



## MANAJEMEN DIABETES MELITUS DALAM KEHAMILAN

Ida Bagus Aditya Nugraha<sup>1</sup>, Wira Gotera<sup>1</sup>, Shelvy F. Gousario<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ Rumah Sakit Sanglah Denpasar

<sup>2</sup>Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Daerah Prof dr WZ Johannes Kota Kupang Nusa Tenggara Timur

**Correspondence author** : Ida Bagus Aditya Nugraha. Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Email : [aditya.nugraha@unud.ac.id](mailto:aditya.nugraha@unud.ac.id)

**Received** 26 Juni 2023; **Accepted** 06 Juli 2023; **Online Published** 07 Juli 2023

### Abstrak

Diabetes melitus (DM) saat ini merupakan penyakit yang secara epidemiologis menunjukkan kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi di berbagai penjuru dunia termasuk Indonesia. Diabetes melitus pada kehamilan dibagi menjadi dua kelompok yaitu DM yang memang sudah diketahui sebelumnya dan kemudian menjadi hamil (DM pragestasional) serta DM yang baru ditemukan saat hamil (DM gestasional/DMG). Diabetes melitus dalam kehamilan menjadi masalah kesehatan masyarakat sebab penyakit ini berdampak langsung pada kesehatan ibu dan janin. Penyakit ini merupakan salah satu penyulit medik yang sering terjadi selama kehamilan, dengan angka kejadian 3-5% dari semua kehamilan. DM yang tidak terkontrol selama kehamilan mengakibatkan peningkatan risiko keguguran pada trimester pertama, kelainan bawaan janin khususnya kelainan jantung dan susunan saraf pusat, peningkatan kematian janin, persalinan prematur, preeklampsia, ketoasidosis, polihidramnion, makrosomia, trauma persalinan, terlambatnya pematangan paru, *respiratory distress syndrome*, ikterus, hipoglikemi, dan peningkatan kematian perinatal. Oleh sebab itu diperlukan suatu penanganan yang komprehensif dalam menangani DM Gestasional ini.

**Kata Kunci** : *DM, kehamilan, penyulit, penanganan komprehensif*

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is currently a disease that epidemiologically shows a tendency to increase in incidence and prevalence in various parts of the world, including Indonesia. Diabetes mellitus in pregnancy is divided into two groups, namely DM that was previously known and later became pregnant (pregestational DM) and DM that was newly discovered during pregnancy (GDM). Diabetes mellitus in pregnancy is a public health problem because this disease has a direct impact on the health of the mother and fetus. This disease is one of the most common medical complications during pregnancy, with an incidence of 3-5% of all pregnancies. Uncontrolled diabetes during pregnancy results in an increased risk of miscarriage in the first trimester, congenital abnormalities of the fetus, especially heart and central nervous system disorders, increased fetal death, premature labor, preeclampsia, ketoacidosis, polyhydramnios, macrosomia, birth trauma, delayed lung maturation, respiratory distress syndrome, jaundice, hypoglycemia, and increased perinatal mortality. Therefore, a comprehensive treatment is needed in dealing with gestational diabetes.

**Keywords**: *DM, pregnancy, complications, comprehensive management*

## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) saat ini merupakan penyakit yang secara epidemiologis menunjukkan kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi di berbagai penjuru dunia termasuk Indonesia. Badan Kesehatan Dunia (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Sedangkan data Riskesdas tahun 2013 menunjukkan bahwa proporsi diabetes di Indonesia meningkat hampir dua kali lipat dibandingkan tahun 2007. Proporsi DM di Indonesia sebesar 6,9%. Proporsi penduduk di pedesaan yang menderita DM hampir sama dengan penduduk di perkotaan. Prevalensi DM juga menunjukkan peningkatan dari 1,1% pada tahun 2007 menjadi 2,1% pada tahun 2013 (1).

Publikasi pertama mengenai diabetes melitus dan kehamilan dilaporkan oleh Duncan pada tahun 1982 yang melaporkan sebanyak 22 wanita diabetes melitus hamil. Peel dkk pada tahun 1909 mengumpulkan 66 kasus diabetes melitus hamil, 22% di antaranya meninggal saat hamil atau 1-2 minggu setelah persalinan. Seperdelapan dari kehamilan berakhir dengan abortus, sedangkan sepertiga dari kehamilan aterm melahirkan bayi yang mati. Kecenderungan kematian ibu dan

janin yang tinggi berkurang setelah ditemukannya insulin pada tahun 1922 (2).

Diabetes melitus pada kehamilan dibagi menjadi dua kelompok yaitu DM yang memang sudah diketahui sebelumnya dan kemudian menjadi hamil (DM pragestasional) serta DM yang baru ditemukan saat hamil (DM gestasional/DMG). Baik penyandang DM tipe 1 dan 2 yang hamil maupun DMG memiliki penatalaksanaan yang kurang lebih sama.

