
Komplikasi Jangka Pendek dan Jangka Panjang Diabetes Mellitus Tipe 1

*Indra W. Himawan, * Aman B. Pulungan, ** Bambang Tridjaja, ** Jose R.L. Batubara ***

*Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNUD-RSUP Sanglah, Denpasar

**Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jakarta

Latar belakang. Diabetes mellitus tipe 1 (DM tipe-1) adalah kelainan metabolik yang disebabkan oleh reaksi autoimun yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas dan terjadi pada hampir semua anak yang menderita diabetes. Dalam perjalanan DM tipe-1, sering timbul komplikasi jangka pendek dan jangka panjang.

Tujuan. Mengetahui frekuensi komplikasi jangka pendek yaitu ketoasidosis dan jangka panjang yaitu nefropati dan retinopati berdasarkan kontrol metabolik, lama menderita diabetes, dan biaya pengobatan.

Metode. Penelitian deskriptif pada 39 pasien yang terdaftar di IKADAR (Ikatan Keluarga Penyandang Diabetes Anak dan Remaja) selama September – Oktober 2007 di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Divisi Endokrin FKUI/ RSCM Jakarta dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan laboratorium HbA1c, mikroalbuminuria, dan evaluasi mata di poliklinik mata FKUI RSCM.

Hasil. Dari 39 pasien yang diteliti antara umur 5-31 tahun, rerata diagnosis diabetes ditegakkan pada umur $(9,8 \pm 4,1)$ tahun, HbA1c $(10,1 \pm 2,3)$ % dan menderita diabetes selama $(5,6 \pm 5,8)$ tahun, dengan dosis insulin yang dipakai $(0,9 \pm 0,2)$ IU/kg/hari. Komplikasi yang ditemukan adalah ketoasidosis diabetik selama sakit pada 30 pasien (76,9 %) dan pada 12 minggu terakhir pada 3 pasien (7,9%), mikroalbuminuria pada 3 pasien (7,9%), sedangkan retinopati tidak ditemukan. Rerata pasien memeriksakan HbA1c 3-4 kali pertahun, memeriksa gula darah secara mandiri 1-2 kali/hari dan sebagian besar berobat dengan biaya sendiri.

Kesimpulan. Tidak banyak perubahan karakteristik pasien dibandingkan penelitian yang lalu. Rerata kadar HbA1c masih kurang baik dibandingkan dengan rerata HbA1c di negara maju. Di negara maju sudah banyak perubahan pada cara pemberian insulin dan lebih ditingkatkannya perhatian dan pengetahuan pada pasien dan keluarga pasien diabetes. (*Sari Pediatri* 2009;10(6):367-72).

Kata kunci: diabetes mellitus tipe 1, komplikasi jangka pendek dan panjang

Alamat Korespondensi:

Dr Aman B. Pulungan, Sp.A (K). Divisi Endokrinologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430.

Diabetes mellitus (DM) tipe 1 adalah kelainan metabolik yang disebabkan oleh reaksi autoimun, menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas yang ditandai dengan hiperglikemi kronik akibat kekurangan insulin berat.^{1,2} Dalam perjalanan penyakit DM dapat menimbulkan bermacam-macam komplikasi yaitu komplikasi jangka

pendek dan jangka panjang. Komplikasi jangka pendek antara lain hipoglikemi dan ketoasidosis. Ketoasidosis diabetik (KAD) dapat dijumpai pada saat diagnosis pertama DM tipe 1 atau pasien lama akibat pemakaian insulin yang salah.² Risiko terjadinya KAD meningkat antara lain pada anak dengan kontrol metabolik yang jelek, riwayat KAD sebelumnya, masa remaja, pada anak dengan gangguan makan, keadaan sosio-ekonomi kurang, dan tidak adanya asuransi kesehatan.³ Komplikasi jangka panjang terjadi akibat perubahan mikrovaskular berupa retinopati, nefropati, dan neuropati. Retinopati merupakan komplikasi yang sering didapatkan, lebih sering dijumpai pada pasien DM tipe 1 yang telah menderita lebih dari 8 tahun. Faktor risiko timbulnya retinopati antara lain kadar gula yang tidak terkontrol dan lamanya menderita diabetes. Nefropati diperkirakan dapat terjadi pada 25%-45% pasien DM tipe 1 dan sekitar 20%-30 akan mengalami mikroalbuminuria subklinis. Mikroalbuminuria merupakan manifestasi paling awal timbulnya nefropati diabetik.^{1,4,5} Neuropati merupakan komplikasi yang jarang didapatkan pada anak dan remaja, tetapi dapat ditemukan kelainan subklinis dengan melakukan evaluasi klinis dan pemeriksaan saraf perifer. Komplikasi makrovaskular lebih jarang didapatkan pada anak dan remaja. Komplikasi tersebut dapat terjadi akibat kontrol metabolik yang tidak baik.

