

**PERBEDAAN ANTARA TERAPI INSULIN BASAL BOLUS DAN INSULIN
MIX TERHADAP PROFIL GLIKEMIK PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagai persyaratan
Mencapai gelar Sarjana Farmasi



Diajukan Oleh:

Salsabila Amanda

33101800074

**PROGRAM STUDI FARMASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

**PERBEDAAN ANTARA TERAPI INSULIN BASAL BOLUS DAN INSULIN
MIX TERHADAP PROFIL GLIKEMIK PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG**

SEMARANG

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Salsabila Amanda

33101800074

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 17 Februari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Penguji I

dr. Nur Anna CS., Sp.PD.KEMD.

Apt. Willi Wahyu Timur, M.Sc.

Pembimbing II

Penguji II

Apt. Farrah Bintang Sabiti, M.Farm.

Apt. Meki Pranata, M.Farm.

Semarang, 17 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., S.H.

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Salsabila Amanda

NIM : 33101800074

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**PERBEDAAN ANTARA TERAPI INSULIN BASAL BOLUS DAN
INSULIN MIX TERHADAP PROFIL GLIKEMIK PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN
AGUNG SEMARANG**

Adalah benar karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil sebagian atau seluruh hasil karya tulis ilmiah orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Apabila dikemudian hari saya terbukti melakukan tindakan plagiat tersebut maka saya siap menerima sanksi apapun termasuk pencabutan gelar sarjana yang telah diberikan.

Semarang, 17 Februari 2023

Yang menyatakan,



Salsabila Amanda

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Salsabila Amanda
NIM : 33101800074
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Kedokteran

Dengan ini menyerahkan karya ilmiah berupa Tugas Akhir/Skripsi/Tesis/Disertasi* dengan judul :

**PERBEDAAN ANTARA TERAPI INSULIN BASAL BOLUS DAN
INSULIN MIX TERHADAP PROFIL GLIKEMIK PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN
AGUNG SEMARANG**

dan menyetujuinya menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif untuk disimpan, dialihmediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikannya di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap mencantumkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/Plagiarisme dalam karya ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 17 Februari 2023

Yang menyatakan,



Salsabila Amanda

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT, dengan segala rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan baik. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bimbingan, dorongan dan bantuan baik material dan spiritual dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang tulus kepada:

1. Allah SWT yang dengan kemurahan hatinya telah memberikan kelancaran kepada hamba untuk bisa menyelesaikan penulisan ini.
2. Bapak Prof. Dr. H. Gunarto, SH., MH selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Bapak Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
4. Ibu Apt. Rina Wijayanti, M.Sc., selaku Kepala Prodi Farmasi Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
5. Ibu dr. Nur Anna CS., Sp. PD. KEMD., selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran, serta membantu proses penelitian dan memberi semangat kepada penulis dengan setulus hati sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan.

6. Ibu Farrah Bintang Sabiti, M.Farm., Apt, selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran dan semangat kepada penulis dengan setulus hati sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan.
7. Bapak Apt. Willi Wahyu Timur, M.Sc., dan Bapak Apt. Meki Pranata, M.Farm., selaku dosen penguji skripsi yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kritik dan saran kepada penulis sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan.
8. Seluruh dosen Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan ilmu selama menempuh kuliah.
9. Pihak Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu proses penelitian dalam pengambilan data, yang berguna dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Bapak Ahmad dan Ibu Eti Hidayati serta adik Moh. Yarfa Ulin Nuha tersayang serta seluruh keluarga tercinta, terima kasih yang tak terhingga atas segala doa, semangat, kasih sayang, motivasi, dan pengorbanan dalam mendampingi. Serta selalu memberi dukungan baik moril maupun materil dan doa yang tak kunjung usai menyertai penulis dalam penulisan skripsi ini.
11. Rekan satu proyek saya, Fitria Shalsyabella dan Nur Risma Alfiani yang telah berjuang bersama, memberikan motivasi, dan membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Sahabat saya Alvina Anggreani, Erike Nur Safitri, Nida Fauziyah Azzahroh, Siska Nurlivia dan Rif'at Nur Aesy Alifah yang selalu dengan tulus

mendukung, mendoakan, menemani, menyemangati dan selalu menyumbangkan ide-ide selama proses penulisan.

13. Keluarga besar angkatan 2018 “Formicidae” yang telah banyak memberikan kenangan dan ilmu semasa perkuliahan.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu, membimbing, memberikan semangat dan motivasi dalam penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran dari pembaca yang bersifat membangun sangat diharapkan demi kemajuan dan kesempurnaan penulisan di masa yang akan datang. Harapan penulis semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak pada umumnya serta perkembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan pada khususnya. Amin.

Jazzakumullah Khairan Katsira, Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 17 Februari 2023

Penulis



Salsabila Amanda

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
BAB I	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat penelitian.....	3
1.4.1. Manfaat teoritis	3
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II.....	5
2.1 Insulin.....	5
2.1.1. Insulin Basal Bolus	7
2.1.2. Insulin Mix	9
2.2 Profil Glikemik.....	9
2.2.1. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah.....	10
2.2.2. HbA1c	11

2.3	Diabetes Melitus.....	12
2.3.1.	Definisi.....	12
2.3.2.	Patofisiologi	14
2.3.3.	Penatalaksanaan Diabetes Melitus	15
2.4	Kerangka Teori.....	18
2.5	Kerangka Konsep	19
2.6	Hipotesis.....	19
BAB III	20
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	20
3.2	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	20
3.2.1	Variabel Penelitian.....	20
3.2.2	Definisi Operasional.....	20
3.3	Populasi dan Sampel	21
3.3.1	Populasi Penelitian.....	21
3.3.2	Sampel Penelitian.....	21
3.4	Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian.....	23
3.4.1	Instrumen Penelitian.....	23
3.4.2	Bahan Penelitian.....	23
3.5	Cara Penelitian	24
3.6	Tempat dan Waktu	24
3.7	Analisis Hasil	24
3.7.1.	Analisis Univariat.....	24
3.7.2.	Analisis Bivariat.....	25
BAB IV	27
4.1	Hasil Penelitian.....	27
4.1.1.	Data Demografi.....	27
4.2	Pembahasan	32
BAB V	39

DAFTAR PUSTAKA	40
DAFTAR LAMPIRAN.....	43



DAFTAR SINGKATAN

DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
HbA1c	: Hemoglobin A1c
GDP	: Gula Darah Puasa
GDS	: Gula Darah Sewaktu
OHO	: Obat Hipoglikemik Oral
IDF	: <i>International Diabetes federation</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Kerangka Teori.....	18
Gambar 2. 2. Kerangka Konsep.....	19
Gambar 3. 1. Cara Penelitian.....	24
Gambar 4. 1. Perbedaan Antara Terapi Kombinasi Insulin Basal Bolus dengan Insulin Mix terhadap HbA1c Sebelum dan Sesudah.....	31



DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1. Distribusi Karakteristik Demografi Pasien DMT2	27
Tabel 4. 2. Jumlah Dosis Harian Pasien Insulin Basal Bolus dan Insulin Mix.....	28
Tabel 4.3. Distribusi Terapi Pasien Insulin Basal Bolus Berdasarkan Kadar HbA1c Sebelum dan Sesudah	29
Tabel 4. 4. Distribusi Terapi Pasien Insulin Mix Berdasarkan Kadar HbA1c Sebelum dan Sesudah	30
Tabel 4. 5. Perbedaan Antara Terapi Kombinasi Insulin Basal Bolus dengan Insulin Mix terhadap HbA1c Sebelum dan Sesudah	30
Tabel 4. 6. Perbedaan Antara Terapi Kombinasi Insulin Terhadap Nilai Hba1c Pada Pasien DM Tipe 2	31



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian.....	43
Lampiran 2. Ethical Clearance	44
Lampiran 3. Hasil Data Demografi.....	45
Lampiran 4. Uji Normalitas Insulin Mix	49
Lampiran 5. Uji Normalitas Insulin Basal Bolus	49
Lampiran 6. Uji <i>Paired Sample T Test</i> Insulin Mix.....	49
Lampiran 7. Uji <i>Paired Sample T Test</i> Insulin Basal Bolus	50
Lampiran 8. Uji T Test Tidak Berpasangan.....	51
Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian.....	51



INTISARI

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) ialah penyakit metabolic yang disebabkan pengurangan sekresi insulin oleh sel β pankreas ataupun disebabkan oleh gangguan fungsi insulin. Profil glikemik dapat ditetapkan melalui dua cara yaitu dengan pengukuran gula darah secara mandiri dan pengujian HbA1c. Pemeriksaan HbA1c direkomendasikan setiap 3 bulan atau 4 kali setahun untuk menentukan kualitas kontrol glikemik.