Prevalensi DMG berkisar antara 2 – 3% dengan menggunakan kriteria *American Diabetes Association* (ADA). Suatu studi retrospektif yang dilakukan Ksanti dkk pada 37 wanita hamil yang dikelola sebagai DMG di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dalam rentang tahun 2000 – 2003, didapatkan hasil penyandang DMG lebih banyak berusia di atas 32 tahun dan lebih dari 50% memiliki riwayat keluarga DM (2).

Diabetes melitus dalam kehamilan menjadi masalah kesehatan masyarakat sebab penyakit ini berdampak langsung pada kesehatan ibu dan janin. Penyakit ini merupakan salah satu penyulit medik yang sering terjadi selama kehamilan, dengan angka kejadian 3-5% dari semua kehamilan (3). DM yang tidak terkontrol selama kehamilan mengakibatkan peningkatan risiko keguguran pada trimester pertama, kelainan bawaan janin khususnya kelainan

jantung dan susunan saraf pusat, peningkatan kematian janin, persalinan prematur, preeklampsia, ketoasidosis, polihidramnion, makrosomia, trauma persalinan, terlambatnya pematangan paru, *respiratory distress syndrome*, ikterus, hipoglikemi, dan peningkatan kematian perinatal. Pemaparan di dalam rahim karena hiperglikemia maternal mengakibatkan peningkatan sel lemak janin yang akan mengakibatkan obesitas dan resistensi insulin pada masa anak-anak (4). Oleh karena dampak yang ditimbulkannya ini, baik bagi ibu hamil itu sendiri maupun bagi janin yang dikandungnya, maka perlu adanya suatu pengetahuan yang baik mengenai penatalaksanaan diabetes melitus dalam kehamilan.

### **Patofisiologi Diabetes dalam Kehamilan**

Selama kehamilan, perkembangan janin yang pesat akan mempengaruhi metabolisme ibu dan menyebabkan perubahan hormonal dan metabolik yang besar. Perubahan – perubahan ini secara bermakna akan mempengaruhi tata laksana diabetes pragestasional, selain itu juga dapat mencetuskan hiperglikemia dan diabetes pada ibu yang nondiabetes.

Pada awal kehamilan, toleransi glukosa tetap normal atau sedikit meningkat, sedangkan sensitifitas perifer (otot) terhadap insulin dan produksi glukosa basal hepatic tetap normal (5,6,7).

Hal ini oleh karena meningkatnya estrogen dan progesteron ibu di awal kehamilan yang akan meningkatkan dan merangsang hiperplasia sel  $\beta$  pankreas (terjadi ekspansi massa sel beta sebagai respon terhadap kehamilan). Ekspansi ini meliputi jumlah sel  $\beta$  yang meningkat sekitar dua kali lipat selama kehamilan, demikian pula meningkatnya sensitifitas terhadap glukosa dan kemampuannya mensekresi insulin (8). Hal ini menjelaskan peningkatan kadar insulin yang cepat pada awal kehamilan sebagai respon terhadap resistensi insulin. Pada trimester kedua dan ketiga, faktor fetoplasenta (terutama hormon plasenta *human chorionic somatomammotropin/human placental lactogen*) yang terus menerus meningkat akan menurunkan sensitifitas insulin maternal, dan hal ini akan merangsang sel-sel ibu untuk menggunakan bahan bakar selain glukosa seperti asam lemak bebas. Metabolisme bahan bakar selain glukosa ini akan meningkatkan persediaan glukosa janin (5,7). Pada keadaan fisiologis, kadar glukosa darah janin 10 – 20% lebih rendah dari kadar glukosa darah ibu sehingga memungkinkan terjadinya transpor glukosa dari plasenta ke darah janin melalui difusi sederhana dan difusi terfasilitasi. Glukosa merupakan bahan bakar utama yang dibutuhkan oleh janin yang sedang berkembang, baik sebagai sumber energi

untuk metabolisme sel maupun untuk sintesis protein, lemak, dan glikogen.

Selama kehamilan, resistensi insulin yang terjadi meningkat sekitar tiga kali lebih tinggi dibandingkan pada keadaan tidak hamil. Secara umum, resistensi insulin dapat digolongkan atas tiga : pre-reseptor (antibodi insulin) seperti pada penyakit autoimun, reseptor (menurunnya jumlah reseptor di permukaan sel) seperti pada obesitas, dan post-reseptor (kerusakan pada *insulin signaling pathway* di intrasel). Penurunan sensitifitas insulin dalam kehamilan sangat cocok digambarkan oleh kerusakan post-reseptor yang menyebabkan penurunan kemampuan insulin untuk membawa SLC2A4 (GLUT4) berpindah dari dalam sel menuju permukaan sel (9). Sensitifitas insulin yang menurun ini dikarenakan peningkatan kadar plasma dari satu atau lebih hormon-hormon kehamilan.

