terakhir diambil dari rekam medis atau berdasarkan hasil pemeriksaan sebelumnya. Uji fungsi paru dilakukan tiga kali dan diambil salah satu hasil yang terbaik. Kemudian darah subjek diambil untuk pemeriksaan kadar HbA1c dengan metode *cation-exchange high pressure liquid chromatography* (HPLC).

**Hasil.** Terdapat 35 subjek, terdiri atas 68,6% perempuan. Rerata usia  $14 \pm 2,7$  dan median durasi DM 4 tahun (1,3-10,2). Rerata parameter  $FEV_1$   $86,8\% \pm 14\%$ , FVC  $82,7\% \pm 12\%$  dan  $V_{25}$   $83,1\% \pm 26,2\%$ . Median  $FEV_1/FVC$  92,4% (77,6-100) dan  $V_{50}$  91,5% (41,1-204). Fungsi paru normal dan terganggu didapatkan 19 (54,3%) dan 16 (45,7%) subjek, terdiri atas 10 (28,6%) gangguan restriktif, 2 (5,7%) obstruktif dan 4 (11,4%) subjek campuran. Rerata HbA1c dalam 1 tahun terakhir pada subjek dengan gangguan restriktif 10,3%.

**Kesimpulan.** Nilai parameter uji fungsi paru pasien DMT1 usia 8-18 tahun masih dalam batas normal. Gangguan fungsi paru didapatkan 16 (45,7%) subjek dengan gangguan restriksi terbanyak 10 (28,6%) subjek. **Sari Pediatri** 2015;17(4):241-8.

**Kata kunci:** diabetes melitus tipe 1, uji fungsi paru, HbA1c

## Pulmonary Function Test Profile in 8-18 Years Old Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

Irlisnia, Bambang Supriyatno, Bambang Tridjadja, Endang Windiastuti

**Background.** Pulmonary function test could determine whether the lung impairment is obstructive, restrictive, or mixed. Until now, research about the effect of T1DM to pulmonary function has never been done in Indonesia.

**Objective.** To obtain pulmonary function test profile in 8 to 18 year old patients with type 1 diabetes mellitus.

**Methods.** This cross sectional study took place at Endocrinology and Respirology Outpatient Department of Cipto Mangunkusumo Hospital (RSCM) and Prodia Laboratory Service in January 2015. Parents of subjects were interviewed for history disease. HbA1c level of recent year was collected from medical records or from previous test results. Pulmonary function test were conducted three times to each subjects and among those three results, the best was chosen as data. Blood samples were collected for HbA1c level measurement. The HbA1c level was measured by *cation-exchange high pressure liquid chromatography* (HPLC) method in Prodia Laboratory.

**Results.** Thirty five subjects participated in the research, 68.6% of them were female. The average age was  $14 \pm 2.7$  years and the median duration of diabetes mellitus was 4 years (1.3-10.2 years).  $FEV_1$ , FVC, and  $V_{25}$  average was  $86.8 \pm 14\%$ ,  $82.7 \pm 12\%$ , and  $83.1 \pm 26.2\%$ , respectively. The median of  $FEV_1/FVC$  and  $V_{50}$  was 92.4% (77.6-100) and 91.5% (41.1-204) respectively. Nineteen subjects (54.3%) had normal pulmonary function and among 16 (45.7%) abnormal subjects, 10 (28.6%) had restrictive disorder, 2 (5.7%) had obstructive disorder, and 4 (11.4%) had mixed disorder. Average of HbA1c level of restrictive group was 10.3%.

**Conclusions.** Pulmonary function test parameter profile in type 1 diabetes mellitus patients aged 8 to 18 years old lies in normal range. Pulmonary function disorder was found in 16 subjects (45.7%). Among those 16 subjects, 10 (28.6%) had restriction disorder. **Sari Pediatri** 2015;17(4):241-8.

**Keywords:** type I diabetes mellitus, pulmonary function test, HbA1c

---

**Alamat korespondensi:** Dr. Irlisnia, SpA. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta. E-mail: [ear\\_lease@yahoo.com](mailto:ear_lease@yahoo.com)

**D**iabetes melitus tipe 1 (DMT1) adalah kelainan metabolik yang disebabkan oleh reaksi autoimun yang menyebabkan kerusakan pada sel pankreas dan ditandai dengan hiperglikemia kronik akibat kekurangan insulin berat.<sup>1,2</sup> Di Indonesia, insiden DMT1 belum diketahui secara pasti dan diperkirakan lebih kurang 0,3 per 100.000 penduduk per tahun. Data Unit Kelompok Kerja (UKK) Endokrinologi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) dari bulan Februari 2009 sampai dengan Juli 2012 mencatat 825 pasien DMT1 di seluruh Indonesia.<sup>3</sup>