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cohort prospektif*. Pengambilan data diambil pada bulan September - Desember 2022.

Penelitian ini menggunakan uji *Paires Sample t-test* dan didapatkan hasil data pasien insulin basal bolus sebesar $p = 0,000 < 0,05$ dan data pasien insulin mix sebesar $p = 0,001 < 0,05$. Pada uji *Independent t-test* didapatkan p sebesar $0,001 < 0,05$.

Kesimpulan yang dapat diambil yaitu terdapat perbedaan yang signifikan antara terapi kombinasi insulin basal bolus dengan insulin mix terhadap nilai HbA1c pada pasien DMT2.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) ialah penyakit metabolic yang disebabkan pengurangan sekresi insulin oleh sel β pankreas ataupun disebabkan oleh gangguan fungsi insulin, yang ditandai dengan terjadinya peningkatan gula darah (Fatimah, 2015). International Diabetes federation (IDF) memprediksi pada tahun 2019 akan ada 463 juta pasien DM usia 20 hingga 79 tahun di seluruh dunia atau sama dengan prevelensi sebesar 9,3% dari total populasi pada usia sama (Pangribowo, 2020). Indonesia berada pada urutan keenam di dunia untuk prevalensi diabetes tipe 2. Berdasarkan hasil RISKEDAS pada tahun 2018, prevalensi DMT2 sebesar 21,8% (PERKENI, 2021).

Terapi insulin dapat diberikan pada pasien yang baru terdiagnosa DMT2 dengan ciri gejala dekomposisi metabolik atau dapat juga diberikan pada pasien DMT2 lama dengan kombinasi OHO dosis tertinggi namun tidak terkontrol (PERKENI, 2021). Menurut American Association of Clinical Endocrinologists tahun 2015, insulin diindikasikan untuk pasien DM dengan kadar HbA1c $>9\%$ disertai keadaan dekomposisi metabolik, berat badan berkurang drastis, hiperglikemia berat disertai kondisi ketosis, timbulnya krisis hiperglikemik, kegagalan terapi kombinasi OHO dosis optimal, dan kegagalan terapi dengan human insulin, stres berat (infeksi sistemik, operasi mayor, acute myocardial

infarction, stroke), disfungsi ginjal atau disfungsi hati yang parah, kontraindikasi terhadap OHO, alergi terhadap OHO, kondisi perioperatif sesuai indikasi (Davidson et al., 2016).

Hasil penelitian (Bellido et al., 2015), menemukan bahwa pengobatan regimen insulin basal bolus dan insulin premix menghasilkan glukosa terkontrol, sedangkan pengobatan insulin premix menyebabkan kejadian hipoglikemik lebih tinggi dibandingkan rejimen basal-bolus. Sehingga pengelolaan pengobatan pada pasien DM tipe 2 diberikan secara hati-hati. Penelitian tersebut sependapat dengan penelitian (Philis-Tsimikas et al., 2019), didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna berkaitan dengan penggunaan terapi insulin basal bolus dengan insulin mix terhadap perubahan kadar HbA1c.

Menurut penelitian (Mathieu et al., 2013) yang dilakukan pada 241 pasien DMT2 di Belgia dan Belanda menunjukkan bahwa pasien yang diberikan pengobatan insulin mix menghasilkan kontrol glikemik yang kurang baik, ketika pasien beralih ke regimen basal-bolus kontrol glikemik menjadi lebih baik. Pengobatan dengan kombinasi basal-bolus dapat ditoleransi dengan baik tanpa adanya peningkatan kejadian hipoglikemik atau peningkatan berat badan. Meskipun terjadi peningkatan frekuensi injeksi insulin, pasien lebih memilih regimen basal-bolus; hal ini karena pengobatan regimen basal bolus menghasilkan kontrol glikemik yang lebih baik tanpa adanya peningkatan berat badan yang signifikan atau peningkatan kejadian hipoglikemik. Sehingga peneliti tertarik untuk melaksanakan penelitian terkait perbedaan antara terapi kombinasi

insulin basal bolus dan insulin mix terhadap profil glikemik pada pasien DMT2 di RSISA Semarang.

1.2. Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang di atas, sehingga dapat ditarik suatu rumusan masalah penelitian sebagai berikut : “Bagaimana perbedaan antara terapi kombinasi insulin basal bolus dan insulin mix terhadap profil glikemik pada pasien DMT2 di RSISA Semarang?”.

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan antara terapi kombinasi insulin basal bolus dan insulin mix terhadap profil glikemik pada pasien DMT2 di RSISA Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui data demografi meliputi usia, status perkawinan, kategori insulin, jenis kelamin, nilai HbA1c, lama terapi, lama menderita pada pasien DM tipe 2 di RSISA Semarang.

1.3.2.2. Mengetahui perbedaan antara terapi kombinasi insulin terhadap nilai HbA1c pada pasien DM tipe 2 di RSISA Semarang.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi ilmiah mengenai perbedaan antara terapi kombinasi insulin basal bolus dan

insulin mix terhadap profil glikemik serta dapat berguna sebagai bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada pihak RSISA Semarang mengenai seberapa besar perbedaan antara terapi insulin basal bolus dengan insulin mix terhadap profil glikemik pada pasien DM tipe 2, sehingga dapat digunakan sebagai masukan untuk menjalankan program edukasi secara berkelanjutan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Insulin

Insulin berperan dalam proses tranfer glukosa dari ekstra sel masuk ke dalam sel, dimana insulin bekerja sebagai pembawa glukosa masuk ke dalam sel. Tanpa insulin, glukosa terus bersirkulasi dalam darah karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga menyebabkan kenaikan gula darah. Insulin juga berfungsi menurunkan glukosa darah dan CES lainnya. Glukosa darah dikatakan normal jika berada pada kisaran 90 – 100 mg/dL (Kusnanto, 2016).

Insulin diindikasikan untuk penderita dengan kadar HbA1c > 9% disertai dekompensasi metabolik, berat badan berkurang drastis, hiperglikemia berat disertai kondisi ketosis, timbulnya krisis hiperglikemik, kegagalan terapi kombinasi OHO dosis tertinggi, dan kegagalan terapi dengan human insulin, stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, *acute myocardial infraction*, stroke), disfungsi ginjal atau disfungsi hati yang parah, kontraindikasi terhadap OHO, dan alergi terhadap OHO (Davidson et al., 2016).

Pembagian insulin diklasifikasikan menurut 3 macam, yaitu berdasarkan fungsi insulin untuk mengontrol gula darah, berdasarkan jenis produksi insulin dan berdasarkan durasi kerja insulin.

Pembagian insulin berdasarkan fungsi kontrol glukosa darah:

- a. Insulin prandial

Insulin prandial berperan untuk mengontrol kadar gula darah *post-prandial* (sesudah makan). Penyuntikan insulin prandial dapat dilakukan sebelum makan (*pre-meal*). Insulin yang termasuk kelompok insulin prandial yaitu insulin kerja cepat atau pendek (PERKENI, 2021).

b. Insulin basal

Insulin basal berperan untuk memastikan kelangsungan hemostasis glukosa basal. Pada orang tanpa DM, insulin berperan sebagai pengatur kecepatan produksi gula darah yang berlebihan di hepar melalui proses glikogenolisis dan glukoneogenesis. Insulin yang termasuk kelompok insulin basal adalah insulin kerja menengah atau lama (Pranoto, 2012).

Pembagian insulin berdasarkan jenis bahan pembuatan insulin adalah sebagai berikut:

- a. Human insulin
- b. Insulin analog
- c. Insulin biosimilar (PERKENI, 2021).

Pembagian insulin berdasarkan durasi lama kerja insulin adalah sebagai berikut:

- a. Insulin kerja pendek/cepat (*short acting*): durasi kerja 4 hingga 8 jam, Penyuntikan insulin dapat dilakukan sebelum makan. Insulin ini berfungsi mengontrol gula darah sesudah makan.
- b. Insulin kerja menengah (*intermediate acting*): durasi kerja 8 hingga 12 jam, insulin kerja menengah berfungsi untuk mengontrol GDP.

- c. Insulin kerja panjang (*long acting*): durasi kerja 12 hingga 24 jam, diberikan malam hari sebanyak 1 kali sebelum tidur atau sebanyak 2 kali yaitu 1 kali pada pagi hari dan 1 kali pada malam hari.
- d. Insulin premixed atau campuran, adalah kombinasi insulin kerja cepat dan menengah (human insulin) atau kombinasi insulin kerja pendek dan menengah (insulin analog) (PERKENI, 2021).