Tujuan umum penelitian untuk mengetahui frekuensi komplikasi jangka pendek dan jangka panjang pada pasien DM tipe 1. Tujuan khususnya adalah mengetahui frekuensi ketoasidosis, retinopati, dan nefropati yang berhubungan dengan lamanya penyakit, kontrol metabolik dan faktor-faktor yang mempengaruhi komplikasi tersebut.

Metode

Penelitian bersifat deskriptif, dilakukan di Divisi Endokrinologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI RSCM Jakarta mulai bulan September-Oktober 2007. Subjek penelitian adalah semua pasien DM tipe 1 yang terdaftar di IKADAR (ikatan keluarga penyandang diabetes anak dan remaja) yang bersedia dilakukan anamnesis, pemeriksaan HbA1c, pemeriksaan mikroalbuminuria, dan pemeriksaan mata. Anamnesis meliputi nama, jenis kelamin, umur dan tanggal lahir, umur pertama kali terdiagnosis

DM tipe 1, berapa lama menderita DM tipe 1, pernah mengalami KAD, kapan, umur berapa dan berapa kali, berapa kali melakukan pemeriksaan gula darah secara mandiri, punya alat glukometer atau tidak, berapa kali pemberian insulin dalam 1 hari dan sumber dana yang dipakai untuk berobat. Pemeriksaan HbA1c dibagi menjadi 4 berdasarkan DDCT yaitu <6,5%, 6,5%-<7,6%, 7,6%-9%, dan >9%.¹ Untuk mikroalbuminuria dilakukan pemeriksaan urin sewaktu atau pengumpulan urin dalam waktu tertentu dengan metode turbidimetri alat modular dengan reagen dari Roche yang dilakukan di laboratorium Prodia, diperlukan pemeriksaan kreatinin untuk koreksi.⁵ Jika mikroalbuminuria positif pada pemeriksaan pertama dilakukan pemeriksaan urin yang ke dua. Nilai rujukan yang dipakai sesuai konsensus DM 2006, urin sewaktu normal <30 µ/mg kreatinin, mikroalbuminuria 30-299 µ/mg kreatinin. Untuk evaluasi mata, semua pasien dikonsulkan ke Bagian Mata RSCM untuk melihat apakah ada tanda-tanda retinopati diabetik.

Hasil

Hasil penelitian pada 39 pasien DM tipe 1 terdiri dari 18 laki-laki dan 25 perempuan dengan rasio 46:54, rentang usia 5-31 tahun dan rerata umur (15,4±6,2) tahun, umur pertama kali terdiagnosis (9,8±4,1) tahun, lama sakit (5,6±5,8) tahun, kadar HbA1c (10,1±2,3)% dan total dosis insulin yang dipakai dalam 1 hari (0,9±0,2) unit/kg bb/hari. Data tertera pada Tabel 1

Tabel 1. Karakteristik pasien diabetes mellitus tipe 1

Karakteristik	DM tipe 1
Ratio Jenis kelamin (laki-laki: perempuan)	46:54
Umur (tahun), rerata±SB	5,5 ±6,2
Umur saat pertama didiagnosis (tahun), rerata±SB	9,8 ± 4,1
Lama sakit (tahun), rerata±SB	5,6 ± 5,8
Rata-rata kadar HbA1c (%), rerata±SB	10,1 ± 2,3
Dosis insulin (unit/kg/hari), rerata±SB	0,9 ± 0,2