Meskipun demikian, kehamilan juga diasosiasikan dengan peningkatan massa sel  $\beta$  pankreas dan peningkatan kadar insulin selama kehamilan. Tapi pada beberapa wanita hamil terjadi kegagalan meningkatkan produksi insulin relatif terhadap tingkat resistensi insulin, yang pada akhirnya berakibat terjadi hiperglikemia dan terbentuk diabetes melitus gestasional (10).

## **Dampak Maternal, Fetal, dan Neonatal Akibat Diabetes dalam Kehamilan**

Bila diabetes tidak terkontrol pada awal kehamilan, akan terjadi peningkatan abortus spontan dan malformasi kongenital. Sedangkan kontrol gula darah yang rendah di akhir kehamilan dapat menyebabkan lahir mati, makrosomi, polihidramnion, dan hipoglikemia neonatus. Komplikasi diabetes pragestasional terutama gastroenteropati, retinopati, dan nefropati juga dapat mempengaruhi ibu hamil maupun janin yang dikandungnya.

### **1. Malformasi Kongenital**

Diabetes yang tak terkontrol pada awal kehamilan meningkatkan risiko abortus spontan dan anomali kongenital. Anomali yang paling sering yaitu kardiak, kerusakan *neural tube*, dan kelainan genitourinari. Tingkat anomali ini lebih tinggi pada ibu hamil yang kontrol gula darah pra-konsepsinya tidak baik. Suatu studi observasional menunjukkan adanya hubungan linear antara kadar hemoglobin terglukasi dan tingkat malformasi. Berdasarkan *review* sistematis dari beberapa penelitian observasional, diperkirakan bahwa penurunan risiko relatif terhadap malformasi kongenital untuk tiap penurunan 1% HbA1C berkisar antara 0,39 – 0,59. Dengan konseling pra-konsepsi dan melakukan pengaturan glukosa darah secara intensif sebelum

konsepsi dan selama kehamilan awal, dapat mengurangi frekuensi anomali hingga pada angka yang mendekati populasi normal (8,12).

## 2. Polihidramnion

Pada kehamilan lanjut, polihidramnion, yang merupakan komplikasi umum dari ibu hamil yang tidak terkontrol diabetesnya, dapat menyebabkan partus prematur. Polihidramnion juga meningkatkan risiko abrupsio plasenta dan atonia uteri post partum. Polihidramnion adalah berlebuhnya volume cairan amnion (>1000 mL, kadang >3000 mL). Keadaan ini paling sering dihubungkan dengan makrosomia. Kelebihan cairan amnion ini berhubungan bukan hanya dengan konsentrasi glukosa atau bahan lainnya pada cairan amnion atau kelebihan produksi urin janin seperti yang terlihat dari perubahan ukuran kandung kemih pada USG, tetapi juga dihubungkan dengan menurunnya kemampuan menelan janin serta prolaktin cairan amnion dan desidual. Polihidramnion jarang terjadi pada wanita dengan diabetes yang terkontrol (8).

## 3. Makrosomia

Makrosomi berarti berat lahir > persentil 90 untuk umur gestasi, disertai dengan peningkatan simpanan lemak, panjang badan, serta rasio adomen-

kepala atau toraks-kepala. Hal ini merupakan akibat dari rantai kausal hiperglikemi maternal → hiperglikemia fetal → hiperinsulinemia fetal → makrosomia. Bayi makrosomi dari ibu diabetes memiliki konsentrasi peptida C (melambangkan sekresi insulin endogen) yang lebih tinggi pada darah tali pusat atau cairan amnion dibandingkan bayi normal.

Pencegahan hiperglikemia maternal selama kehamilan dapat menurunkan insiden makrosomia. Tampaknya ambang glikemik untuk terjadinya makrosomia adalah bila kadar puncak glukosa darah postprandial >130 mg/dL. Namun di sisi lain bila kontrol glikemik terlalu ketat (kadar puncak glukosa darah postprandial <110 mg/dL) dihubungkan dengan insufisiensi pertumbuhan janin dan bayi kecil masa kehamilan.

Komplikasi makrosomia termasuk disproporsi fetopelvik yang berakibat terjadinya distosia bahu, trauma plexus brakialis, dan fraktur klavikula serta humeral. Neonatus dengan makrosomia juga memiliki peningkatan risiko terhadap hipoglikemi, hiperbilirubinemia, hipokalsemia, sindrom distres pernapasan, dan polisitemia.

Sedangkan untuk efek samping maternal akibat persalinan vaginal yang

sulit yaitu laserasi perineal yang berat yang diikuti inkontinensia urin dan/ atau alvi (8,11).