2.1.1. Insulin Basal Bolus

Regimen insulin basal bolus merupakan insulin bolus (insulin kerja menengah atau panjang) yang dikombinasikan terpisah dengan injeksi insulin prandial (insulin kerja pendek atau cepat) pada setiap makan. Keuntungan pengobatan regimen basal-bolus yaitu lebih banyak penyesuaian jadwal makan dan dosis dalam merespons kandungan karbohidrat yang berbeda dalam setiap makanan (Lukito, 2020). Terapi insulin dapat digunakan pasien yang baru terdiagnosa DMT2 dengan ciri gejala dekompensasi metabolik atau dapat diberikan pada pasien DMT2 lama dengan kombinasi obat hipoglikemi oral (OHO) namun tidak terkontrol (PERKENI, 2021).

Pemberian insulin basal bolus pada pasien DMT2 menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kontrol glikemik. Pemberian insulin basal bolus dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien tanpa adanya peningkatan berat badan yang signifikan atau peningkatan kejadian hipoglikemik (Mathieu et al., 2013). Pemberian regimen basal-bolus dengan insulin kerja panjang sekali sehari

dan insulin analog kerja cepat sebelum makan efektif dalam meningkatkan kontrol glikemik dan dapat mengurangi tingkat komplikasi pada pasien DMT2 (Bellido et al., 2015).

Distribusi insulin basal dan bolus biasanya 40-50% dari basal, dan 50-60% didistribusikan sebagai insulin prandial setiap makan. Insulin prandial berkisar antara 10% hingga 20% per makanan, tergantung pada kandungan karbohidrat makanan tersebut. Dosis komponen basal dan prandial dititrasi sesuai dengan SMBG reguler untuk mencapai target kadar glukosa puasa, sebelum dan sesudah makan. Insulin basal harus dititrasi sekali atau dua kali seminggu dengan target glukosa plasma puasa 80-130 mg/dL. Frekuensi titrasi insulin basal akan tergantung pada sifat farmakokinetik bentuk sediaan insulin yang digunakan. Dosis insulin prandial dititrasi berdasarkan nilai glukosa *post-prandial* dan asupan karbohidrat setiap kali makan (Priya et al., 2020).

Insulin basal bolus dikaitkan dengan risiko hipoglikemia. Oleh karena itu, pemberian bolus basal harus disertai dengan konseling pasien dan pengasuh yang rinci, metode pemberian insulin, pemantauan kadar glukosa, pencegahan, deteksi, dan pengobatan hipoglikemia harus dijelaskan secara rinci. Dosis insulin harus minimal, asalkan indeks glikemik target tercapai. Pasien harus diingatkan bahwa insulin bukanlah pengganti modifikasi gaya hidup, namun sebaliknya. Pengawasan medis secara teratur juga diperlukan untuk meminimalkan efek samping (Priya et al., 2020).

2.1.2. Insulin Mix

Insulin campuran atau mix adalah kombinasi insulin kerja cepat dengan menengah dalam jumlah tertentu dalam 1 vial atau dalam 1 pen insulin. Biasanya insulin ini disuntikkan 2 hingga 3 kali sehari sebelum makan (Afifah, 2016). Insulin mix lebih banyak digunakan pasien diabetes melitus karena membutuhkan jumlah suntikan yang lebih sedikit dibandingkan dengan insulin bolus basal, tetapi insulin mix memiliki risiko hipoglikemia yang lebih tinggi, sehingga pada penggunaan insulin ini perlu memperhatikan pengaturan dosis. (PERKENI, 2021).

Insulin mix ialah salah satu pengobatan yang banyak diresepkan pada penderita DM2 di negara Eropa, Asia, dan Amerika Latin. Insulin mix banyak diresepkan untuk pasien dengan DM2 karena terbukti dapat meningkatkan kontrol glikemik, suntikan harian yang lebih sedikit, dan kontrol glukosa postprandial yang lebih baik dibandingkan dengan insulin basal (Bellido et al., 2015).

2.2 Profil Glikemik

Profil glikemik merupakan gambaran glukosa darah penderita DM. Diagnosis DM harus ditegakkan berdasarkan pengukuran glukosa darah. Penderita DM juga memiliki kriteria diagnostik yang spesifik, terutama dalam pengukuran glukosa darah sewaktu (GDS) dan glukosa darah puasa (GDP), dengan kadar gula darah ≥ 200 mg/dL dan hasil GDP ≥ 126 mg/dl dapat digunakan untuk mendeteksi diabetes melitus (Sengka, 2013). Menurut (ADA, 2015), profil glikemik dapat ditetapkan melalui dua cara yaitu dengan

pengukuran gula darah secara mandiri dan pengujian HbA1c. Pemantauan gula darah secara mandiri, dimana penderita diabetes melitus melakukan pengecekan mandiri gula darahnya pada waktu tertentu. Pemeriksaan HbA1c dapat memberikan gambaran keseimbangan gula darah penderita DM 2-3 bulan terakhir. Menurut (ADA, 2015), penurunan A1c sebesar $< 7\%$ dapat mengurangi risiko komplikasi mikrovaskular. Kadar A1c sebesar $< 7\%$ bisa didapatkan dengan mempertahankan GDP < 130 mg / dL dan gula darah postprandial (GDPP) < 180 mg / dL. (Inzucchi et al., 2015).

2.2.1. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah

Adapun hal-hal yang mempengaruhi kadar gula darah diantaranya usia, aktifitas fisik, kepatuhan minum obat, merokok dan stress.

a. Usia

Pada orang berusia ≥ 60 tahun, fungsi tubuh memburuk karena pengurangan sekresi atau resistensi insulin secara fisiologis, menyebabkan ketidakmampuan tubuh untuk mengontrol kadar gula darah (Jelantik & Haryati, 2017).

b. Aktifitas fisik

Aktifitas fisik dapat meningkatkan kerja insulin dalam metabolisme glukosa. Aktivitas fisik merangsang penggunaan insulin dan pemanfaatan gula darah serta dapat meningkatkan aktivitas otot (Isnaini & Ratnasari, 2018).

c. Kepatuhan minum obat

Kepatuhan minum obat merupakan salah satu faktor yang berkaitan erat dengan kontrol glikemik pada pasien DMT2, dimana pasien dengan kepatuhan obat rendah memiliki kontrol gula darah yang buruk (Berkat & Saraswati Lintang Dian, 2018).

d. Merokok

Merokok dapat merusak pembuluh darah dengan mempersempitnya. Pasokan oksigen ke beberapa organ vital menjadi lebih sulit. Selain itu, merokok juga menyebabkan peningkatan gula darah yang berujung pada diabetes yang lebih parah (Berkat & Saraswati Lintang Dian, 2018).

e. Stress

Stress sangat terkait dengan perkembangan diabetes. Diabetes sering disebut sebagai penyakit yang tidak dapat disembuhkan karena merupakan penyakit dengan komplikasi terbanyak terkait dengan kenaikan kadar gula darah (Berkat & Saraswati Lintang Dian, 2018).

2.2.2. HbA1c

HbA1c adalah tes yang berfungsi sebagai indikator kontrol gula darah dan juga dapat digunakan untuk memonitoring glukosa darah selama 1-3 bulan terakhir. HbA1c digunakan sebagai parameter utama dalam penatalaksanaan diabetes melitus. Menurut UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Mellitus Study*), semakin tinggi kadar HbA1c, semakin besar kemungkinan komplikasi dari DM (Prawansa Amran & Rahman, 2018).

HbA1c juga direkomendasikan sebagai tujuan akhir pengobatan dan direkomendasikan untuk diberikan setidaknya dua kali setahun. Jika tujuan pengobatan tidak tercapai, dianjurkan untuk melakukan tes HbA1c empat kali setahun (Hartini, 2016).

Jika rata-rata HbA1c 8%, atau di atas kadar normal yaitu 7%. Perlu dilakukan pencegahan dan pengobatan yang dapat dijadikan acuan dalam penanganan penyakit diabetes mellitus. Penatalaksanaan DM memiliki empat pilar yaitu edukasi, terapi nutrisi, olahraga dan intervensi farmakologis (Prawansa Amran & Rahman, 2018).

Kadar HbA1c darah yang normal adalah $< 7\%$ gula darah (PERKENI, 2021). Tingginya kadar HbA1c dapat menyebabkan komplikasi diabetes melitus. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) dan UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) telah menunjukkan penurunan HbA1c memiliki beberapa keuntungan, untuk 1% pengurangan kadar HbA1c, infark miokardial 14%, mengurangi kematian yang disebabkan DM hingga 21%, komplikasi mikrovaskular 37%, dan penyakit arteri perifer 43% (Hartini, 2016).

