

KETERCAPIAN TARGET GLIKEMIK DAN ANALISIS FAKTOR-FAKTOR TERKAIT PADA PASIEN DIABETES TIPE 2

Putu Dian Marani Kurnianta¹, Pande Made Desy Ratnasari², Heny Dwi Arini¹

¹ Program Studi Diploma Tiga Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar, Indonesia

² Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar, Indonesia

ABSTRAK

Bukti-bukti ilmiah menunjukkan keterkaitan antara rendahnya ketercapaian target glikemik selama pengobatan DM tipe 2 dengan risiko komplikasi kronik. Apabila kegagalan pengobatan tersebut diabaikan, maka ancaman global yang dihadapi akan terus meningkat. Oleh karena itu, penelitian *cross sectional* ini bertujuan untuk menyelidiki kegagalan pengobatan, khususnya ketercapaian target glikemik berupa tingkat kejadian dan faktor-faktor yang mempengaruhinya pada pasien DM tipe 2 di daerah Gianyar. Data rekam medik dari salah satu rumah sakit di Gianyar, Bali, selama periode 2016-2020, diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yang meliputi pasien rawat jalan berusia ≥ 18 tahun, terdiagnosis DM tipe 2 pertama kali, tidak berpindah fasilitas kesehatan selama enam bulan, dan memperoleh antidiabetika oral atau insulin secara konsisten. Penentuan status kegagalan pengobatan berdasarkan target kontrol glikemik oleh ADA. Pada sejumlah total 145 subjek yang terlibat, proporsi kegagalan pengobatan DM tipe 2 mencapai 64,83%. Hasil analisis deskriptif enam faktor pada penelitian ini menunjukkan bahwa kegagalan pengobatan cenderung terjadi pada laki-laki (59,57%), usia ≤ 60 tahun (75,53%), subjek yang tidak bersekolah (39,36%), subjek dengan komplikasi (7,45%), subjek berpenyakit penyerta (51,06%), dan pengguna insulin (58,51%). Berdasarkan Uji χ^2 atau Uji Fisher's Exact ($p < 0,05$, 95%), penelitian ini mempresentasikan hubungan signifikan antara faktor usia dan faktor penggunaan antidiabetika terhadap tingginya kegagalan pencapaian target glikemik selama pengobatan.

Kata Kunci :

diabetes, kontrol glikemik, faktor, kegagalan pengobatan

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) menjadi salah satu ancaman kesehatan global saat ini. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita DM, khususnya DM tipe 2. *World Health Organization* (WHO) memprediksikan jumlah penderita DM tipe 2 akan terus bertambah dari tahun ke tahun, termasuk di Indonesia. Saat ini, Indonesia menduduki peringkat ke-7 dari 10 besar negara dengan penderita DM terbanyak. Sebanyak 10,7 juta orang dewasa usia 20-79 tahun mengalami DM (1). Pada tahun 2030, diperkirakan akan ada sekitar 41,9 juta penduduk terkena DM (2).

Berdasarkan dari data Riset Kesehatan Dasar, DM juga menjadi masalah terbanyak untuk penyakit tidak menular di Bali. Bali memiliki jumlah penduduk sebanyak 3.068.044 jiwa dengan usia diatas 14 tahun. Dari total seluruh penduduk Bali, sebanyak 39.885 jiwa telah didiagnosa menderita penyakit DM. Sementara itu, sebanyak 6.136 jiwa belum didiagnosa DM oleh dokter, tetapi sudah mengalami gejala (3). Data Dinas Kesehatan Kabupaten Gianyar (2017) menyatakan bahwa DM tipe 2 memiliki jumlah kasus tertinggi, yaitu sebesar 5.656 kasus dari total jumlah penduduk 503.900 jiwa, di atas penyakit hipertensi dan epilepsi (4).