#### 4. *Intrauterine growth retardation* (IUGR)

Janin dari ibu yang diabetes dalam jangka waktu lama dan yang telah mengalami komplikasi vaskular dapat menderita restriksi pertumbuhan intrauterin yang disebabkan perfusi uteroplasenta yang tidak adekuat. Diameter tubuh bayi dapat berada di bawah normal dalam pengukuran USG, tapi yang paling dipengaruhi karena perfusi tak adekuat adalah diameter abdominal. Sering juga terjadi oligohidramnion dan pemantauan aliran darah tali pusat yang abnormal menggunakan Doppler. Ibu yang seperti ini memerlukan istirahat yang cukup, kontrol tekanan darah yang cermat (target <135/85 mmHg), kontrol glukosa darah tetap normal, dan pemantauan janin secara intensif (8,11).

#### 5. Kematian intrauterin

Risiko kematian janin intrauterin lebih besar bila diabetes tak terkontrol baik, demikian pula insiden kematian janin mencapai 50% bila terjadi ketoasidosis pada ibu. Kematian janin juga dihubungkan dengan preeklamsi-eklamsi yang umum terjadi pada kehamilan yang disertai diabetes, dihubungkan juga dengan pielonefritis, suatu keadaan yang saat ini bisa dicegah

melalui skrining dan terapi bakteriuri asimtomatik. Kontrol glikemik yang bagus pada ibu diabetes sangat besar dampaknya dalam menurunkan risiko kelahiran mati (8).

#### 6. Hipoglikemi neonatus

Hipoglikemia merupakan suatu keadaan yang umum terjadi dalam 48 jam setelah kelahiran dari ibu dengan hiperglikemia dan diartikan sebagai glukosa darah di bawah 36 mg/dL tanpa memandang umur kehamilan. Risiko ini sama besar bagi bayi dari ibu dengan diabetes tipe 2 maupun tipe 1. Hipoglikemia neonatus dihubungkan dengan kontrol glukosa ibu yang buruk dan peningkatan kadar insulin janin selama persalinan dan setelah lahir, meskipun penelitian – penelitian terhadap kadar insulin cairan amnion menemukan bahwa semakin tinggi kadar insulin dalam cairan amnion pada akhir trimester ketiga, semakin tinggi risiko hipoglikemi neonatus. Janin dari ibu diabetes juga memiliki sekresi katekolamin dan glukagon yang rendah, sehingga hipoglikemi juga berhubungan dengan hilangnya produksi glukosa oleh hepar dan oksidasi asam lemak bebas. Gejala bayi yang hipoglikemi berupa letargi yang berhubungan dengan apnea, takipnea, sianosis, atau kejang. Pemberian makan menggunakan botol air berisi dextrosa 10% dalam 1 jam

setelah lahir harus dilakukan pada bayi yang berisiko. Bila tindakan ini tidak berhasil, dapat diberikan cairan dextrosa intravenus. Biasanya tidak terjadi gejala sisa jangka panjang oleh karena hipoglikemi janin ini. Dengan mempertahankan kadar gula ibu di bawah 144 mg/dL serta kontrol gula ketat selama persalinan dapat menurunkan angka kejadian hipoglikemi neonatus (8,11).

#### 7. Gastroenteropati diabetik

Pada awal masa kehamilan, gastroparesis diabetik dapat memicu mual muntah yang berat (hiperemesis gravidarum), yang kadang – kadang dapat berlanjut hingga trimester ketiga. Obat – obatan yang merangsang motilitas lambung seperti eritromisin mungkin berguna, tapi banyak pasien yang memerlukan nutrisi parenteral untuk mendapatkan kecukupan nutrisi bagi perkembangan janin (8).

#### 8. Retinopati diabetik

Retinopati diabetik yang sudah ada sebelumnya mungkin berkembang selama kehamilan, tapi biasanya membaik lagi setelah melahirkan. Kecepatan progresi untuk terjadi neovaskularisasi (retinopati diabetik proliferasi) adalah sebesar 6% bila retinopati sebelumnya ringan, 18% bila sedang, dan 38% bila berat. Faktor risiko terjadinya progresi retinopati proliferasi

termasuk kontrol gula yang buruk sebelum dan selama kehamilan, hipertensi, dan mungkin banyak faktor pertumbuhan dari jaringan plasenta. Oleh karena itu, sangat penting adanya tata laksana diabetes prakonsepsi secara intensif. Selama kehamilan, pemeriksaan oftalmologi berkesinambungan sangatlah penting dilakukan pada ibu diabetes tipe 1 maupun tipe 2, dan mungkin memerlukan terapi fotokoagulasi laser terhadap retina (8).