Komplikasi kronik diabetes mellitus (DM) terjadi pada pembuluh darah di seluruh organ tubuh (angiopati diabetik), yaitu mikroangiopati dan makroangiopati. Hiperglikemia kronik dihubungkan dengan kerusakan jangka panjang, gangguan fungsi dan kerusakan berbagai organ tubuh lain, seperti mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh kapiler. Salah satu gangguan fungsi organ yang sering diabaikan sebagai akibat hiperglikemia adalah gangguan fungsi paru yang dapat terjadi setelah tiga tahun awitan DM.<sup>4,5</sup>

Komplikasi kronik pasien DM Tipe 1 (DMT1) dapat dihambat secara bermakna dengan kontrol metabolik yang baik. Berdasarkan hasil *diabetes control and complication trial* (DCCT), penurunan kadar HbA1c 1% sudah mengurangi risiko komplikasi 25%-50%.<sup>6-10</sup> Kelainan paru restriktif ditandai dengan nilai *forced vital capacity* (FVC) <80%. Kelainan paru obstruktif dapat dibedakan menjadi obstruksi di saluran napas besar dan saluran napas kecil. Obstruksi di saluran napas besar ditandai dengan *forced expiratory volume-1 second* (FEV<sub>1</sub>) dibandingkan FVC (FEV<sub>1</sub>/FVC) <70%, sedangkan obstruksi di saluran napas kecil ditandai dengan nilai deras arus ekspirasi pada volume paru dari FVC (V<sub>50</sub>) serta deras arus ekspirasi pada volume paru 25% dari FVC (V<sub>25</sub>) <50%.<sup>11</sup>

Cazzato dkk<sup>12</sup> melakukan uji fungsi paru pada 38 pasien anak DM tipe 1 dibandingkan 41 anak sehat di Italia. Tiga belas anak dari kelompok DM diperiksa saat onset terjadinya DM. Usia rata-rata kelompok studi adalah 6,8±3,4 tahun dan durasi menderita DM tipe 1 adalah 3,2±3,3 tahun. Hasil penelitian menunjukkan bahwa FEV<sub>1</sub>, kapasitas vital, *transfer factor for carbonmonoxida* (TLCO) lebih rendah pada kelompok studi, termasuk 13 pasien yang diperiksa saat onset DM. Pasien yang mengalami gangguan fungsi paru 17 orang (45%).<sup>12</sup> Pieniewska

dkk<sup>13</sup> melakukan uji fungsi paru dengan spirometri pada 35 pasien anak dengan DM tipe 1 rerata usia 13,45±3,58 tahun dibandingkan dengan 38 anak sehat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *peak expiratory flow* (PEF) lebih rendah pada kelompok studi (p=0,01091). Pada kelompok studi dengan kadar HbA1c >7% menunjukkan kapasitas vital lebih rendah.<sup>13</sup> Walaupun beberapa studi menunjukkan gangguan fungsi paru pada anak dengan DM tipe 1, pedoman dari *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) tahun 2014 tidak menyebutkan bahwa paru merupakan salah satu target organ komplikasi pada DM.<sup>10</sup>

Faal paru belum mendapat perhatian yang baik sebagai akibat penyakit DMT1 dibandingkan dengan organ tubuh lain sebagai pengaruh langsung dari diabetes. Komplikasi paru akibat hiperglikemia kronis juga dapat meningkatkan morbiditas pada pasien DMT1. Deteksi dini kelainan paru pada DMT1 dapat dilakukan dengan uji fungsi paru. Laporan penelitian tentang dampak DMT1 terhadap paru di Indonesia juga belum pernah dijumpai. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui lebih jauh mengenai gambaran fungsi paru pada pasien pada pasien DMT1 usia 8-18 tahun.