DM merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, tetapi hanya dapat dikontrol dengan pola hidup sehat dan penggunaan antidiabetika oral atau insulin. Tujuan mendasar dari pengobatan DM tipe 2 adalah untuk mencapai dan mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal, demi mencegah perkembangan berbagai komplikasi diabetes. Menurut *American Diabetes Association* (ADA)

(2019), parameter target untuk kontrol glikemik pada penderita DM tipe 2 meliputi glukosa darah puasa (GDP) 80-130 mg/dL, glukosa darah 2 jam *post-prandial* (GD2PP) ≤ 180 mg/dL, dan hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) $\leq 7\%$ (5). Pengontrolan glukosa darah yang baik dapat mengurangi komplikasi kronik DM antara 20-30%. Bahkan hasil dari *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) meyakinkan bahwa setiap penurunan 1% dari HbA1c akan menurunkan risiko komplikasi sebesar 35%, insiden kematian yang berhubungan dengan DM sebesar 21%, infark miokard 14%, komplikasi mikrovaskular 37%, dan penyakit pembuluh darah perifer 43% (6).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien DM tipe 2 yang rutin menggunakan antidiabetika tidak mencapai kontrol glikemik, sehingga banyak pasien akhirnya gagal mencapai target HbA1c yang direkomendasikan. Sebuah studi di Israel yang menilai sejumlah 41.936 pasien DM tipe 2, menunjukkan bahwa 41% pasien tidak mencapai target HbA1c $< 7\%$. Pada studi lainnya di Eropa, hanya 25,5% dari 2023 pasien DM tipe 2 dengan penggunaan metformin dan antihiperqlikemik tambahan yang memenuhi kontrol glikemik memadai. Beberapa penelitian serupa juga telah menunjukkan bahwa terdapat lebih dari 40% pasien yang gagal mencapai target HbA1c (7). Rangkuman studi lainnya melaporkan kendali glikemik buruk oleh representatif pasien DM tipe 2 di Indonesia, Thailand, dan Malaysia, yaitu secara berturut-turut mencapai proporsi 47,2%, 53,5%, dan 69,2% (8-10). Pengendalian diabetes yang belum memenuhi target ini tampaknya dapat

Masuk 25-02-2021

Revisi 26-04-2021

Diterima 19-05-2021

DOI: 10.20956/mff.v25i2.13037

Korespondensi

Putu Dian Marani Kurnianta
putudian.mk@farmasimahaganesha.
ac.id

Copyright

© 2021 Majalah Farmasi
Farmakologi Fakultas Farmasi ·
Makassar

Diterbitkan tanggal
30 Agustus 2021

Dapat Diakses Daring Pada:
<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



saling berkompetisi dengan peningkatan prevalensinya di masa mendatang.

Masih rendahnya keberhasilan terapi antidiabetika berdasarkan kontrol glikemik dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Aspek-aspek dalam pencegahan kegagalan terapi serta tinjauan terhadap faktor-faktor yang berkaitan dengan kegagalan terapi menjadi perhatian penting untuk menekan perburukan keadaan akibat penyakit DM tipe 2. Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu dilakukan penelitian yang menganalisis faktor-faktor terkait kegagalan pengobatan agar dapat memperoleh masukan praktis dalam manajemen pengobatan DM tipe 2. Masukan tersebut nantinya dapat berperan dalam pencapaian kontrol glikemik dan pencegahan kejadian komplikasi, sehingga secara tidak langsung juga berperan dalam pencegahan biaya tambahan yang ditimbulkannya kemudian. Data dan masukan diharapkan dapat bermanfaat bagi pemangku kepentingan dan pengatur kebijakan penyelenggaraan pelayanan kesehatan atau yang terkait. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki kegagalan pengobatan, khususnya ketercapaian target glikemik berupa tingkat kejadian dan faktor-faktor yang mempengaruhinya pada pasien DM tipe 2 di daerah Gianyar.