#### 9. Nefropati diabetik

Risiko perburukan nefropati diabetik selama kehamilan bergantung pada fungsi ginjal awal dan derajat hipertensi. Ekskresi albumin urin total tidak meningkat secara bermakna pada kehamilan normal, tapi dapat pula meningkat dua kali lipat pada kehamilan tanpa komplikasi. Wanita diabetes dengan mikroalbuminuria (30-299 mg/24 jam) dapat mengalami perburukan albuminuria selama kehamilan, 15 – 45% di antaranya berkembang menjadi sindrom preeklamsi. Albuminuria ini biasanya membaik setelah kelahiran. Wanita dengan makroalbuminuria (albumin urin 24 jam  $\geq$  300 mg) dan fungsi ginjal yang baik pada awal kehamilan (kreatinin serum  $<$ 1,2 mg/dL, klirens kreatinin  $>$ 80 mL/menit) dapat mengalami penurunan sedang fungsi

ginjal selama kehamilan, dan sekitar 6% akhirnya menjadi gagal ginjal beberapa tahun setelah kehamilan. Jika fungsi ginjal pada awal kehamilan memang sudah terganggu (kreatinin serum >1,2 mg/dL, klirens kreatinin <80 mL/menit), maka 35 – 40% ibu diabetes akan mengalami penurunan fungsi ginjal lebih lanjut selama kehamilan, dan 45 – 50% di antaranya menjadi gagal ginjal beberapa tahun kemudian. Oleh karena itu, konseling prakonsepsi yang cermat cukup penting bagi pasien – pasien ini dan keluarganya (8).

### **Skrining dan Diagnosis**

Diabetes melitus gestasional didefinisikan sebagai adanya intoleransi glukosa yang diketahui pertama kali saat hamil, tanpa memandang apakah keadaan tersebut telah terjadi sebelum kehamilan ataupun tetap ada setelah melahirkan. Dengan demikian, pengertian ini juga meliputi DM tipe 1 maupun tipe 2 yang diketahui pertama kali saat hamil (13).

*American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan untuk setiap wanita hamil dengan faktor risiko untuk melakukan penapisan diabetes tipe 2 yang belum terdiagnosa pada kunjungan prenatal pertamanya. Sedangkan untuk wanita tanpa faktor risiko, penapisan untuk DMG dianjurkan pada kehamilan 24-28 minggu. Wanita hamil dengan riwayat DMG pada

kehamilan sebelumnya dan saat ini memiliki keadaan prediabetes harus mendapatkan intervensi gaya hidup atau metformin untuk mencegah diabetes (13).

Diagnosa untuk DMG dapat dilakukan melalui 2 cara, baik satu tahap maupun dua tahap.

#### **1. Pemeriksaan satu tahap**

Pemeriksaan ini sesuai dengan rekomendasi *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG). Dilakukan dengan TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) yaitu memberikan beban 75 gram glukosa anhidrus pada pagi hari setelah berpuasa minimal 8 jam. Pemeriksaan glukosa plasma dilakukan saat pasien puasa, dan setelah 1 dan 2 jam setelah pemberian beban glukosa 75 gram (15). Diagnosa DMG ditegakkan bila memenuhi salah satu dari kriteria berikut:

- Puasa :  $\geq 92$  mg/dL
- 1 jam :  $\geq 180$  mg/dL
- 2 jam :  $\geq 153$  mg/dL

#### **2. Pemeriksaan dua tahap**

Pemeriksaan ini sesuai dengan rekomendasi *National Institutes of Health* (NIH). Dilakukan melalui 2 tahap, tahap 1 dengan GLT (*Glucose Load Test*) yaitu memberikan beban 50 gram glukosa anhidrus pada pasien tanpa puasa sebelumnya. Pemeriksaan glukosa plasma dilakukan 1 jam setelah itu. Bila nilainya  $\geq 140$  mg/dL, dilanjutkan dengan TTGO 100

gram. TTGO 100 gram ini harus dilakukan pada pasien yang puasa. Dikatakan DMG bila minimal dua dari empat nilai berikut didapatkan, bisa menggunakan ambang

Carpenter/Coustan ataupun ambang *National Diabetes Data Group* (NDDG) sesuai tabel 1.

Tabel 1. Diagnosa DMG berdasarkan metode dua tahap (16)

	Carpenter/Coustan	atau	NDDG
Puasa	95 mg/dL		105 mg/dL
1 jam	180 mg/dL		190 mg/dL
2 jam	155 mg/dL		165 mg/dL
3 jam	140 mg/dL		145 mg/dL

NDDG: *National Diabetes Data Group*

Sejak tahun 2013 ACOG (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*) mendukung pendekatan dua tahap ini. Namun, ACOG merekomendasikan ambang yang lebih rendah yaitu 135 mg/dL untuk tahap pertama pada populasi etnis berisiko tinggi dengan prevalensi DMG yang tinggi, dan Asia Tenggara termasuk salah satu di antaranya (14).

Baik pemeriksaan satu tahap maupun dua tahap masing-masing memiliki data yang mendukung rekomendasi tersebut. Oleh karena itu, keputusan untuk memilih strategi mana yang diimplementasikan harus didasarkan pada faktor lain yang belum diukur, seperti perkiraan *cost-benefit* dan infrastruktur yang tersedia secara lokal, nasional, maupun internasional (13).