## Tinjauan teoritis

Uji fungsi paru yang dilakukan di klinik untuk keperluan diagnostik pada umumnya hanya menyangkut salah satu aspek fungsi paru yaitu fungsi ventilasi. Parameter yang sering digunakan, antara lain volume, kapasitas, aliran udara, tahanan paru, dan komplians paru. Selain tahanan paru dan komplians paru, sebagian besar parameter tersebut dapat diukur dengan spirometer.<sup>14,15</sup>

*Glycated hemoglobin* (HbA1C) merupakan satu-satunya parameter yang telah terbukti berhubungan dengan komplikasi DM jangka panjang. Kadar HbA1C yang rendah berhubungan dengan komplikasi jangka panjang pada DM yang lebih rendah.<sup>9,16</sup> Kadar HbA1c mencerminkan kontrol glikemik dalam 2-3 bulan sebelumnya, tetapi lebih kurang 50% nilai HbA1c menggambarkan kontrol glikemik dalam satu bulan terakhir. Patogenesis terjadinya komplikasi kronik pada diabetes dan mekanisme masing-masing faktor risiko saat ini belum diketahui secara jelas, termasuk mekanisme komplikasi pada paru. Beberapa teori mekanisme mendasari salah satu komplikasi atau

salah satu stadium komplikasi. Mekanisme pencetus utama terjadinya komplikasi yang banyak dianut adalah antara lain melalui peningkatan aktivitas jalur poliol, peningkatan terbentuknya radikal bebas, dan peningkatan glikosilasi non enzimatik.<sup>17</sup>

## Metode

Penelitian potong lintang untuk mengetahui gambaran uji fungsi paru pada pasien DMT1 usia 8-18 tahun yang dilakukan di Poliklinik Endokrinologi dan ruang tindakan Respirologi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), serta Laboratorium Prodia Jakarta. Waktu penelitian pada bulan Januari 2015. Diagnosis DM berdasarkan Konsensus Nasional Pengelolaan Diabetes Melitus tipe 1 di Indonesia dan terdiagnosis DM tipe 1 minimal selama satu tahun. Tidak ditemukan kelainan paru antara lain asma atau tidak sedang dalam terapi tuberkulosis paru, dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria penolakan adalah pasien yang tidak dapat melakukan uji fungsi paru dan merokok. Pada semua pasien ditanyakan riwayat penyakit. Data kadar HbA1c dalam rentang satu tahun terakhir diambil dari rekam medis pasien atau

berdasarkan hasil pemeriksaan yang dapat ditunjukkan oleh orangtua pasien. Kemudian pasien dilakukan pemeriksaan fisis, pengukuran berat badan (BB), tinggi badan (TB), dan uji fungsi paru. Uji fungsi paru dilakukan tiga kali dan diambil salah satu hasil yang terbaik. Setelah pemeriksaan selesai, pasien menjalani pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar HbA1c dengan metode *cation-exchange high pressure liquid chromatography* (HPLC) di Laboratorium Prodia. Penelitian dilakukan dengan persetujuan orangtua dan sudah mendapatkan lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian FKUI-RSCM.

## Hasil

Dari data pasien DMT1 di wilayah Jakarta, Bekasi, Depok, dan Tangerang didapatkan 40 orang yang datang ke tempat penelitian. Tiga orang dieksklusi karena merokok, serta 2 orang tidak diikutsertakan dalam penelitian karena berusia 7 tahun dan 19 tahun. Jumlah subjek yang memenuhi kriteria penelitian 35 subjek. Didapatkan jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada laki-laki. Rerata usia adalah  $14 \pm 2,7$  tahun, rerata berat badan  $42,2 \pm 10,5$  kg, rerata tinggi

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah (n=35)
Jenis kelamin	
Laki-laki	11
Perempuan	24
Durasi menderita DM (tahun)	
$\leq 5$	27
$> 5$	8
Riwayat frekuensi pemeriksaan HbA1c dalam 1 tahun	
4x	1
3x	7
2x	14
1x	9
Tidak diperiksa	4
HbA1c saat penelitian	
Baik (HbA1c $< 7,5\%$ )	5
Sedang (HbA1c 7,5-9 %)	9
Buruk (HbA1c $> 9\%$ )	21
Rerata kontrol glikemik 1 tahun	
Baik	3
Sedang	13
Buruk	15
Tidak diperiksa	4

badan 148,5±13,05 cm dan median durasi DM adalah 4 tahun (1,3-10,2 tahun). Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1.

Parameter  $V_{50}$  dan  $V_{25}$  sebagai penanda obstruksi saluran napas kecil, didapatkan hasil median  $V_{50}$  91,5% (41,1-204) dan rerata  $V_{25}$  adalah 83,1 % (SB 26,2). Kedua nilai tersebut masih dalam batas normal. Hasil penelitian menunjukkan uji fungsi paru abnormal pada 16 (45,7%) subjek, terdiri atas kelainan paru restriktif, obstruktif dan campuran yang tertera pada Gambar 1.