2.3 Diabetes Melitus

2.3.1. Definisi

Diabetes melitus ialah penyakit kronik yang terjadi apabila pankreas tidak memproduksi insulin dalam jumlah sedikit atau apabila tubuh tidak dapat memanfaatkan insulin yang diproduksi secara efektif. Pada penderita diabetes melitus umumnya akan mengalami peningkatan gula darah yang tidak normal,

sehingga mengakibatkan kerusakan parah jantung dan komplikasi mirovaskular (WHO, 2016).

Klasifikasi diabetes melitus menurut (ADA, 2018) dapat dibagi menjadi empat macam, yaitu:

a. Diabetes melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) disebabkan oleh kerusakan sel β di pankreas akibat autoimunitas. Pada penderita DMT1 terdapat sedikit sekresi insulin atau tidak ada sedikitpun. DMT1 disebabkan oleh reaksi autoimun yang menghancurkan sel β pankreas sehingga menimbulkan kerusakan sistem kekebalan tubuh. Pada DMT1, pankreas tidak mampu memproduksi insulin. Maka pasien DMT1 perlu mendapatkan insulin. Tanpa insulin, pasien kehilangan kesadaran dan juga dikenal sebagai koma ketoasidosis atau koma diabetik (ADA, 2018).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk menanggapi insulin secara normal. Faktor keturunan dan lingkungan dapat mempengaruhi penyakit DMT2 seperti usia, obesitas, resistensi insulin, pola makan, kurang berolahraga dan gaya hidup penderita yang tidak sehat (Betteng, 2014).

c. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes gestasional (GDM) merupakan komplikasi pada ibu hamil seperti peningkatan kepentingan operasi caesar, peningkatan kejadian ketonemia, preeklamsia, ISK, gangguan perinatal (makrosom, hipoglikemia neonatal dan terkait erat dengan peningkatan ikterus neonatal). GDM biasanya didiagnosis setelah 20 minggu kehamilan. Hormon plasenta, yang memengaruhi metabolisme glukosa berlawanan dengan insulin, meningkat secara signifikan. Wanita dengan sekresi insulin yang adekuat dapat mengatasi resistensi insulin dengan mensekresi insulin endogen lebih banyak untuk mempertahankan kadar gula darah (Adli, 2021).

d. Diabetes Melitus Tipe Lain

Jenis diabetes tertentu lainnya, seperti kecacatan genetika fungsi sel dan insulin, insufisiensi eksokrin pankreas (misalnya *cystic fibrosis*), penyakit yang disebabkan oleh obat-obatan (pengobatan HIV/AIDS) dan diabetes gestasional (ADA, 2018).

2.3.2. Patofisiologi

Gangguan umpan balik antara kerja insulin dan sekresi insulin menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Kerja insulin pada jaringan adiposa, jaringan hepar dan otot (resistensi insulin pada DM2) dan sekresi insulin oleh sel β pankreas (disfungsi sel pada DM2) terpengaruh. Pada DM2, resistensi insulin meningkatkan glukosa hati dan menurunkan glukosa pada kadar insulin yang ditentukan dalam otot dan jaringan adiposa. Selain itu, disfungsi seluler mengakibatkan pelepasan insulin berkurang, sehingga tubuh tidak dapat

mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Resistensi insulin dan disfungsi seluler terjadi pada awal patogenesis DMT2 (Zheng et al., 2018).

Obesitas, kurang olahraga dan penuaan merupakan penyebab resistensi insulin. Pembuatan glukosa hepatic yang berlebih bisa terjadi pada pasien dengan DMT2. Penurunan aksi insulin pada penderita DMT2 bersifat relatif (Fatimah, 2015).

Perkembangan diabetes tipe 2 dimulai dengan sel β pankreas memperlihatkan penurunan sekresi insulin, yang mengakibatkan tubuh tidak dapat mengkompensasi resistensi insulin. Penanganan yang kurang tepat akan semakin merusak sel β pankreas. Kerusakan sel β pankreas akan mengakibatkan defisiensi insulin, sehingga penderita membutuhkan insulin dari luar tubuh. Penderita diabetes tipe 2 biasanya memiliki dua faktor, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Kahn, Steven E., Cooper, Mark E., Del Prato & M.D, 2014).

2.3.3. Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Menurut (PERKENI, 2021) tujuan dilakukan penanganan diabetes melitus yaitu untuk meningkatkan kualitas hidup penderita DM. Terapi farmakologi diberikan bersamaan dengan pengendalian pola makan dan pengaturan pola hidup sehat.

1) Obat Hipoglikemi Oral (OHO)

Menurut (PERKENI, 2021) berdasarkan mekanisme kerja obat antihyperglykemik dikelompokkan menjadi beberapa golongan, sebagai berikut:

a. Golongan obat peningkat sekresi insulin: Sulfonilurea dan Glinid

Sulfonilurea bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin oleh sel β pankreas. Sedangkan mekanisme glinide sama dengan turunan sulfonilurea, dengan fokus meningkatkan sekresi insulin pada fase awal, sehingga dapat mengatasi hiperglikemia postprandial.

b. Golongan obat yang meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin:
Metformin dan Tiazolidindion (TZD)

Mekanisme metformin yaitu menurunkan pembentukan glukosa hepatic (glukoneogenesis) dan peningkatan kadar glukosa perifer. Sedangkan aksi thiazolidinediones (TZD) adalah mengurangi resistensi insulin akibat banyaknya protein yang mengangkut glukosa, sehingga meningkatkan kadar glukosa perifer.

c. *Alpha glucosidase inhibitor*

Mekanisme *Alpha glucosidase inhibitor* yaitu mencegah absorpsi glukosa di usus halus, menurunkan gula darah tubuh setelah makan.

d. *Dipeptidil Peptidase 4 Inhibitor* (DPP-4)

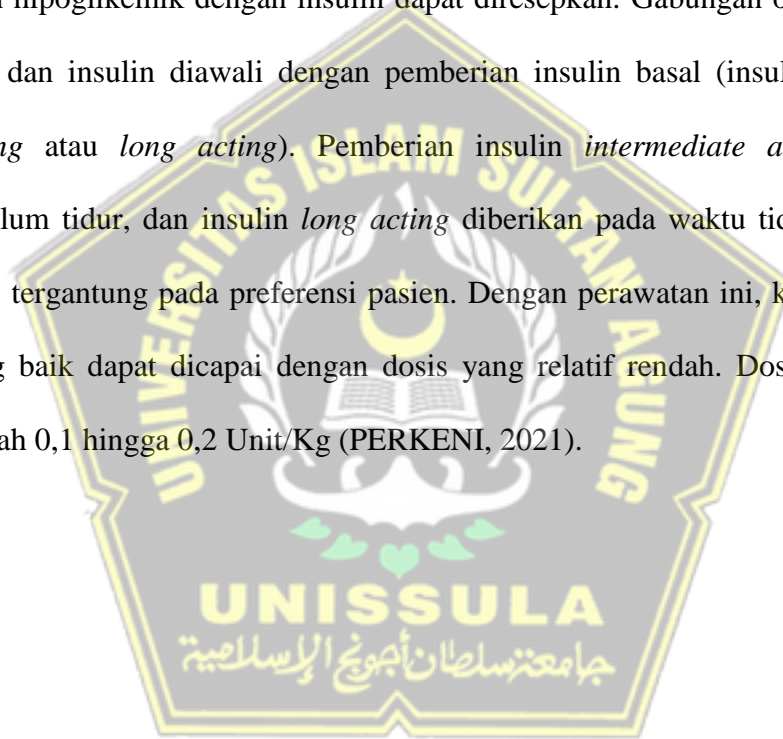
Mekanisme *DPP-4 Inhibitor* yaitu menahan kerja enzim DPP-4 akibatnya GLP-1 (*glucose-like peptide-1*) tetap dalam bentuk aktifnya pada konsentrasi tinggi. GLP-1 berfungsi untuk meningkatkan pengeluaran insulin dan menurunkan pengeluaran glukagon.

e. *Sodium Glucose co-Transporter 2 Inhibitor* (SGT-2)

Mekanisme SGT-2 *Inhibitor* yaitu mencegah penyerapan kembali glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan pengeluaran glukosa urin (PERKENI, 2021).

2) Kombinasi obat oral dan suntikan insulin

Jika kombinasi dua obat gagal mencapai tujuan glikemik, kombinasi dua agen hipoglikemik dengan insulin dapat diresepkan. Gabungan obat antidiabetik oral dan insulin diawali dengan pemberian insulin basal (insulin *intermediate acting* atau *long acting*). Pemberian insulin *intermediate acting* diberikan sebelum tidur, dan insulin *long acting* diberikan pada waktu tidur atau di pagi hari, tergantung pada preferensi pasien. Dengan perawatan ini, kontrol glikemik yang baik dapat dicapai dengan dosis yang relatif rendah. Dosis insulin basal adalah 0,1 hingga 0,2 Unit/Kg (PERKENI, 2021).