### Manajemen Diabetes dalam Kehamilan

Diabetes melitus gestasional ditandai oleh peningkatan risiko makrosomia dan komplikasi saat melahirkan, dan juga peningkatan risiko diabetes pada ibu setelah melahirkan. Hubungan antara makrosomia dan komplikasi saat melahirkan berbanding lurus dengan hiperglikemia yang progresif (17). Hingga saat ini terdapat beberapa macam penelitian acak terkontrol yang merekomendasikan diet, olahraga, dan perubahan gaya hidup untuk menurunkan risiko tersebut (18,19).

#### 1. Pengaturan gaya hidup

Yang dimaksudkan dengan pengaturan gaya hidup di sini adalah terapi nutrisi, aktifitas fisik, pengaturan berat badan, tergantung berat badan sebelum hamil, dan monitor kadar glukosa untuk mencapai target yang direkomendasikan. Adapun target glukosa yang direkomendasikan oleh Fifth International Workshop-

Conference on Gestational Diabetes Mellitus yaitu (20):

- Puasa :  $\leq 95$  mg/dL dan salah satu dari
- 1 jam postprandial :  $\leq 140$  mg/dL atau
- 2 jam postprandial :  $\leq 120$  mg/dL

Diabetes melitus tipe 2 pregestasional sering dihubungkan dengan obesitas. Pertambahan berat badan selama kehamilan yang direkomendasikan untuk wanita yang berat badannya berlebih adalah 15-25 pon (6,8–11,3 kg), dan untuk wanita obes sebesar 10-20 pon (4,5-9 kg).

## 2. Terapi medikamentosa

Bila kadar hiperglikemia yang diketahui pada awalnya tinggi, mungkin memerlukan intervensi obat-obatan selain pengaturan gaya hidup. Di Amerika Serikat insulin merupakan agen yang dianjurkan untuk terapi GDM lini pertama. Selain insulin, obat-obatan yang tergolong aman dalam kehamilan yaitu metformin dan gliburid (kehamilan kategori B). Namun, kedua obat ini melewati plasenta dan data keamanan jangka panjangnya masih belum tersedia (21).

- Sulfonilurea

Sulfonilurea yang bisa digunakan dalam terapi DMG

adalah gliburid, tapi gliburid lebih inferior dari insulin dan metformin oleh karena obat ini meningkatkan risiko hipoglikemi neonatus dan makrosomia (13).

Hasil yang serupa juga ditemukan oleh Balsells dkk dalam metaanalisa yang membandingkan glibenklamid (gliburid) dengan insulin. Ketika dibandingkan dengan insulin, kelompok glibenklamid dihubungkan dengan berat badan lahir 100 g lebih berat, hipoglikemi neonatal dua kali lebih tinggi, dan makrosomia lebih dari dua kali lebih tinggi (22).

- Metformin

Suatu metaanalisis yang dilakukan oleh Balsells dkk yang membandingkan penggunaan metformin dibandingkan dengan glibenclamide (gliburid), didapatkan bahwa metformin dihubungkan dengan peningkatan berat badan maternal yang lebih rendah, berat badan lahir yang lebih rendah, makrosomia yang lebih sedikit, serta bayi besar untuk umur kehamilan yang juga lebih sedikit. Namun, kegagalan terapi

dengan metformin lebih tinggi dibandingkan dengan glibenklamid yaitu 26,8% versus 23,5%. Metformin juga dihubungkan dengan glukosa darah puasa yang lebih tinggi (22).

ADA sendiri merekomendasikan penggunaan metformin sebagai terapi DMG di samping insulin (13). Metformin dapat menjadi obat yang lebih disukai daripada insulin bila penggunaan tunggal metformin cukup untuk mengontrol kadar glukosa ibu hamil, oleh karena metformin dihubungkan dengan risiko hipoglikemi yang lebih rendah dan potensinya untuk menekan penambahan berat badan (22). Suatu studi yang dilakukan oleh Rowan dkk mengenai penggunaan metformin dalam kehamilan menemukan bahwa metformin tidak dihubungkan dengan peningkatan risiko anomali kongenital, ataupun komplikasi maternal dan neonatal bila dibandingkan dengan insulin, kecuali untuk tingginya tingkat persalinan prematur (28). Wanita yang menggunakan metformin juga

lebih memilih untuk menggunakan metformin lagi untuk kehamilan mereka berikutnya bila dibandingkan dengan wanita yang menggunakan insulin (28).

Meskipun metformin telah diketahui melewati plasenta, penelitian yang dilakukan oleh Bolton dkk terhadap penggunaan metformin pada wanita penderita sindrom ovarium polikistik (PCOS) tidak menemukan adanya efek samping yang merugikan terhadap janin yang dilaporkan (27). Dalam hal ini, wanita dengan PCOS dapat terekspos terhadap metformin pada sebagian atau keseluruhan proses embriogenesis. Namun, perlu diinformasikan juga kepada pasien bahwa obat ini melewati plasenta dan meski belum ada bukti efek samping pada janin, studi jangka panjangnya masih belum banyak.