Subjek dengan uji fungsi paru normal didapatkan durasi menderita DM ≤5 dan >5 tahun pada 16 dan 3 subjek. Subjek yang mengalami gangguan fungsi paru restriksi dan campuran didapatkan durasi menderita DM ≤5 dan >5 tahun pada 9 subjek dan 5 subjek. Dari parameter durasi DM dengan uji fungsi paru dibuat analisis melalui uji Fisher dengan menghilangkan 2 subjek dengan gangguan obstruksi, didapatkan nilai  $p=0,182$ .

Nilai  $p$  tidak bermakna dapat disebabkan jumlah sampel yang kurang karena dalam analisis terdapat dua sel yang kurang dari 5. Tabel 2 memperlihatkan uji fungsi paru pada DM tipe 1.

### Kontrol glikemik pada subjek penelitian

Pemeriksaan kadar hbA1c subjek tidak rutin dilakukan setiap 3 bulan. Terdapat 4 subjek yang tidak pernah melakukan pemeriksaan HbA1c dalam satu tahun terakhir.

Tabel 2. Parameter uji fungsi paru pada pasien DM tipe 1

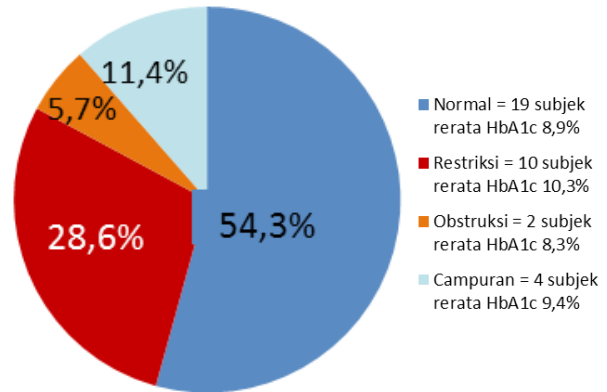
Parameter uji fungsi paru	(Rerata; SB)/ (Median; <i>range</i> )
FEV <sub>1</sub> (%)	86,8 (14)
FVC (%)	82,7 (12)
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	92,4 (77,6 – 100)*

\*median

Analisis dengan uji Fisher dilakukan dengan menghilangkan 4 subjek yang tidak melakukan pemeriksaan HbA1c dalam satu tahun (di antaranya 2 subjek dengan gangguan paru obstruksi) serta menggabungkan menjadi dua kategorik yaitu kontrol glikemik baik (rerata HbA1c <7,5%) dan sedang-buruk (HbA1c ≥7,5%) didapatkan nilai  $p=0,575$ . Nilai  $p$  tidak bermakna dapat disebabkan jumlah sampel yang kurang karena dalam analisis terdapat dua sel yang kurang dari 5 (Tabel 3).

### Pembahasan

Dalam perkembangan komplikasi mikrovaskular pada anak dan remaja, faktor yang berpengaruh meliputi lama durasi menderita DM dan gula darah yang tidak terkontrol.<sup>18</sup> Sumber lain mengatakan bahwa faktor yang berperan terjadinya komplikasi adalah durasi DM, usia, dan pubertas.<sup>10</sup> Pada penelitian kami, gangguan paru restriktif dan campuran telah terjadi pada 9 subjek dengan durasi DM ≤5 tahun. Pada pasien DMT1, komplikasi mikrovaskular



Gambar 1. Gangguan fungsi paru pada pasien DM tipe 1 usia 8-18 tahun

Tabel 3. Rerata kontrol glikemik pada pasien DM tipe 1 dengan uji fungsi paru

Rerata kontrol glikemik	Fungsi paru normal (n)	Fungsi paru terganggu (n)
Baik	2	1
Sedang	9	4
Buruk	6	9
Tidak diperiksa	2	2
Total	19	16

diperkirakan terjadi setelah 6,5 tahun dari onset penyakit.<sup>9</sup> Kemungkinan faktor penyebab komplikasi lain, seperti pubertas ataupun kontrol glikemik yang buruk. Seluruh subjek telah memasuki usia pubertas, walaupun status pubertas tidak diperiksa dalam penelitian kami. Hal tersebut dapat menambah risiko komplikasi pada subjek penelitian. Pengaruh hormon pertumbuhan, seperti *insulin like-growth factor 1* (IGF-1), diduga meningkatkan penebalan membran basalis dari pembuluh darah kecil.<sup>18</sup> Selain itu, rerata HbA1c dalam 1 tahun terakhir pada subjek dengan gangguan restriktif adalah 10,3%. Angka tersebut menunjukkan kontrol glikemik yang buruk.