2.4 Kerangka Teori



Gambar 2. 1. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2. 2. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat perbedaan antara terapi kombinasi insulin basal bolus dengan insulin mix terhadap nilai HbA1c.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cohort prospektif*.

3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah terapi kombinasi insulin basal bolus dan insulin mix.

3.2.1.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah profil glikemik.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1. Terapi Insulin Kombinasi Basal Bolus

Terapi insulin kombinasi basal bolus merupakan pemberian basal yang dikombinasikan terpisah dengan injeksi prandial.

Alat ukur : rekam medik

Skala pengukuran: nominal

3.2.2.2. Terapi Insulin Mix

Terapi insulin mix merupakan kombinasi insulin kerja-menengah dan kerja-cepat dalam jumlah yang spesifik dalam 1 botol atau pen insulin.

Alat ukur : rekam medik

Skala pengukuran: nominal

3.2.2.3. Profil Glikemik

Profil glikemik merupakan nilai HbA1c pada penderita diabetes melitus.

Alat ukur : rekam medik

Skala pengukuran: numerik

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua penderita dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2 di RSISA Semarang.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah penderita dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi kombinasi insulin basal bolus dan insulin mix di RSISA Semarang. Teknik sampling yang digunakan adalah teknik sampling Non Random (*Non Probability*) yaitu *purposive sampling*.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien DMT2 yang mendapatkan terapi kombinasi insulin basal bolus dan insulin mix di RSISA Semarang.

- 2) Pasien DMT2 yang mendapatkan terapi kombinasi insulin basal bolus dan insulin mix antara 30-70 unit.
- 3) Pasien DMT2 usia ≥ 26 tahun
- 4) Lama menderita ≥ 6 bulan.
- 5) Lama terapi ≥ 6 bulan.
- 6) Rekam medik lengkap.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien DMT2 yang tercatat memiliki gagal ginjal berat.
- 2) Rekam medis tidak lengkap.

Besar sampel dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus Sopiyyudin (Dahlan, 2013):

$$\begin{aligned}
 N_1 = n_2 &= \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right]^2 \\
 &= \left[\frac{(1,28 + 1,03)40}{20} \right]^2 \\
 &= \left[\frac{(2,31)40}{20} \right]^2 \\
 &= \left[\frac{92,4}{20} \right]^2 \\
 &= 4,62^2 \\
 &= 21,3
 \end{aligned}$$

keterangan:

n = Besaran spesimen rendah yang dibutuhkan

$Z\alpha$ = Penyimpangan varietas I 10% = 1,28

$Z\beta$ = Penyimpangan varietas II 15% = 1,03

$X_1 X_2$ = Rata-rata yang dianggap bermakna

S = Variasi data variabel yang diteliti

Berdasarkan Rumus, maka:

Berdasarkan perhitungan rumus diatas maka diperoleh besar sampel sebanyak 21 pasien dengan mengantisipasi kemungkinan *drop out* sebesar 10%, maka $(10\% \times 21) + 21 = 23,1$. Sehingga besar sampel yang dibutuhkan adalah 23 pasien.

3.4 Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian

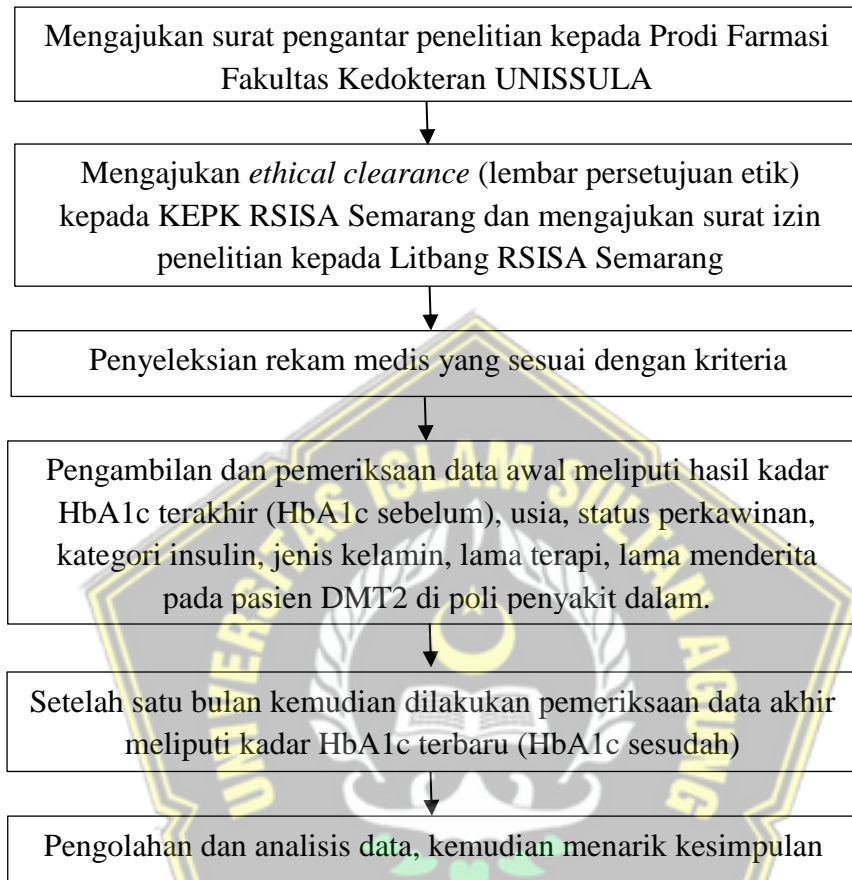
3.4.1 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah data rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi kombinasi insulin basal bolus dan insulin mix di RSISA Semarang.

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah penderita diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi kombinasi insulin basal bolus dan insulin mix di RSISA Semarang beserta rekam medik.

3.5 Cara Penelitian



Gambar 3. 1. Cara Penelitian

3.6 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada September – Desember 2022.

3.7 Analisis Hasil

3.7.1. Analisis Univariat

Analisis univariat ini digunakan untuk menggambarkan variabel yang diteliti dengan cara menghitung distribusi frekuensi pasien. Data univariat ini

terdiri atas terapi kombinasi insulin basal bolus dan insulin mix sebagai variabel bebas, dan profil glikemik sebagai variabel terikat.

3.7.2. Analisis Bivariat

a. Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk*. Kesimpulan hasil analisis data berdistribusi normal jika nilai *p sig. (2-Tailed) > 0,05* dan jika *p sig. (2-Tailed) < 0,05* maka data tidak normal.

b. Uji *Paired Sample T Test*

Apabila data berdistribusi normal, data dianalisis dengan uji *Paired-sample t test* yaitu untuk melihat apakah terdapat perbedaan antara terapi kombinasi insulin basal bolus dan insulin mix terhadap profil glikemik pada pasien DMT2 di RSISA Semarang. Kesimpulan hasil analisis data dilakukan dengan melihat nilai *p sig. (2-Tailed)*, yaitu bila nilai $p < 0,05$ maka terdapat perbedaan yang signifikan antara terapi insulin basal bolus dengan insulin mix terhadap HbA1c. Akan tetapi bila nilai $p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan yang signifikan antara terapi insulin basal bolus dengan insulin mix terhadap HbA1c.

c. Uji *Independent T Test*

Data diuji dengan uji independent t-test digunakan untuk melihat perbedaan rerata antara 2 kelompok yang tidak berpasangan. Kesimpulan hasil analisis data dilakukan dengan melihat nilai *p sig. (2-Tailed)*, yaitu bila nilai $p < 0,05$ maka terdapat perbedaan yang signifikan antara HbA1c sesudah pemberian

insulin basal bolus dengan HbA1c sesudah pemberian insulin mix. Akan tetapi bila nilai $p > 0,05$ maka tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara HbA1c sesudah pemberian insulin basal bolus dengan HbA1c sesudah pemberian insulin mix.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan September hingga bulan Desember 2022 di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

4.1.1. Data Demografi

1. Distribusi Karakteristik Demografi Pasien Diabetes Mellitus Tipe

Tabel 4. 1. Distribusi Karakteristik Demografi Pasien DMT2

Karakteristik	Jumlah	%
Usia		
Dewasa awal 26 – 35 tahun	0	0%
Dewasa akhir 36 – 45 tahun	10	14,1 %
Lansia awal 46 – 55 tahun	28	39,4%
Lansia akhir 56 – 65 tahun	25	35,2%
Manula > 65 tahun	8	11,3%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	22	31,0%
Perempuan	49	69,0%
Kategori Insulin		
Insulin Mix	43	60,6%
Insulin Basal Bolus	28	39,4%
Status Perkawinan		
Menikah	71	100,0%
Belum Menikah	0	0%
Lama Terapi		
> 6 bulan	38	53,5%
2-5 tahun	24	33,8%
> 5 tahun	9	12,7%
Lama Menderita		
> 6 bulan	26	36,6%
2-5 tahun	26	36,6%
> 5 tahun	19	26,8%