METODE PENELITIAN

Desain, etik, dan subjek penelitian

Penelitian ini berjenis non-eksperimental dengan rancangan *retrospective cross-sectional* berdasarkan data rekam medik pasien DM tipe 2 selama periode tahun 2016-2020. Lokasi penelitian yaitu, salah satu rumah sakit kelas C di Gianyar yang memiliki pelayanan rawat jalan dengan kasus tertinggi pada penyakit DM tipe 2. Profil tersebut ditunjukkan melalui capaian rerata 5.943 kunjungan pasien DM tipe 2 per tahun pada dua tahun terakhir dengan tingkat kejadian kasus baru dalam rentang 17-21 kasus tiap bulan berdasarkan observasi pendahuluan. Penelitian ini dilaksanakan selama bulan Agustus-Oktober 2020 sesuai dengan izin nomor 020/DIKLAT/RSUG/VII/2020 dari rumah sakit dan keterangan lolos kaji etik nomor 124/EA/KEPK-BUB-2020 oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan STIKES Bina Usaha Bali.

Pengambilan data penelitian dilakukan berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan. Subjek yang diikutkan dalam penelitian ini memenuhi persyaratan, yaitu terdiagnosa DM tipe 2 pada usia tidak kurang dari 18 tahun sesuai parameter yang dinyatakan oleh ADA pada tahun 2019, meliputi hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) $\geq 6,5\%$, glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL, atau glukosa darah 2 jam *post-prandial* (GD2PP) ≥ 200 mg/dL (11), pertama kali terdiagnosis dalam kerangka waktu target populasi, mendapatkan pelayanan rawat jalan dengan kunjungan yang dapat dipantau selama enam bulan tanpa berpindah fasilitas kesehatan, dan memperoleh obat antidiabetika oral atau insulin yang konsisten. Subjek dieksklusikan jika dalam kondisi hamil, atau tidak memiliki satu pun data jenis parameter glukosa darah secara lengkap, baik pada titik *baseline* maupun setelah 6 bulan perawatan.

Jumlah sampel ditentukan berdasarkan rumus estimasi proporsi untuk penelitian *cross-sectional*, yaitu $n = (\lambda^2 \cdot N \cdot p \cdot q) / (d^2 (N-1) + \lambda^2 \cdot p \cdot q)$ (12,13). Populasi pasien DM tipe 2 selama rentang periode inklusi menurut kriteria penelitian ini adalah 230 subjek. Berdasarkan tingkat presisi 5% dan peluang benar atau salah masing-masing 0,5, maka jumlah sampel minimum yang dibutuhkan adalah 138 subjek. Dengan tambahan sekitar 5% dari kebutuhan minimum, maka ditetapkan sebanyak 145 subjek penelitian.

Pengambilan data dan *assessment*

Pencatatan beserta skrining yang dilakukan terhadap data sekunder dari rekam medik maupun basis data elektronik meliputi data sosio-demografi dan data klinis terkait DM tipe 2. Data mencakup usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, jenis komplikasi, jenis penyakit penyerta, parameter glukosa darah (HbA1c, GDP, atau GD2PP), dan antidiabetika yang digunakan.

Kegagalan pencapaian target glikemik dideteksi berdasarkan kontrol glikemik darah menurut ADA (2019). Target kontrol glikemik acuan secara berturut-turut untuk kelompok dewasa, yaitu HbA1c $\leq 7\%$, GDP 80-130 mg/dL, GD2PP ≤ 180 mg/dL, dan untuk lansia di atas 60 tahun, yaitu HbA1c $\leq 8,5\%$, GDP ≤ 180 mg/dL, GD2PP ≤ 200 mg/dL (5,14). Pasien ditetapkan pada kategori tercapai target glikemik jika setelah 6 bulan menunjukkan nilai parameter glikemik sesuai target capaian. Jika sebaliknya, maka pasien dikategorikan tidak tercapai target glikemik. Evaluasi kegagalan pencapaian target glikemik juga didukung dengan analisis terhadap perubahan nilai kontrol glikemik antara titik awal dengan titik akhir pengamatan. Selain ketercapaian target glikemik, beberapa faktor yang terikat dengan subjek selama periode pengamatan juga dikelompokkan berdasarkan kategori yang relevan. Hubungan atau pengaruh antara faktor-faktor yang telah ditentukan dengan ketercapaian target glikemik pada DM tipe 2 selanjutnya ditafsirkan secara statistik.