Perbandingan jumlah subjek dengan durasi DM  $\leq 5$  tahun dengan durasi DM  $> 5$  tahun tidak seimbang. Hal tersebut disebabkan karena pasien DMT1 dengan durasi DM  $> 5$  tahun banyak yang telah berusia lebih dari 18 tahun sehingga tidak dapat diikutsertakan dalam penelitian ini. Hal yang penting adalah pengukuran fungsi paru sangat bergantung pada penggunaan dan akurasi dari spirometer dan manuver pernapasan yang tepat. Petugas yang melakukan spirometri harus terlebih dahulu mengikuti pelatihan.<sup>19</sup> Pada penelitian kami, spirometer yang digunakan telah dikalibrasi terlebih dahulu dan petugas yang mengerjakan sudah mengikuti pelatihan serta dapat memberikan contoh manuver yang baik.

Rerata FEV<sub>1</sub>, FVC, dan V<sub>25</sub> masih dalam batas normal disebabkan jumlah subjek dengan fungsi paru yang normal lebih banyak (54,3%). Mekanisme penurunan fungsi paru pada pasien DMT1 masih belum jelas hingga saat ini. Teori yang diyakini adalah glikosilasi non enzimatis pada protein di jaringan paru dan dinding dada. Hal tersebut menyebabkan kolagen terhadap proses proteolysis kurang sensitif sehingga berakumulasi pada jaringan paru. Dalam perjalanan penyakit, gangguan restriksi pada paru dapat terjadi karena penumpukan kolagen bertambah sehingga parenkim paru dan dinding dada menjadi kaku.<sup>20</sup>

Jumlah subjek yang mengalami gangguan fungsi paru 45,7% dan sesuai dengan penelitian sebelumnya.<sup>12,21</sup> Gangguan paru yang terjadi akibat hiperglikemia adalah gangguan restriktif, sedangkan gangguan obstruktif dapat disebabkan faktor lain seperti asma.<sup>11,16</sup> Pada 2 subjek dengan gangguan obstruktif, didapatkan riwayat penggunaan inhalasi saat usia  $< 5$  tahun dan rerata FEV<sub>1</sub> 74,9%. Diagnosis asma dapat ditegakkan bila reversibilitas FEV<sub>1</sub>  $\geq 15\%$  setelah pemberian inhalasi bronkodilator.<sup>22</sup> Namun, tidak

dilakukan uji reversibilitas karena tidak ada keluhan dalam satu tahun terakhir. Kedua subjek tersebut juga tidak dinyatakan dengan jelas menderita asma serta belum pernah mendapatkan terapi rutin. Namun demikian, terdapat riwayat atopi di keluarga pada kedua subjek. Hiperreaktivitas merupakan predisposisi terjadinya penyempitan saluran respiratorik sebagai respon terhadap berbagai macam rangsangan. Gambaran inflamasi spesifik, berupa aktivitas eosinofil, sel *mast*, makrofag dan sel limfosit T pada mukosa dan lumen saluran respiratorik. Perubahan tersebut dapat terjadi, meskipun asma tidak bergejala.<sup>23</sup> Pada asma, saluran napas besar dan kecil akan berubah secara struktural, tetapi tidak ada destruksi parenkim. Dinding saluran napas dapat menebal antara 50%-300% dibandingkan anak normal serta terdapat penyempitan saluran napas.<sup>24,25</sup>

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa prevalensi asma meningkat sesuai dengan prevalensi DMT1 pada anak. Pasien DMT1 yang menderita asma, didapatkan kadar HbA1c lebih tinggi dibandingkan dengan non asma.<sup>26</sup> Penelitian lain menyebutkan bahwa insiden DMT1 mempunyai korelasi yang positif dengan *wheezing* ataupun dermatitis atopik.<sup>27</sup>

Pada subjek dengan gangguan paru campuran tidak didapatkan riwayat asma sebelumnya. Adanya gejala obstruksi pada subjek dapat disebabkan peran rokok pasif dari keluarga subjek. Individu yang terpapar oleh rokok diketahui mengalami perubahan biologis pada epitel pada saluran napas kecil sebagai tempat awal terjadinya gangguan pernapasan yang berkaitan dengan rokok.<sup>28</sup> Sebuah studi yang melibatkan 2408 anak yang berusia 6-18 tahun dengan orangtua perokok, didapatkan risiko penurunan V<sub>25</sub> 30%.<sup>29</sup> Paparan asap rokok pada perokok pasif secara objektif dapat dinilai melalui pemeriksaan kadar *cotinine* serum, saliva, maupun urin sebagai produk degradasi mayor dari metabolisme nikotin.<sup>30,31</sup> Penelitian kami belum dapat membuktikan pengaruh asap rokok dari lingkungan terhadap subjek dengan gangguan paru campuran sebagai akibat perokok pasif.