Berdasarkan hasil distribusi usia lebih banyak ditemukan pada pasien lansia awal 46 – 55 tahun yakni sebanyak 28 pasien (39,4%), lansia akhir 56 – 65 tahun sebanyak 25 pasien (35,2%), dewasa akhir 36 – 45 sebanyak 10 pasien (14,1%), manula > 65 tahun sebanyak 8 pasien (11,3%) dan dewasa awal sebanyak 0 pasien (0%). Berdasarkan hasil distribusi jenis kelamin, lebih banyak ditemukan pada perempuan yaitu sebanyak 49 pasien (69,0%) dibandingkan laki-laki yaitu 22 pasien (31,0%). Pasien yang mendapatkan pengobatan insulin mix sebanyak 43 pasien (60,6%) sedangkan pasien yang mendapatkan pengobatan insulin basal bolus sebanyak 28 pasien (39,4%). Sebanyak 71 pasien (100,0%) dalam penelitian berstatus telah menikah. Sebanyak 38 pasien (53,5%) telah mendapatkan terapi insulin selama > 6 bulan, sebanyak 24 pasien (33,8%) telah mendapatkan terapi insulin selama 2-5 tahun dan sebanyak 9 pasien (12,7%) telah mendapatkan terapi insulin selama > 5 tahun. Sebanyak 26 pasien (36,6%) telah menderita diabetes melitus tipe 2 selama > 6 bulan dan selama 2-5 tahun. Sedangkan sebanyak 19 pasien (26,8%) telah menderita diabetes melitus tipe 2 selama > 5 tahun.

Tabel 4. 2. Jumlah Dosis Harian Pasien Insulin Basal Bolus dan Insulin Mix

Jumlah Dosis Harian (IU)	Jumlah	%
Insulin Mix		
30 - 40 IU	19	44,2%
41 - 60 IU	15	34,9%
61 - 70 IU	9	20,9%
Insulin Basal		

30 - 40 IU	25	89,3%
41 - 60 IU	3	10,7%
61 - 70 IU	0	0
Insulin Bolus		
30 - 40 IU	15	53,6%
41 - 60 IU	13	46,4%
61 - 70 IU	0	0

Berdasarkan jumlah dosis harian terbanyak digunakan yaitu insulin basal

30 – 40 IU sebanyak 19 pasien, 41 – 60 IU sebanyak 3 pasien. Sedangkan pada pengguna insulin bolus 30 – 40 IU sebanyak 15 pasien dan 41 – 60 IU sebanyak 13 pasien. Dan pada insulin mix 30 – 40 IU sebanyak 19 pasien, 41 – 60 IU sebanyak 15 pasien dan 61 – 70 IU sebanyak 9 pasien.

2. Distribusi Terapi Pasien Insulin Basal Bolus dan Insulin Mix berdasarkan Kadar HbA1c

Tabel 4.3. Distribusi Terapi Pasien Insulin Basal Bolus Berdasarkan Kadar HbA1c Sebelum dan Sesudah

Kategori HbA1c	Sebelum		Sesudah	
	Jumlah	%	Jumlah	%
Terkontrol < 7	0	0%	4	14,2%
Tidak terkontrol > 7	28	100,0%	24	85,8%
Total	28	100,0%	28	100,0%

Pengambilan data dimulai dari pemeriksaan HbA1c pada bulan pertama (sebelum) dan dibulan berikutnya (sesudah). Tabel 4.2. Menunjukkan bahwa pasien yang diberikan pengobatan insulin basal bolus mendapatkan kadar HbA1c tidak terkontrol lebih banyak, yakni pada kadar HbA1c sebelum didapatkan sebanyak 28 pasien (100,0%) kadar HbA1c tidak terkontrol. Sedangkan kadar

HbA1c sesudah yakni sebanyak 24 pasien (85,8%) kadar HbA1c tidak terkontrol dan sebanyak 4 pasien (14,2%) kadar HbA1c terkontrol.

Tabel 4. 4. Distribusi Terapi Pasien Insulin Mix Berdasarkan Kadar HbA1c Sebelum dan Sesudah

Kategori HbA1c	Sebelum		Sesudah	
	Jumlah	%	Jumlah	%
Terkontrol < 7	0	0%	6	13,8%
Tidak Terkontrol > 7	43	100,0%	37	86,2%
Total	43	100,0%	43	100,0%

Tabel 4.3. Menunjukkan bahwa pasien yang diberikan pengobatan insulin mix mendapatkan kadar HbA1c tidak terkontrol lebih banyak, yakni pada kadar HbA1c sebelum didapatkan sebanyak 43 pasien (100,0%) kadar HbA1c tidak terkontrol. Sedangkan kadar HbA1c sesudah yakni sebanyak 37 pasien (86,2%) kadar HbA1c tidak terkontrol dan sebanyak 6 pasien (13,8%) kadar HbA1c terkontrol.

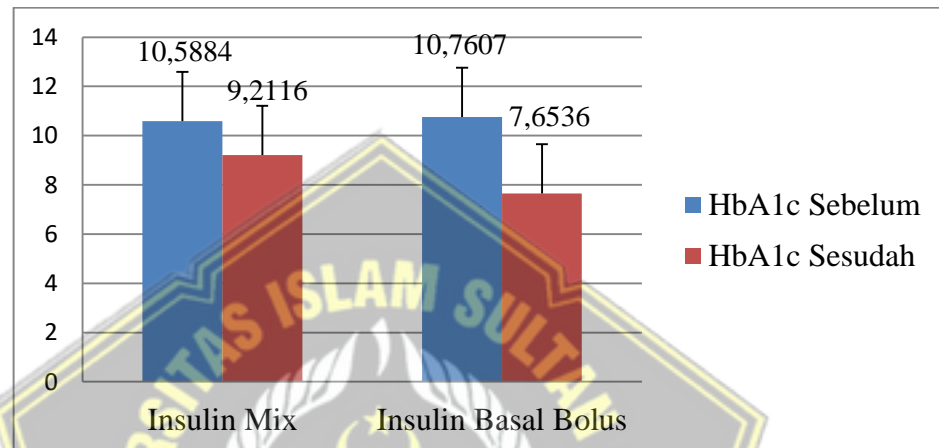
4.1.2. Perbedaan Antara Terapi Kombinasi Insulin Basal Bolus dengan Insulin Mix terhadap HbA1c Sebelum dan Sesudah

Tabel 4. 5. Perbedaan Antara Terapi Kombinasi Insulin Basal Bolus dengan Insulin Mix terhadap HbA1c Sebelum dan Sesudah

	Mean (Min-Maks)	Nilai <i>P</i>
Insulin Mix		
HbA1c Sebelum (n=43)	10,5884 (0,6 – 2,1)	0,001
HbA1c Sesudah (n=43)	9,2116 (0,6 – 2,1)	
Insulin Basal Bolus		
HbA1c Sebelum (n=28)	10,7607 (2,3 - 3,9)	

HbA1c Sesudah (n=28)	7,6536 (2,3 - 3,9)	0,000
----------------------	--------------------	-------

Gambar 4. 1. Perbedaan Antara Terapi Kombinasi Insulin Basal Bolus dengan Insulin Mix terhadap HbA1c Sebelum dan Sesudah



Berdasarkan *output* hasil *uji paired T test* data pasien insulin basal bolus dapat diketahui bahwa nilai *Sig. (2-tailed)* sebesar $0,000 < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar HbA1c sebelum dan sesudah. Sedangkan berdasarkan *output* hasil *uji paired T test* data pasien insulin mix dapat diketahui bahwa nilai *Sig. (2-tailed)* sebesar $0,001 < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar HbA1c sebelum dan sesudah.

Tabel 4. 6. Perbedaan Antara Terapi Kombinasi Insulin Terhadap Nilai HbA1c Pada Pasien DM Tipe 2

	Mean (Min - Maks)	Nilai P
HbA1c Sesudah	1,5581 (0,6 – 2,4)	0,001

Berdasarkan hasil *uji independent t-test* data HbA1c pasien insulin basal bolus dan insulin mix didapatkan nilai *Sig. (2-tailed)* sebesar $0,001 < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar HbA1c sesudah penggunaan insulin basal bolus dan insulin mix.

4.2 Pembahasan

Penelitian ini dilakukan pada bulan September hingga bulan Desember 2022 di Poliklinik Penyakit Dalam RSISA Semarang. Pasien pada penelitian ini adalah pasien diabetes melitus tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi yang berjumlah 71 pasien. Dari 71 pasien, terdapat 43 pasien yang mendapatkan pengobatan Insulin Mix dan 28 pasien yang mendapatkan pengobatan Insulin Basal Bolus.