Analisis data

Data kualitatif dikuantifikasi berdasarkan kategorinya masing-masing. Proporsi dan persentase (%) digunakan untuk menampilkan data variabel yang bersifat kategorikal seperti klasifikasi keberhasilan atau kegagalan pencapaian target glikemik dan faktor-faktor yang terkait. Hubungan antara faktor-faktor dengan kondisi tersebut dianalisis dengan metode χ^2 berdasarkan proporsi dari tiap kelompok variabel dalam tingkat kepercayaan 95%. Apabila syarat Uji χ^2 tidak terpenuhi, maka dilakukan Uji Fisher's Exact dalam taraf kepercayaan yang sama. Adanya hubungan ditunjukkan apabila nilai $p < 0,05$.

Data kuantitatif, seperti usia dan nilai parameter glikemik, dinyatakan dalam format rerata \pm SD diikuti satuannya. Perubahan nilai glikemik pada tiap kelompok gagal atau berhasil dianalisis secara statistik menggunakan uji sampel berpasangan dengan taraf kepercayaan 95%. Pada kondisi tidak dipenuhinya syarat normalitas data ($p < 0,05$), maka dilakukan Uji Wilcoxon. Uji hipotesis ini digunakan untuk melihat signifikansi perbedaan nilai glikemik antara *baseline* dengan sesudah enam bulan perawatan ($p < 0,05$). Proses analisis statistik dibantu dengan aplikasi SPSS Statistics 23®. Rekapitulasi hasil analisis data dipresentasikan dalam bentuk tabel atau diagram lingkaran.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik demografi dari total subjek dalam penelitian ini dirangkum pada Tabel 1. Dari sebanyak total 145 subjek penelitian yang menderita DM tipe 2, sebaran jumlah penderita cenderung lebih banyak pada laki-laki (56,55%), kelompok usia ≤ 60 tahun (68,28%), dan tanpa mengenyam pendidikan (42,76%). Dua studi lain menampilkan profil serupa dengan jumlah penderita DM tipe 2 yang didominasi oleh jenis kelamin laki-laki (50,70-53,00%) (15,16). Beberapa penelitian juga mendukung bahwa $>50\%$ penderita DM tipe 2 berusia <60 tahun (17,18). Sementara profil tingkat pendidikan dilaporkan cukup bervariasi pada beberapa penelitian lain. Penelitian di Ethiopia menunjukkan sebesar 31,30% penderita DM tipe 2 yang tidak bersekolah (19). Namun penelitian di Arab Saudi dan Kenya menampilkan hasil berbeda, yaitu penderita DM tipe 2 lebih banyak

berpendidikan menengah (SMP dan SMA) (>50%) (20,21). Perbedaan profil ini dapat dipengaruhi oleh perbedaan lokasi penelitian yang memiliki keragaman situasi dan budaya.

Tabel 1. Profil sosio-demografi dan klinis pasien DM tipe 2 di Gianyar

Parameter	Kategori	n (N = 145)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Perempuan	63	43,45
	Laki-laki	82	56,55
	≤60 tahun	99	68,28
Usia*	>60 tahun	46	31,72
	*Rentang usia: 32-85 tahun (rerata ± SD: 55,50 ± 10,25 tahun)		
Pendidikan	Tidak sekolah	62	42,76
	Sekolah dasar	17	11,72
	Sekolah menengah pertama	2	1,38
	Sekolah menengah atas	48	33,10
	Diploma	1	0,69
	Sarjana	14	9,66
	Magister	0	0,00
Komplikasi	Dokter	1	0,69
	Dengan komplikasi (Jenis komplikasi: retinopati, CKD, neuropati, PJK, ulkus diabetikum)	8	5,52
	Tanpa komplikasi	137	94,48
	Dengan penyerta (Jenis penyerta: hipertensi, dislipidemia, hiperurisemia, PPOK, ISPA, ISK, batu ginjal, gastritis, bronkitis, mioklonus, dispepsia, dengue fever, selulitis)	80	55,17
Penyakit penyerta	Tanpa penyerta	65	44,83
	Antidiabetika oral	61	42,07
Obat antidiabetika	Insulin	74	51,03
	Kombinasi oral dan insulin	10	6,90