Gangguan paru restriktif didapatkan 10 (28,6%) subjek dan merupakan restriktif derajat ringan. Tidak ada keluhan ataupun gejala respiratorik yang didapatkan pada subjek. Penjelasan yang mungkin terhadap penurunan FVC adalah penurunan fungsi otot-otot pernapasan yang menghalangi ekspirasi selama manuver aliran volume.<sup>32</sup> Elastisitas alveolus yang terganggu juga dapat digambarkan dengan penurunan FVC. Pada

saat awal awitan DM, mekanisme adaptif dari sistem respiratorik membuat pertahanan sampai stabil dalam beberapa tahun. Primhak dkk<sup>33</sup> menemukan bahwa terdapat penurunan ringan dari FVC dalam 3 tahun observasi, tetapi kemudian cenderung stabil setelahnya. Sampai saat ini, juga belum ada laporan kasus mengenai keterbatasan aktivitas dari kegiatan sehari-hari karena gangguan fungsi paru pada pasien DMT1.<sup>34</sup> Hal tersebut disebabkan karena paru sebagai organ dengan pembuluh darah yang banyak dibandingkan dengan ginjal atau retina sehingga gangguan yang terjadi bersifat ringan.

Beberapa penelitian mengenai paru sebagai target organ komplikasi pada pasien DMT1 belum memberikan hasil yang konklusif. Schuyler dkk<sup>35</sup> yang pertama kali melakukan pemeriksaan fungsi paru pada 11 pasien DMT1 yang berusia 21-28 tahun dibandingkan control yang meliputi pemeriksaan spirometri, difusi karbonmonoksida (CO), elastisitas paru, dan resistensi saluran napas. Elastisitas paru dilaporkan menurun dibandingkan kelompok kontrol. Sandler dkk<sup>36</sup> juga menemukan hal serupa pada pasien DMT1 usia 15-60 tahun, dengan penurunan aliran darah paru dan kapasitas difusi CO. Namun, kedua penelitian tersebut tidak bisa dijadikan acuan karena sampel yang berbeda dari aspek usia. Penurunan kapasitas difusi CO berhubungan dengan prevalensi serta derajat keparahan dari retinopati dan mikroangiopati ginjal pada pasien DM tipe 2 yang mendukung konsep bahwa paru sebagai salah satu target organ untuk mikroangiopati diabetik.<sup>37-40</sup>

Timbul pertanyaan yang menarik dari penelitian ini. Apakah gangguan paru yang terjadi bersifat permanen atau dapat reversibel seiring dengan kontrol glikemik yang baik? Seperti dijelaskan dalam literatur, puncak fungsi paru normal berada usia 20-30 tahun dan akan mengalami penurunan setelahnya. Kehilangan elastisitas jaringan parenkim karena pertambahan usia menyebabkan penurunan bertahap dari elastisitas rekoil paru dan ukuran saluran napas perifer. Sekitar usia 55 tahun, otot pernapasan melemah dan dinding dada menjadi lebih kaku. Hal ini menyebabkan peningkatan volume udara yang tersisa pada posisi akhir ekspirasi maksimal (volume residual), sementara kapasitas total paru cenderung konstan.<sup>41</sup>

Penurunan FEV<sub>1</sub> sekitar 1%-2% per tahun dapat dipercepat oleh penyakit respiratorik dan inflamasi kumulatif atau karena iritasi lingkungan, toksin, dan alergen.<sup>42</sup> Rerata penurunan difusi CO 1,3% per tahun pada laki-laki dan perempuan yang normal akan lebih

cepat setelah usia 40 tahun akibat dari penebalan septum alveolus dan inflamasi. Pada usia 70 tahun, difusi CO menurun 4 x lebih cepat dibandingkan sebelum usia 40 tahun tanpa memperhatikan jenis kelamin, status merokok atau nilai FEV<sub>1</sub> awal.<sup>43</sup> Namun demikian, pada penyakit paru obstruktif yang kronis dan paparan asbes, penurunan difusi CO lebih besar, yaitu 2,7% dan 2,2%.<sup>44</sup>

Data menunjukkan gangguan paru pada diabetes dapat reversibel. Di antara pasien DMT1 yang tidak merokok dan tanpa gejala kardiopulmonal selama pengamatan jangka panjang (20 tahun), dengan kadar glukosa mendekati normal melalui terapi intensif selama 6 tahun, memperlihatkan gambaran spirometri yang normal. Sebaliknya, pada kelompok DMT1 dengan kontrol glikemik yang buruk memperlihatkan gangguan fungsi paru.<sup>45</sup> Hal tersebut secara tidak langsung menunjukkan bahwa periode yang relatif singkat dari normoglikemia dapat menghambat progresivitas gangguan fungsi paru. Studi lain dari pasien DMT1 dengan uremik, mengalami peningkatan parameter spirometri dan difusi CO setelah transplantasi ginjal dan pankreas dibandingkan transplantasi ginjal saja.<sup>46</sup> Studi ini mendukung reversibilitas dari gangguan paru yang terjadi setelah kondisi normoglikemia tercapai.