Berdasarkan distribusi usia, didapatkan hasil bahwa pasien DM Tipe 2 dengan rentang usia lansia awal 46 - 55 tahun merupakan pasien dengan presentase paling tinggi sebanyak 28 pasien (39,4%), pasien dengan rentang usia lansia akhir 56 - 65 tahun sebanyak 25 (35,2%), pasien dengan rentang usia dewasa akhir 36 - 45 tahun sebanyak 10 pasien (14,1%) dan pasien dengan rentang usia manula > 65 tahun sebanyak 8 pasien (11,3%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Kabosu et al., (2019), dimana pasien dengan rentang usia > 30 tahun lebih banyak dibandingkan dengan usia < 30 tahun. Hal ini sangat berkaitan erat dengan proses penuaan yang dapat menyebabkan perubahan fungsi tubuh yang mempengaruhi peningkatkan resistensi insulin. Penelitian lain

mengatakan pasien berusia > 45 tahun memiliki risiko terkena DM Tipe 2 8 kali lebih besar yaitu 79,2% (Kekenusa et al., 2018). Pada pasien diabetes melitus dan pasien pre diabetes yang berusia lebih dari 20 tahun berisiko mengalami peningkatan nilai HbA1c sebesar 0,01% pertahunnya. Sedangkan pertambahan usia 10 tahun berisiko mengalami peningkatan nilai HbA1c sebesar 0,08% hingga 0,09% (Hasanah & Ikawati, Apt., 2021).

Berdasarkan distribusi jenis kelamin, didapatkan hasil pasien DM Tipe 2 didominasi oleh jenis kelamin perempuan sebanyak 49 pasien (69,0%) dibandingkan dengan laki-laki sebanyak 22 pasien (31,0%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Kabosu et al., (2019) menyatakan bahwa pasien jenis kelamin perempuan berisiko terkena DM Tipe 2 lebih tinggi dibanding laki-laki. Hal ini disebabkan karena perempuan mengalami menopause yang menyebabkan distribusi lemak dalam tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut. Menurut penelitian Lilmawati et al., (2022) menyatakan bahwa pada perempuan yang mengalami menopause terjadi penurunan kadar hormon estrogen dan progesteron, dimana kedua hormon tersebut berfungsi menjaga kadar gula darah dalam tubuh. Selain itu, perempuan juga berisiko mengalami obesitas lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Jumlah kalori penderita obesitas sangat banyak sehingga sel β pankreas tidak mampu memproduksi insulin untuk mengontrol asupan kalori tubuh. Hal ini mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Pada penelitian (Sa'dyah et al., 2021)

menyatakan bahwa perempuan berisiko terkena DMT2 lebih tinggi karena perempuan lebih mudah mengalami stress, stress dapat mempengaruhi kadar glukosa darah. Selain itu, dapat juga disebabkan oleh penggunaan obat kontrasepsi oral.

Berdasarkan distribusi kategori insulin, didapatkan hasil bahwa sebagian besar pasien dalam penelitian mendapatkan pengobatan insulin mix yakni sebanyak 43 pasien (60,6%), dan pasien yang mendapatkan pengobatan insulin basal bolus sebanyak 28 pasien (39,4%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Gamayanti et al., (2018), dimana pemberian insulin mix lebih dianjurkan dibandingkan pemberian insulin basal bolus pada keadaan seperti pada pasien yang lebih tua, pasien yang memerlukan pendampingan saat penyuntikan, pasien yang lebih menyukai kontrol diabetes tidak terlalu ketat dan pasien yang memiliki tingkat kepatuhan rendah. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian tersebut, karena sebagian besar pasien DMT2 pada penelitian ini berusia tua.

Berdasarkan distribusi status perkawinan, didapatkan hasil bahwa mayoritas pasien DM Tipe 2 dalam penelitian memiliki status perkawinan sudah menikah yakni sebanyak 71 pasien (100,0%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Mulia et al., (2019), status perkawinan bukan termasuk dalam faktor resiko yang berhubungan langsung dengan penyakit DM Tipe 2. Pasien dengan status perkawinan menikah mempunyai kualitas hidup lebih tinggi dibandingkan

dengan pasien yang belum menikah, hal ini karena pasien yang sudah menikah mendapatkan dukungan dari pasangannya.

Berdasarkan distribusi lama terapi, didapatkan hasil bahwa pasien terbanyak telah mendapatkan terapi insulin selama > 6 bulan yakni sebanyak 38 pasien (53,5%), sebanyak 24 pasien (33,8%) telah mendapatkan terapi insulin selama 2-5 tahun dan sebanyak 9 pasien (12,7%) telah mendapatkan terapi insulin selama > 5 tahun. HbA1c diperiksa setiap 3 bulan sekali untuk menilai hasil terapi dan rencana perubahan terapi (PERKENI, 2021).

Berdasarkan distribusi lama menderita, didapatkan hasil bahwa pasien terbanyak telah didiagnosa DMT2 selama > 6 bulan dan selama 2-5 tahun yakni masing-masing 26 pasien (36,6%) dan sebanyak 19 pasien (26,8%) telah didiagnosa DM Tipe 2 tipe 2 selama > 5 tahun. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Mulia et al., (2019) yang menyatakan bahwa pasien DMT2 dengan lama menderita DMT2 < 5 tahun mempunyai kualitas hidup lebih baik dibandingkan dengan pasien DMT2 dengan menderita > 5 tahun. Semakin lama pasien menderita DMT2 maka semakin menurun kualitas hidup pasien.

Berdasarkan jumlah dosis harian terbanyak digunakan yaitu insulin basal 30 – 40 IU sebanyak 19 pasien, 41 – 60 IU sebanyak 3 pasien. Sedangkan pada pengguna insulin bolus 30 – 40 IU sebanyak 15 pasien dan 41 – 60 IU sebanyak 13 pasien. Dan pada insulin mix 30 – 40 IU sebanyak 19 pasien, 41 – 60 IU sebanyak 15 pasien dan 61 – 70 IU sebanyak 9 pasien. Jumlah dosis harian insulin sebesar 40 IU perhari. Menurut WHO, kebutuhan insulin dapat

diperkirakan yaitu insulin basal 50% dari kebutuhan insulin perhari atau 0,02 IU/kgBB. Penggunaan kombinasi 2 jenis insulin dapat memberikan penurunan kadar glukosa darah lebih baik karena dapat memenuhi kebutuhan insulin basal dan insulin prandial (Djahido et al., 2020).

Berdasarkan tabel 4.3. distribusi pasien insulin basal bolus berdasarkan kadar HbA1c sebelum dan sesudah, menunjukkan bahwa pasien yang diberikan pengobatan insulin basal bolus mendapatkan kadar HbA1c tidak terkontrol lebih banyak, yakni pada kadar HbA1c sebelum didapatkan sebanyak 28 pasien (100,0%) kadar HbA1c tidak terkontrol. Sedangkan kadar HbA1c sesudah yakni sebanyak 24 pasien (85,8%) kadar HbA1c tidak terkontrol dan sebanyak 4 pasien (14,2%) kadar HbA1c terkontrol. Sedangkan berdasarkan tabel 4.4. menunjukkan bahwa pasien yang diberikan pengobatan insulin mix mendapatkan kadar HbA1c tidak terkontrol lebih banyak, yakni pada kadar HbA1c sebelum didapatkan sebanyak 43 pasien (100,0%) kadar HbA1c tidak terkontrol. Sedangkan kadar HbA1c sesudah yakni sebanyak 37 pasien (86,2%) kadar HbA1c tidak terkontrol dan sebanyak 6 pasien (13,8%) kadar HbA1c terkontrol. Pada penderita diabetes, kadar HbA1c cenderung mudah meningkat.

Pola hidup yang buruk dapat menyebabkan kontrol gula darah yang buruk pula, seperti kurang aktifitas fisik dan pengaturan pola makan yang buruk. Kontrol pola makan dapat menurunkan HbA1c dalam 6 sampai 12 bulan. Penelitian Franz et al., (2015) menyatakan bahwa pola makan yang baik dengan mengurangi asupan energi, berolahraga secara rutin dan pemberian edukasi

terkait diabetes merupakan strategi utama dalam penanganan penyakit DMT2. Kurangnya pengetahuan yang baik tentang diabetes tipe 2 juga dapat mempengaruhi kadar HbA1c yang tidak terkontrol. Pengetahuan diperlukan untuk meningkatkan kemampuan pasien untuk mengambil tindakan yang tepat untuk mengendalikan penyakit tersebut. Hal ini mempengaruhi kepatuhan pengobatan serta usaha untuk mengontrol gula darah dalam jangka panjang, dibuktikan dengan hasil HbA1c yang terkontrol dan peningkatan kualitas hidup pasien. Pemeriksaan HbA1c direkomendasikan setiap 3 bulan atau 4 kali setahun untuk menentukan kualitas kontrol glikemik. (Hasanah & Ikawati, Apt., 2021).