Keterangan: CKD: *chronic kidney disease*, DM: diabetes melitus; ISK: infeksi saluran kemih, ISPA: infeksi saluran pernafasan akut, n: jumlah tiap kelompok, N: jumlah total pasien, PJK: penyakit jantung koroner, PPOK: penyakit paru obstruksi kronis, SD: standar deviasi

Profil klinis pasien DM tipe 2 (Tabel 1) terdiri dari mayoritas subjek yang belum mengalami komplikasi (94,48%) dan separuh lebih pasien yang mengalami penyakit penyerta (55,17%). Sebagaimana kriteria subjek yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah pasien dengan fase awal DM tipe 2, maka perkembangan komplikasi bersifat umum jika masih belum banyak terjadi. Sebuah studi di Arab Saudi dengan karakteristik pasien berdurasi penyakit DM tipe 2 kurang dari lima tahun juga menunjukkan hasil serupa dengan absennya komplikasi pada 79,10% total subjek (22). Di sisi lain, keberadaan penyakit penyerta pada penelitian ini didukung dengan sebuah studi *cohort* di Inggris yang menemukan bahwa setidaknya terdapat satu komorbid ketika diagnosis DM tipe 2 pertama kali dilakukan. Penyakit penyerta yang banyak ditemukan dalam studi tersebut adalah hipertensi dan penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) (23), seperti halnya beberapa komorbid yang dilaporkan pada penelitian ini.

Tabel 2. Profil glukosa darah terkait kegagalan pencapaian target glikemik pasien DM tipe 2 di Gianyar

Parameter	Rerata GDP ± SD (mg/dL)		
	Total Pasien (N = 145)	Kelompok Tercapai Target Glikemik (n = 51)	Kelompok Tidak Tercapai Target Glikemik (n=94)
Baseline	231,97 ± 87,03	212,49 ± 88,08*	242,54 ± 85,06*
Perubahan Setelah 6 Bulan	-	121,37 ± 23,54	232,43 ± 87,27*
p-value Uji Wilcoxon	-	0,000**	0,260

Keterangan:
 DM: diabetes melitus; GDP: glukosa darah puasa, n: jumlah kelompok, N: jumlah total, SD: standar deviasi
 *berbeda signifikan pada uji normalitas (p<0,05)
 **berbeda signifikan pada uji sampel berpasangan (p<0,05)

Obat yang diterima oleh subjek penelitian ini (Tabel 1) dapat dikaitkan dengan kondisi *baseline* glukosa darah (Tabel 2). Rerata GDP *baseline* termasuk cukup tinggi, yaitu mencapai 231,97 ± 87,03 mg/dL. Sementara antidiabetika yang diterima oleh 145 subjek penelitian ini lebih banyak pada sisi insulin maupun kombinasinya dengan antidiabetika oral (57,93%) daripada antidiabetika oral saja (42,07%). Dengan nilai kontrol glikemik tersebut, sangat masuk akal jika terdapat kecenderungan pemberian agen antidiabetika

melebihi golongan lini pertama yang sebatas antidiabetika oral, seperti saran dari panduan pengobatan DM tipe 2 (2,24). Temuan ini diyakinkan pula melalui sebuah studi di Jiangsu, Cina, yang diikuti oleh pasien DM tipe 2, bahwa pengguna insulin dan kombinasinya dengan antidiabetika oral melebihi tiga per empat dari total subjek. Nilai *baseline* GDP pada subjek penelitian tersebut mencapai sekitar 11,96 mmol/mol (215,30 mg/dL) (25).