Satu penelitian selama 5 tahun yang dilakukan pada pasien DMT1 dewasa, didapatkan penurunan FEV<sub>1</sub> dan FVC 2x lebih besar (64 ml) pada pasien yang baru terdiagnosis DM dibandingkan pasien lama. Hal tersebut dapat dijelaskan bahwa faktor yang memengaruhi fungsi paru terjadi tiba-tiba ketika seseorang baru menderita DM dan cenderung tidak berubah seiring dengan durasi DM. Adanya hal tersebut memperlihatkan bahwa glikosilasi dari kolagen di paru merupakan proses yang sangat aktif yang hanya terjadi pada awal sakit apabila pasien DMT1 tidak diobati. Setelah DMT1 dikenali dan glukosa dikontrol dengan baik maka perubahan kolagen yang terjadi sebelumnya akan mencapai keseimbangan atau reversibel dan fungsi paru menjadi stabil.<sup>47</sup>

## Kesimpulan

Pada pasien DM tipe 1 usia 8-18 tahun didapatkan nilai parameter uji fungsi paru masih dalam batas normal. Gangguan paru restriktif dan campuran dapat terjadi pada durasi DM kurang dari 5 tahun. Disarankan

pemeriksaan fungsi paru pada pasien DMT1 yang baru terdiagnosis perlu dilakukan untuk mengetahui adanya komplikasi DM pada paru. Pemeriksaan fungsi paru tersebut sebaiknya diulang setiap tahun sampai lima tahun pertama untuk evaluasi. Penelitian jangka panjang pada pasien DMT1 dengan kontrol glikemik buruk diperlukan untuk menilai progresivitas atau reversibilitas gangguan fungsi paru.

## Daftar pustaka

1. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10:3-12.
2. Norris AW, Wolfsdorf JI. Diabetes mellitus. Dalam: Brook C, Clayton P, Brown R, penyunting. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Edisi 5. Philadelphia: Blackwell publishing. 2005.h.436-73 .
3. Pulungan A. Increasing incidence of DM type 1 in Indonesia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013;1:12.
4. Kuziemski K, Specjalski K, Jassem E. Diabetic pulmonary microangiopathy — fact or fiction? *Pol J Endocrinol* 2011;62:171-5.
5. Villa M, Montesano M, Barreto M, Pagani J, Stegnano M, Multari G, dkk. Diffusing capacity for carbon monoxide in children with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:1931-5.
6. Silverstein j, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, dkk. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;28:186-212.
7. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, dkk. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15:257-69.
8. Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH. Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: nationwide population based cohort study. *Br Med J* 2011;343:534-6.
9. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
10. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 257–69.
11. Couriel JM, Child F. Applied physiology: lung function testing in children. *Curr Paediatr* 2004;14:444-51.
12. Cazzato S, Bernardi F, Salardi S, Tassinari D, Corsini I, Ragni L, dkk. Lung function in children with diabetes mellitus. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:17-23.
13. Pienawska A, Józwa HA, Petriczko E, Walczak M. Evaluation of respiratory function test in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2012;18:15-20.
14. Said M, Daulay R, Naning R, Dadiyanto DW. Prosedur tindakan pada penyakit respiratori. Dalam: Rahajoe NN, Supriyatno B, Setyanto DB, penyunting. *Buku ajar respirologi anak*. Edisi ke-1. Jakarta: Badan Penerbit IDAI;2008.h.583-94.
15. Wirjodiarjo M, Boediman I. Uji fungsi paru pada anak. Penanganan asma pada anak. *Panduan kursus uji fungsi paru dan terapi inhalasi*. Jakarta, 1 Desember 1994.
16. Fitzgerald P. Hemoglobin A1c testing. Diakses tanggal 3 November 2014. Diunduh dari : <http://fitzgeraldmd.com/diabetes/hemoglobin-a1c-testing>.
17. Batubara JRL, Pulungan AB, Tridjaja B. Diabetes mellitus. *Buku ajar endokrinologi anak*. Edisi 1. Jakarta: Badan Penerbit IDAI;2010. h.125-93.
18. Dorothy J, Becker. Complication of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. Dalam: Lifshitz F, penyunting. *Pediatric endocrinology*. Edisi ke-3. New York: Marcel Dekker;1996. h.583-605.
19. Miller M, Hankinson J, Brusasco V. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
20. Pitocco, Fuso L, Cone EG, Zaccardi F, Condoluci C, Scavone G, dkk. The diabetic lung-a new target organ?. *Rev Diabet Stud* 2012;9:23-35.
21. Somasekhar AR, Nagarajan SA, Saketh, Mallikarjuna HB, Kumar HS. Lung functions in children with yype 1 diabetes mellitus: a cross sectional study. *Indian J Child Health* 2014;1:49-53.
22. Rahajoe N, Supriyatno B, Setyanto DB, penyunting. *Pedomon nasional asma anak*. Jakarta: UKK Respirologi PP IDAI; 2004.
23. Makmuri MS. Patofisiologi asma. Dalam: Rahajoe N, Supriyatno B, Setyanto DB, penyunting. *Buku ajar respirologi anak*. Edisi ke-1. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2008.h.98-104.
24. Jeffery P. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:28-38.
25. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.