Berdasarkan hasil uji *paired-sample t test* data pasien insulin basal bolus dapat diketahui bahwa nilai p Sig. (2-tailed) sebesar $0,000 < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar HbA1c sebelum dan sesudah. Hasil ini sesuai dengan penelitian (Boudiba et al., 2017) bahwa terdapat perbedaan yang signifikan, dimana terdapat penurunan HbA1c signifikan dari awal sampai minggu 12 dan minggu 24 dengan signifikansi $p < 0,001$. Hasil ini diperkuat dalam penelitian (García-soidán, 2013) menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar HbA1c awal dan kadar HbA1c setelah 4 bulan pemberian insulin basal bolus dengan nilai signifikansi $p < 0,005$. Menurut penelitian (Kanatsuka et al., 2014) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar HbA1c yang signifikan dengan nilai signifikansi $p < 0,01$.

Berdasarkan hasil uji *paired-sample t test* data pasien insulin mix dapat diketahui bahwa nilai p Sig. (2-tailed) sebesar $0,001 < 0,05$, maka dapat

disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar HbA1c sebelum dan sesudah. Hasil ini sesuai dengan penelitian (Downie et al., 2016) dalam penelitian tersebut menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan, dimana terdapat perbedaan antara kadar HbA1c sebelum dan sesudah dengan signifikansi $p < 0,01$. Hasil penelitian ini diperkuat dalam penelitian (Peng et al., 2022) dan penelitian (Kanatsuka et al., 2014) menyatakan bahwa terdapat perbedaan kadar HbA1c yang signifikan dengan nilai signifikansi $p < 0,001$.

Berdasarkan hasil *uji independent t-test* data HbA1c pasien insulin basal bolus dan insulin mix didapatkan nilai *Sig. (2-tailed)* sebesar $0,001 < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar HbA1c sesudah pemberian insulin basal bolus dan insulin mix. Hasil penelitian ini sesuai dengan (Pramita & Aditama, 2013) dalam penelitian tersebut menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai signifikansi 0,034. Hasil ini diperkuat dalam penelitian (Pratama et al., 2022) menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar HbA1c sesudah pemberian insulin basal bolus dan insulin mix dengan nilai signifikansi $p < 0,000$.

Adapun keterbatasan pada penelitian ini yaitu jumlah pasien pengguna insulin mix dan insulin basal bolus yang masih sedikit, sehingga hasil yang didapatkan kurang maksimal. Oleh karena itu, disarankan untuk peneliti selanjutnya dapat menambah waktu penelitian dan memperluas cakupan wilayah penelitian sehingga jumlah pasien yang didapatkan lebih banyak.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1.** Terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai HbA1c sebelum dan sesudah terapi insulin basal bolus.
- 5.1.2.** Terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai HbA1c sebelum dan sesudah terapi insulin mix.
- 5.1.3.** Terdapat perbedaan yang perbedaan antara terapi kombinasi insulin terhadap nilai HbA1c pada pasien DM tipe 2 di RSISA Semarang.

5.2. Saran

- 5.2.1.** Berdasarkan hasil penelitian disarankan untuk peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian tentang faktor-faktor yang mempengaruhi kadar HbA1c tidak terkontrol.
- 5.2.2.** Berdasarkan hasil penelitian disarankan untuk peneliti selanjutnya dapat menambah jumlah responden dan wilayah cakupan yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. (2018). Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*, 36(1), 14–37. <https://doi.org/10.2337/cd17-0119>
- Adli, F. K. (2021). Diabetes Mellitus Gestasional: Diagnosis dan Faktor Risiko. *Jurnal Medika Hutama*, 03(01), 1545–1551.
- Bellido, V., Suarez, L., Rodriguez, M. G., Sanchez, C., Dieguez, M., Riestra, M., Casal, F., Delgado, E., Menendez, E., & Umpierrez, G. E. (2015). Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38(12), 2211–2216. <https://doi.org/10.2337/dc15-0160>
- Berkat, & Saraswati Lintang Dian, M. M. (2018). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rsud K.R.M.T Wongsonegoro Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 6(1), 200–206.
- Betteng, R. (2014). Analisis Faktor Resiko Penyebab Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Wanita Usia Produktif Dipuskesmas Wawonasa. *Jurnal E-Biomedik*, 2(2). <https://doi.org/10.35790/ebm.2.2.2014.4554>
- Dahlan, M. S. (2013). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat, Dilengkapi Aplikasi dengan Menggunakan SPSS*.
- Davidson, J. A., Einhorn, D., Ganda, O. P., Garber, A. J., Jellinger, P. S., Jovanović, L., Lebovitz, H. E., & Leroith, D. (2016). *AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS*. 21(Suppl 1). <https://doi.org/10.4158/EP15672.GL.To>
- García-soidán, F. J. (2013). *patients with type 2 diabetes mellitus previously treated with*. 29(1), 12–18.
- Hartini, S. (2016). Hubungan HBA1c Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Penderita

- Diabetes Mellitus Di RSUD. Abdul Wahab Syahranie Samarinda Tahun 2016. *Jurnal Husada Mahakam*, IV(3), 171–180.
- Kanatsuka, A., Sato, Y., Kawai, K., Hirao, K., Kobayashi, M., & Kashiwagi, A. (2014). *Evaluation of insulin regimens as an effective option for glycemic control in patients with type 2 diabetes : A propensity score-matched cohort study across Japan (JDDM31)*. 5(5), 539–547. <https://doi.org/10.1111/jdi.12194>
- Lilmawati, Wahidin, & Rismayanti. (2022). FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KENDALI GLIKEMIK PADA PENDERITA DMT2 DI PUSKESMAS. *Hasanuddin Journal of Public Health*, 1(1), 83–91.
- Lukito, J. I. (2020). Tinjauan atas Terapi Insulin. *CDK*, 47(7), 525–529.
- Mathieu, C., Storms, F., Tits, J., Veneman, T. F., & Colin, I. M. (2013). Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: The atlantic study. *Acta Clinica Belgica*, 68(1), 28–33. <https://doi.org/10.2143/ACB.68.1.2062716>
- Peng, Y., Wang, S., Zheng, Q., Wang, Y., Ke, T., Xu, F., & Gu, W. (2022). *Effects of basal and premixed insulin on glycemic control in type 2 diabetes patients based on multicenter prospective real-world data. October 2021*, 134–143. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13245>
- PERKENI. (2021). Pedoman Petunjuk Praktis Terapi Insulin Pada pasien Diabetes Melitus. *PB. PERKENI*.
- Pramita, Z., & Aditama, L. (2013). Efektivitas edukasi terapi insulin terhadap pengetahuan dan perbaikan glikemik pasien diabetes melitus (Effectiveness of education of insulin therapy on knowledge and glycemic improvement among diabetes mellitus patients). *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 2(4), 136–144.
- Pranoto, A. (2012). *Terapi Insulin Pada Penderita Diabetes Melitus Rawat Jalan dan Rawat inap*. Pusat penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga.
- Pratama, I. H., Sari, D. P., Budi, A., & Wati, S. (2022). the Effect of the Use of Anti Diabetic Insulin on Blood Sugar Levels of Corona Virus - 2019 (Covid - 19)

- Patients in Royal Prima Medan General Hospital. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 4(3), 798–805. <https://doi.org/10.35971/jjhsr.v4i3.15155>
- Prawansa Amran, & Rahman. (2018). *Gambaran hasil pemeriksaan hba1c pada penderita diabetes melitus tipe II di RSUD labuang baji makassar*. 9(2), 149–155.
- Priya, G., Kalra, S., Bahendeka, S., Jawad, F., Aye, T. T., Shahjada, S., Sehgal, A., Uloko, A., Ruder, S., Somasundaram, N., Naseri, M. W., & Chaudhary, S. (2020). Initiation of basal bolus insulin therapy. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 70(8), 1462–1467.
- Sa'dyah, N. A. C., Sabiti, F. B., & Susilo, S. T. (2021). Kepatuhan Pengobatan Terhadap Indeks Glikemik Kontrol Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(3), 287. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v6i3.51930>
- WHO. (2016). *Global Report on Diabetes*. *Isbn*, 978, 6–86. <https://scihub.si/https://apps.who.int/iris/handle/10665/204874>https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204874/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf?sequence=1http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html<http://www.who.int/about/licens>
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>