Tabel 2. Kadar HbA1c dan lama sakit dengan komplikasi KAD dan mikroalbuminuria

Parameter	N	KAD*		Mikroalbuminuria	
		Ya	Tidak	Ya	Tidak
Kadar HbA1c (%)					
<6,5	3 (7,7%)	0	3	3	0
6,5<7,6	1 (2,6%)	0	1	0	1
7,6-9	11 (28,2%)	0	11	1(9,1%)	10(90,9%)
>9	24(61,5%)	3 (12,5%)	21(87,5%)	2(9,5%)	19(90,5%)
Jenis kelamin laki/perempuan	18/21	0/3	18/18	1/2	14/19
Lama menderita diabetes (tahun, %)					
<5	23 (57,9)	18 (78,3)	5 (21,7)	3(13,1)	20(86,9)
5-10	11 (23,7)	8 (72,7)	3 (27,3)	0	8
>10	5 (18,4)	4 (80,0)	1 (20,0)	0	5
Jenis kelamin laki/perempuan	18/21	13/17	5/4	1/2	14/19

Pembagian HbA1c berdasarkan ISPAD *Consensus Guide for the management of type diabetes mellitus in children and adolescents*. *KAD= ketoasidosis diabetes.

Pada pemeriksaan HbA1c didapatkan hasil kontrol metabolik yang baik sekali HbA1c <6,5% pada 3 (7,7%) pasien, HbA1c 6,5%- <7,6% 1 (2,6%) pasien, 7,6%-9% pada 11(28,2%) pasien dan yang buruk (HbA1c >9%) pada 24 (61,5%). Pemeriksaan HbA1c dipergunakan untuk menggambarkan konsentrasi glukosa darah rata-rata, selama 6-12 minggu terakhir. Didapatkan 3 (12,5%) pasien mengalami komplikasi ketoasidosis diabetik dengan kadar HbA1c >9% dan ketiga pasien tersebut menderita DM tipe 1 kurang dari 5 tahun. Selama ini pasien menggunakan insulin kombinasi 30/70 yang disuntikkan sehari dua kali yaitu pagi dan sore. Pada pemeriksaan mikroalbuminuria didapatkan 9 pasien dengan hasil positif pada pemeriksaan pertama, tetapi hanya 6 pasien yang melakukan pemeriksaan kedua dengan hasil 3 pasien positif mikroalbuminuria, 2 pasien (9,5%) dengan kadar HbA1c >9% dan 1 pasien (9,1%) dengan kadar HbA1 c 7,6%, semuanya menderita DM tipe 1 <5 tahun. Berdasarkan lama menderita DM tipe 1 yang pernah mengalami komplikasi KAD, kurang dari 5 tahun 18 pasien (56,7%), antara 5-10 tahun 8 pasien (23,3%), sedangkan yang lebih dari 10 tahun 4 pasien (20%). Dari 39 pasien hanya 14 pasien yang melakukan evaluasi di Bagian Mata dan tidak ditemukan tanda-tanda retinopati diabetik pada semua pasien.

Tidak semua pasien DM tipe 1 mengalami komplikasi KAD, 30 (76,9%) pasien pernah mengalami dan 9 (23,1%) pasien, tidak pernah mengalami komplikasi KAD. Kejadian KAD ini lebih banyak pada perempuan 17 (43,6%) dibandingkan dengan

Tabel 3. Pasien DM tipe 1 yang pernah mengalami komplikasi KAD

Komplikasi	N (%)	Jenis kelamin n (%)	
		Laki-laki	Perempuan
KAD	30 (76,9)	13 (33,3)	17 (43,6)
Tidak pernah KAD	9 (23,1)	5 (12,8)	4 (10,3)

Tabel 4. Karakteristik pasien DM tipe 1 dengan KAD

Parameter	n (%)
Saat terjadinya KAD	
• Pertama terdiagnosis	26 (86,7)
• Setelah terdiagnosis	4 (13,3)
Frekuensi KAD (kali)	
• 1	17 (56,7)
• 2	4 (13,3)
• 3 atau lebih	9 (30,0)
Kontrol HbA1c (kali/tahun)	
• tidak pernah kontrol	5 (16,7)
• 1-2	7 (23,3)
• 3-4	18 (60,0)
Kontrol gula darah sewaktu (kali/hari)	
• Tidak pernah	6 (20,0)
• Kalau sakit/ ada keluhan	6 (20,0)
• 1-2	16 (53,3)
• > 2	2 (6,70)
Sumber dana	
• Pribadi	22 (73,3)
• Askes	2 (6,70)
• Askeskin	6 (20,0)
Alat glukometer yang dipakai	
• Glukosa	18 (60)
• Glukosa dan keton	12 (40)