26. Black MH, Anderson A, Bell RA, Dabelea D, Pihoker C, Saydah S, dkk. Prevalence of asthma and its association with glycemic control among youth with diabetes. *Pediatrics* 2011;128:839-47.
27. Fsadni P, Fsadni C, Fava S, Montefort S. Correlation of worldwide incidence of type 1 diabetes (DiaMond) with prevalence of asthma and atopic eczema (ISAAC). *Clin Respir J* 2012;6:18-25.
28. Strulovici-Barel Y, Omberg L, O'Mahony M, Gordon C, Hollman C, Tilley AE, dkk. Threshold of biologic response of the small airway epithelium to low levels of tobacco smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1524-32.
29. Barcala FJ, Takkouche B, Valdés L, Temes E, Leis R, Cabanas R, dkk. Parental smoking and lung function in healthy children and adolescents. *Arch Broncopneumol* 2007;43:81-5.
30. Cook DG, Whincup PH, Papacosta O, Strachan DP, Jarvis MJ, Bryant A. Relation of passive smoking as assessed by salivary cotinine concentration and questionnaire to spirometric indices in children. *Thorax* 1993;48:14-20.
31. Jarvis MJ. Application of biochemical intake markers to passive smoking measurement and risk estimation. *Mutat Res* 1989;222:101-10.
32. Heimer D, Brami J, Lieberman D, Bark H. Respiratory muscle performance in patient with type 1 diabetes. *Diabetes Med* 1990;7:434-7.
33. Primhak RA, Whincup G, Tsanakas JN, Milner RD. Reduced vital capacity in insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1987;36:324-6.
34. Goldman MD. Lung dysfunction in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1915-8.
35. Schuyler M, Niewoehner D, Inkley S, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:37-41.
36. Sandler M, Bunn A, Stewart R. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:223-8.
37. Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1985;1:95-101.
38. Mori H, Okubo M, Okamura M, Yamane K, Kado S, Egusa G, dkk. Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern Med* 1992;31:189-193.
39. Ljubic S, Metelko Z, Car N, Roglic G, Drazic Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998;114:1033-5.
40. Marvisi M, Bartolini L, del Borrello P, Brianti M, Marani G, Guariglia A, dkk. Pulmonary function in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Respiration* 2001;68:268-72.
41. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179-87.
42. Viegi G, Sherrill DL, Carrozzi L, Di Pede F, Baldacci S, Pistelli F, dkk. An 8-year follow-up of carbonmonoxide diffusing capacity in a general population sample of northern Italy. *Chest* 2001;120:74-80.
43. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2005;82:996-1003.
44. Alfonso HS, Fritschi L, de Klerk NH, Olsen N, Sleith J, Musk AB. Effects of asbestos and smoking on gas diffusion in people exposed to crocidolite. *Med J Aust* 2005;183:184-7.
45. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CCW. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1997;103:504-13.
46. Dieterle CD, Schmauss S, Arbogast H, Domsch C, Huber RM, Landgraf R. Pulmonary function in patients with type 1 diabetes before and after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83:566-9.
47. Lange P, Groth S, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, Schnohr P, dkk. Diabetes mellitus and ventilator capacity: a five year follow-up study. *Eur Respir J* 1990;288-92.