- Insulin

Insulin merupakan agen pilihan pada DM tipe 1 dan 2 pregestasional bila kadar gula tidak dapat dikontrol dengan diet, olahraga, dan metformin

(13). Semua insulin termasuk dalam kehamilan kategori B, kecuali glargin, glulisin, dan degludec yang termasuk kategori C.

Insulin perlu dititrasi berkala selama kehamilan oleh karena fisiologi kehamilan menyebabkan kebutuhan akan insulin berubah seiring bertambahnya umur kehamilan. Pada trimester pertama sering terjadi penurunan kebutuhan insulin harian total, terutama pada ibu hamil penderita DM tipe 1 yang mungkin mengalami peningkatan episode hipoglikemi. Perlu adanya edukasi bagi pasien dan anggota keluarga untuk mencegah dan mengatasi risiko hipoglikemia tersebut. Memasuki trimester kedua, resistensi insulin yang meningkat cepat memerlukan peningkatan dosis insulin mingguan atau dua mingguan agar dapat mencapai target glikemik. Secara umum, insulin basal diberikan dalam proporsi yang lebih kecil dari dosis harian total (<50%), sedangkan insulin prandial mendapat porsi yang lebih besar (>50%). Di akhir trimester ketiga kehamilan,

terjadi sedikit penurunan kebutuhan insulin. Kebutuhan akan insulin ini akan menurun drastis setelah persalinan, baik pada diabetes tipe 1 maupun tipe 2. Oleh karena kompleksnya pengaturan kebutuhan insulin dalam kehamilan, perlu adanya kerja sama tim dalam penanganannya yang terdiri dari ahli kandungan, ahli endokrin, ahli nutrisi, dan perawat.

### **Pemantauan Pasca Persalinan**

#### **1. Laktasi**

Semua wanita termasuk penderita diabetes harus didukung untuk memberikan ASI (Air Susu Ibu) segera setelah melahirkan. Tujuan menyusui ini selain untuk memenuhi kebutuhan nutrisi dan memberikan kekebalan tubuh bagi bayi, juga dapat memberikan keuntungan metabolik jangka panjang bagi ibu dan bayinya. Keuntungan metabolik yang dimaksud yaitu penurunan insiden diabetes tipe 2 bagi ibu yang sebanding dengan lamanya pemberian ASI (23), serta dapat mencegah onset diabetes pada anak-anak (24).

#### **2. Diabetes Melitus Gestasional**

Wanita dengan DMG harus diperiksa untuk diabetes yang persisten atau prediabetes pada 6-12 minggu

setelah melahirkan. Pemeriksaan dilakukan menggunakan metode TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) dengan kriteria yang digunakan untuk populasi tidak hamil. Tes Toleransi Glukosa Oral lebih direkomendasikan dibandingkan A1C oleh karena A1C mungkin masih dipengaruhi oleh kehamilan dan persalinan, yaitu lebih rendah oleh karena meningkatnya *turnover* sel darah merah saat hamil atau karena kehilangan darah saat persalinan. Oleh karena DMG dihubungkan dengan peningkatan risiko maternal untuk diabetes, maka ibu juga harus diperiksa setiap 1-3 tahun sekali bila pemeriksaan TTGO 75 gram pada 6-12 minggu tersebut normal. Frekuensi skrining tergantung pada faktor risiko lainnya, seperti riwayat keluarga, BMI sebelum hamil, dan kebutuhan obat-obatan penurun glukosa selama kehamilan (13).

Wanita dengan riwayat DMG memiliki peningkatan risiko sangat besar untuk konversi menjadi diabetes tipe 2 seiring waktu, tidak hanya dalam kerangka waktu 6-12 minggu *post partum* saja. Suatu penelitian prospektif yang dilakukan oleh Tobias dkk dalam Nurses' Health Study II menemukan adanya penurunan risiko diabetes yang bermakna pada wanita dengan riwayat DMG yang mengikuti pola makan yang sehat (25). Bila selama hamil ibu telah

melakukan pola diet yang sehat, maka ADA merekomendasikan cara ini tetap diterapkan untuk menurunkan berat badan setelah melahirkan (13). Penelitian lain yang dilakukan Ratner dkk menemukan bahwa penggunaan metformin bersamaan dengan perubahan gaya hidup secara intensif dapat mencegah atau menunda progresi menjadi diabetes pada wanita prediabetes dan yang memiliki riwayat DMG (26).

Untuk ibu yang menggunakan insulin selama kehamilan, perlu adanya pemantauan untuk mencegah hipoglikemia setelah persalinan. Hal ini penting oleh karena sensitifitas insulin meningkat bersamaan dengan lepasnya plasenta dan kemudian kembali ke nilainya sebelum hamil dalam 1-2 minggu.