Tabel 5. Perbandingan beberapa penelitian yang telah dilakukan

Karakteristik	Indra & UKK	Batubara JRL	The Hvidoere study group
Ratio jenis kelamin (♂ : ♀)	46:54	40:50	50,6:49,4
Umur (tahun, rerata±SB)	15,5±6,2	10,6±4,2	14,5±2,1
Umur pertama diagnosa (tahun, rerata±SB)	9,8±4,1	7,5±3,9	
Lama menderita (tahun, rerata±SB)	5,6±5,8	3,1±2,9	6,1±3,5
Rata-rata kadar HbA1c (% , rerata±SB)	10,1±2,3	10,5±2,7	8,2±1,4
Dosis insulin (unit/kg/hari, rerata±SB)	0,9±0,2	1,0±0,3	1,0±0,3

laki-laki 13 (33,3%).

Pada pasien DM tipe 1 yang pernah mengalami KAD, 28 pasien (86,7%) mengalami KAD pada saat awal ditegakkan diagnosis dan 4 pasien (13,3%) setelah ditegakkan diagnosis DM tipe 1. Dari data kontrol metabolik yaitu pemeriksaan HbA1c sebagai dasar untuk melihat kepatuhan dalam terapi diabetes 6-12 minggu terakhir, 18 (60,0%) pasien melakukan pemeriksaan rutin 3-4 kali pertahun, dan 5 (16,7%) pasien tidak pernah melakukan pemeriksaan HbA1c dalam setahun. Untuk melakukan pemeriksaan gula darah mandiri, semua pasien mempunyai glukometer baik untuk memeriksa glukosa saja atau untuk glukosa dan keton. Pemeriksaan gula darah sewaktu dilakukan 1-2 kali per hari pada 16 (53,3%) pasien dan 6 (20,0%) pasien yang tidak pernah melakukan pemeriksaan, tiga di antaranya menggunakan pompa insulin, sedangkan pemeriksaan keton tidak dilakukan rutin, hanya jika ada keluhan. Sebagian besar pasien menggunakan dana pribadi 22 (3,3%) untuk pengobatan, yang ditanggung asuransi kesehatan (ASKES) 2 (6,7%) dan asuransi kesehatan untuk keluarga miskin (ASKESKIN) 6 (20%) pasien.

Diskusi

Tidak semua pasien yang terdaftar di IKADAR ikut dalam penelitian karena berbagai kesibukan dan keperluan pada saat diadakan penelitian, sehingga tidak dapat dilakukan anamnesis, pemeriksaan laboratorium, maupun pemeriksaan lanjutan. Dari 39 pasien yang ikut dalam penelitian, 25 pasien tidak melakukan pemeriksaan mata sehingga data mengenai retinopati tidak didapatkan.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Batubara⁶ melalui kelompok penelitian *behalf of the diabcare* Indonesia tahun 2001, diperoleh dari tujuh Pusat

Diabetes di Indonesia, penelitian Indra, dan UKK dibandingkan dengan kelompok penelitian Hvidoere dari 21 pusat diabetes internasional, didapatkan perbedaan yang besar pada rata-rata HbA1c (%) yaitu (10,5±2,7) dan (10,1±2,3) dibandingkan (8,2±1,4), tetapi hampir sama dengan penelitian yang dilakukan di Tanzania dengan rata-rata HbA1c (10,65±2,09). Hal ini mungkin disebabkan pada kelompok penelitian Hvidoere sebagian besar dilakukan di negara maju, dan ada dua pusat diabetes dengan kontrol metaboliknya secara signifikan terdapat perbaikan, tetapi perbaikan itu tidak dapat dijelaskan apakah karena cara pemberian terapi insulin atau ada faktor-faktor lain yang mempengaruhi. Mereka melakukan perubahan secara mendasar yaitu perbaikan dalam perawatan, memperbanyak jumlah perawat khusus diabetes, pertemuan staf tiap minggu, pemberian informasi tertulis kepada pasien dan peningkatan jumlah kunjungan rumah dengan tujuan untuk dapat meningkatkan pengetahuan mengenai diabetes dan cara pemberian obat yang benar. Penggunaan analog insulin, penggunaan sistem basal bolus dan pemberian insulin dengan cara *continuous subcutaneous insulin infusion* (CSII) sudah banyak digunakan di negara maju,⁷ sedangkan kebutuhan insulin tidak banyak perbedaan pada beberapa penelitian. Dorchy dkk (1997) mendapatkan 1,0±0,3 IU/kg/hari, Batubara dkk (2001) (1,0±0,3) IU/kg/hari, *The Hvidoere study group* (2007) (1,0±0,3) IU/kg/hari, dan pada penelitian kami (0,9±0,2) IU/kg/hari.⁶⁻⁸

Komplikasi KAD pada penelitian kami terdapat pada 3/24 pasien (12,5%) dengan kontrol metabolik yang tidak baik pada 3 bulan terakhir dengan HbA1c >9,5%. Batubara dkk pada penelitiannya mendapatkan frekuensi KAD 20 per 100 pasien dalam 1 tahun dan lebih tinggi pada pasien perempuan.⁶ Angka kejadian KAD cukup bervariasi tergantung geografis. Di Eropa dan Amerika Utara angka kejadian KAD 15%-67%

dan lebih tinggi lagi di negara sedang berkembang.⁹ Fishbein dan Palumbo mendapatkan KAD 4,6-8 per 1000 pasien DM tipe 1 per tahun dan lebih tinggi pada perempuan, sedangkan KAD terjadi pada awal diagnosis pada 20%-30% dari kasus.³ Di Tanzania kejadian KAD pada awal diagnosis 75%.¹⁰ Pada penelitian kami dapatkan angka kejadian KAD pada awal diagnosis 26 (867%) lebih banyak pada perempuan. Hal ini terjadi sebagai manifestasi awal DM tipe 1 akibat ketidaktahuan gejala awal penyakit diabetes mellitus.¹¹ Selain itu faktor predisposisi yaitu KAD, infeksi, kurangnya kontrol glukosa, masalah psikologi dan pasien yang tidak ditanggung asuransi /kantor³ ataupun pemerintah melalui Gakin. Pada penelitian kami 22 (73,3%) pasien KAD menanggung sendiri biaya pengobatan.

Komplikasi mikrovaskular dapat terjadi pada anak-anak dan dewasa muda. Hal yang mendukung mudahnya terjadi komplikasi adalah umur muda, masa pubertas, dan kontrol metabolik yang tidak baik dan menyebabkan komplikasi mikrovaskular yaitu retinopati, nefropati, dan neuropati.^{2,4,5}

Tanda pertama nefropati diabetik adalah mikroalbuminuria.^{4,5} Pada penelitian kami didapatkan 3 (8,3%) pasien dengan mikroalbumin positif, salah satu pasien tersebut mempunyai kontrol metabolik yang jelek dengan kadar HbA1c $\geq 7,6$, menderita DM tipe 1 antara 1-4 tahun, waktu diagnosis pertama ditegakkan sudah berumur >11 tahun dan memasuki masa pubertas. Batubara dkk mendapatkan mikroalbuminuria 5% dari 64 pasien DM tipe 1, sedangkan di Tanzania 29,3%.^{6,9} Untuk mengetahui komplikasi nefropati diperlukan lebih banyak subjek dan waktu penelitian yang lebih lama. Mikroalbumin disebabkan gangguan ginjal akibat kepatuhan pemakaian obat yang kurang baik, sehingga perlu evaluasi lebih mendalam mengenai penyebabnya. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang merekomendasikan skrining harus dilakukan bila diagnosis diabetes ditegakkan pada masa prepubertal, 5 tahun setelah kejadian, umur 11 tahun atau masa pubertas. Bila diabetes pada masa pubertas harus dilakukan pemeriksaan 2 tahun setelah ditegakkan diagnosis.^{1,12}

Dari 14 pasien DM tipe 1 yang melakukan pemeriksaan di Bagian Mata, tidak ditemukan kelainan pada mata. Lievre dkk mendapatkan komplikasi mata pada 0,7% kasus.¹² Batubara dkk mendapatkan 2 (3%) komplikasi retinopati dari 64 pasien DM tipe

1, sedangkan di Tanzania 22,2%.^{6,9} Masa remaja mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya gangguan penglihatan (retinopati). Untuk itu perlu dilakukan skrining mulai umur 11 tahun dilakukan setiap 2 tahun atau mulai umur 9 tahun dilakukan tiap 5 tahun.¹