### 3. Kontrasepsi

Merencanakan kehamilan merupakan hal yang penting bagi wanita dengan diabetes pregestasional terkait dengan pentingnya kontrol glikemik pra konsepsi. Itulah sebabnya semua wanita diabetes yang aktif secara seksual harus ditawarkan untuk melakukan program keluarga berencana. Hal ini juga berlaku pada ibu segera setelah melahirkan. Pilihan dan rekomendasi kontrasepsi pada wanita dengan diabetes sama dengan mereka yang tanpa diabetes.

Risiko dari kehamilan yang tidak direncanakan lebih besar daripada risiko yang mungkin didapatkan dari pilihan kontrasepsi itu sendiri.

### **Ringkasan**

Diabetes melitus gestasional didefinisikan sebagai adanya intoleransi glukosa yang diketahui pertama kali saat hamil, tanpa memandang apakah keadaan tersebut telah terjadi sebelum kehamilan ataupun tetap ada setelah melahirkan. *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan untuk setiap wanita hamil dengan faktor risiko untuk melakukan penapisan diabetes tipe 2 yang belum terdiagnosa pada kunjungan prenatal pertamanya. Sedangkan untuk wanita tanpa faktor risiko, penapisan untuk DMG dianjurkan pada kehamilan 24-28 minggu. Wanita hamil dengan riwayat DMG pada kehamilan sebelumnya dan saat ini memiliki keadaan prediabetes harus mendapatkan intervensi gaya hidup atau metformin untuk mencegah diabetes. Diagnosa untuk DMG dapat dilakukan melalui 2 cara, baik satu tahap maupun dua tahap.

Manajemen diabetes dalam kehamilan terdiri dari pengaturan gaya hidup dan medikamentosa. Yang termasuk pengaturan gaya hidup yaitu pengaturan diet, aktifitas fisik, pengaturan berat badan, dan monitor kadar glukosa darah. Obat-

obatan yang tergolong aman penggunaannya bagi penderita diabetes dalam kehamilan yaitu metformin dan insulin. Semua insulin termasuk dalam kehamilan kategori B, kecuali glargin, glulisin, dan degludec yang termasuk kategori C.

Setelah persalinan, wanita dengan DMG harus diperiksa untuk diabetes yang persisten atau prediabetes pada 6-12 minggu setelah melahirkan. Wanita dengan riwayat DMG memiliki peningkatan risiko sangat besar untuk konversi menjadi diabetes tipe 2 seiring waktu, tidak hanya dalam kerangka waktu 6-12 minggu *post partum* saja. Semua wanita diabetes yang aktif secara seksual harus ditawarkan untuk melakukan program keluarga berencana, termasuk ibu segera setelah melahirkan. Pilihan dan rekomendasi kontrasepsi pada wanita dengan diabetes sama dengan mereka yang tanpa diabetes.

### **Daftar Pustaka**

1. Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Jakarta
2. Adam JMF and Purnamasari Dyah. Diabetes melitus gestasional. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setitati S, eds, In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, 5<sup>th</sup> ed. Jakarta: Interna Publishing. 2009. p.1952-6.

3. Ahn JT, Hibbart JU. Gestational Diabetes. Craigo SD, Baker ER, eds, In : Practical Pathways in Obstetrics and Gynecology. New York : The McGraw-Hill Companies.2005.
4. Devien PC. Pregestational Diabetes. Craigo SD, Baker ER, eds, In : Practical Pathways in Obstetrics and Gynecology. New York : The McGraw-Hill Companies.2005.
5. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165: 1667-1672.
6. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1993;264: E60–E67.
7. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:913–9
8. Masharani Umesh, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Gardner DG, Shoback Dolores, eds. In : Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9<sup>th</sup> ed. New York : McGraw Hill Medical. 2011.p.644-52
9. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. Focus Review on Obesity. *Reproduction* 2010;140: 365-371
10. Kühl C. Etiology of gestational diabetes. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1991;5: 279–92.
11. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991.
12. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception management of diabetes continued through early pregnancy prevents the excess frequency of major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *JAMA* 1991;265:731-6
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes care–2016. *Diabetes care* 2016;1(Suppl.1):S18-S97
14. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-416
15. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

- Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676–682
16. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1–31
  17. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002
  18. Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010443
  19. Koivusalo SB, Rono K, Klemetti MM, Roine RP, Lindstrom J, Erkkola M, et al. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016;39:24–30
  20. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S251–S260
  21. Coustan DR. Pharmacological management of gestational diabetes: an overview. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S206–S208
  22. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102
  23. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005; 294:2601–2610
  24. Pereira PF, Alfenas RdeCG, Araújo RM. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:7–15
  25. Tobias DK, Hu FB, Chavarro J, Rosner B, Mozaffarian D, Zhang C. Healthful dietary patterns and type 2 diabetes mellitus risk among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2012;172:1566–1572
  26. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and

lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774-4779

27. Bolton S, Cleary B, Walsh J, Dempsey E, Turner M. Continuation of metformin in the first trimester of women with polycystic ovarian syndrome is not associated with increased perinatal morbidity. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 203-206.
28. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003-2015.