Dalam memantau kadar glukosa secara mandiri diperlukan alat glukometer, untuk memonitor kadar gula darah, mengantisipasi terjadinya hipoglikemi atau hiperglikemi sehingga komplikasi dapat dicegah. Pada penelitian kami, semua pasien mempunyai alat glukometer sehingga kejadian komplikasi KAD rendah jika dibandingkan di Tanzania yang hampir semua pasien tidak mempunyai alat glukometer sehingga angka kejadian komplikasi lebih tinggi terutama yang jangka KAD (83,9%) dan hipoglikemi (55,6%).¹⁰ Pada penelitian kami kejadian KAD (76,9%) sebagian besar terjadi pada awal diagnosis dan setelah terdiagnosis semua pasien dianjurkan untuk memiliki alat glukometer. Kejadian KAD setelah terdiagnosis terjadi pada 3 pasien (13,3%). Pada penelitian Batubara dkk didapatkan komplikasi hipoglikemi dalam 12 minggu terakhir pada 5 pasien (8%) dari 64 pasien DM tipe 1.⁸

Pemeriksaan glukosa darah yang ideal adalah empat kali sehari, tiga kali sebelum pemberian obat dan satu kali pada malam hari. Pada penelitian kami pemeriksaan glukosa darah secara mandiri lebih dari dua kali per hari hanya ditemukan pada 2 (6,7%) pasien. Batubara dkk pada penelitiannya mendapatkan sebagian besar pemeriksaan gula darah satu kali per minggu.¹³ Masalah harga glukostik yang mahal dan mungkin pengetahuan yang kurang tentang pentingnya pemeriksaan glukosa darah secara rutin, dan bukan hanya dilakukan jika akan melakukan pemeriksaan ke dokter atau jika ada keluhan.

Kesimpulan

Pada dekade ini sudah banyak kemajuan dalam cara pemberian maupun jenis insulin, yang mempunyai tujuan memperbaiki kontrol metabolik, menurunkan risiko komplikasi vaskular tanpa mengorbankan kualitas hidup sehari-hari. Ditunjang dengan usaha untuk meningkatkan pengetahuan mengenai DM tipe 1 baik penyebab, perjalanan penyakit, kapan harus melakukan skrining untuk mencegah komplikasi yang membahayakan kehidupan. Seiring dengan peningkatan kesadaran dan pengertian mengenai

penyakit diabetes maka kemajuan dalam pengobatan tidak menjadi sia-sia dan kualitas hidup menjadi lebih baik lagi.

Daftar Pustaka

1. ISPAD. Consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents 2000.
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. Fishbein H, Palumbo PJ. Acute metabolic complications in diabetes. Diunduh dari [Http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/america/pdf/chapter13.pdf](http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/america/pdf/chapter13.pdf)
4. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complication. *Pediatr Diabetes* 2007;8:163-70.
5. Raine JE, Donaldson MC, Gregory JW, Savage MO, Hintz RL. Diabetes mellitus. Dalam: Practical endocrinology and diabetes in children. Edisi 2. Philadelphia: Blackwell publishing; 2006. h. 1-33.
6. Batubara JRL. Audit of childhood diabetes control in Indonesia. *Paediatr Indones* 2002;42:280-6.
7. De Beaufort CE, Swift PGF, Skinner CT, Aanstoot HJ, Aman J, Cameron F. The Hvidoere study group on childhood diabetes. Continuing stability of cener differences in pediatric diabetes care : Do advances in diabetes treatment improve outcome ? *Diabetes Care* 2007;9:2245-50.
8. DorchyH, Roggemans MP, Willems D. Glycated hemoglobin and related factor in diabetic children and adolescent under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997;20:2-6.
9. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004;89:188-94.
10. Majaliwa ES, Munubhi E, Ramaiya K, Mpembeni R, Sannyiwa A, Mohn A, Chiarrell F. Survey on acute and chronic complications in children and adolescent with type 1 diabetes at Muhimbili national hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Diabetes Care* 2007;30:2187-92.
11. Batubara JRL, Supartondo. Konsensus nasional pengelolaan diabetes mellitus tipe 1 di Indonesia. Jakarta: IDAI-PERKENI, 2000.
12. Lievre M, Marre M, Robert JJ, Charpentier G, Iannascoli F, Passa P. On behalf of the diabetes, therapeutic strategies an complications (DISCO) investigators. Cross sectional study of care, socioeconomic status and complications in young French patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism* 2005;31:416.
13. Batubara JRL, Firmansyah A, Mansyoer R, Tridjaja B, Pulungan AB. Clinical and laboratory feature of children with insulin dependent diabetes mellitus of more than two years. *Paediatr Indones* 2001;41:256-9.