Kategori ketercapaian target glikemik selama pengobatan DM tipe 2 pada penelitian ini ditentukan berdasarkan pencapaian kontrol GDP. Pada masing-masing kelompok yang telah dievaluasi sebagai kelompok tercapai target glikemik dan tidak tercapai target glikemik, terlihat perubahan nilai GDP sejak *baseline* hingga akhir periode pengamatan. Penurunan signifikan mencapai target GDP dalam rentang nilai normal hanya terlihat pada kelompok tercapai target glikemik (p = 0,000). Sebaliknya, penurunan GDP pada kelompok tidak tercapai target glikemik tidak berbeda jauh dari nilai *baseline* (p = 0,260), sehingga nilai GDP akhir tidak masuk dalam rentang target pengobatan (>130-180 mg/dL) (Tabel 2). Terlebih lagi, hasil menunjukkan bahwa tingkat kegagalan pencapaian target glikemik DM tipe 2 pada penelitian ini lebih tinggi daripada keberhasilan yang dicapai, yaitu 64,83% terhadap 35,17% (Gambar 1).



Tingginya tingkat kegagalan pencapaian target glikemik ini ternyata sejalan dengan beberapa studi lain di Indonesia yang melaporkan bahwa proporsi pasien DM tipe 2 dengan kadar GDP tak terkontrol cenderung melebihi setengah dari total partisipan yang diobservasi. Walaupun dengan tingkat kegagalan yang cukup tinggi, kemampuan pasien DM tipe 2 pada penelitian saat ini dalam mengontrol GDP sedikit lebih baik dibandingkan penelitian yang dilakukan di Magelang, Jawa Tengah (2015). Dari total 89 subjek DM tipe 2 pada studi tersebut, sebanyak 67,00% subjek memiliki kontrol kadar GDP yang buruk (>126 mg/dL) (26). Bahkan dengan target yang lebih ketat (≥100 mg/dL), sebuah studi di Jayabaru, Banda Aceh (2018) memperlihatkan tingkat kegagalan dalam kontrol GDP mencapai hingga 80,00% (N=85) (27). Perbandingan antara temuan dalam penelitian ini dengan beberapa penelitian tersebut menandakan hanya sekitar satu dari lima pasien DM tipe 2 yang berhasil mencapai target pengobatannya. Artinya, sebaran penderita DM tipe 2 di beberapa wilayah Indonesia masih belum dapat mengoptimalkan kontrol glikemiknya.

Tidak hanya di Indonesia, tingkat kegagalan pencapaian target glikemik yang tinggi juga merupakan fenomena global seperti beberapa studi pada negara berkembang berikut ini. Studi pertama di Ekuador, Amerika Selatan (2015) menemukan tingkat ketidakmampuan subjek DM tipe 2 mengontrol GDP <130 mg/dL sebesar 68,00% (28) yang menyerupai hasil penelitian saat ini di Gianyar. Dua studi selanjutnya melibatkan pasien DM tipe 2 di Ethiopia. Sebuah

studi (2019) menunjukkan kontrol GDP buruk yang tidak mencapai <130 mg/dL terjadi pada 66,10% partisipan (N=314) (29). Bahkan persentase lebih tinggi dari kontrol glikemik buruk, yaitu 71,40% (N=398) ditunjukkan oleh studi ketiga (2020) dengan rerata GDP 175.52 (\pm 69.34) mg/dL (16). Selain itu, studi yang dilaksanakan di Arab Saudi (2020) memperlihatkan angka kegagalan pencapaian target glikemik pasien DM tipe 2 berdasarkan nilai GDP yang mencapai 76,60% (N=158) (30). Profil kendali glikemik berdasarkan tingginya kegagalan pencapaian target glikemik selama pengobatan DM tipe 2 pada beberapa studi yang telah dipaparkan di atas semakin mendukung diperlukannya analisis faktor-faktor yang berkontribusi terhadap kegagalan tersebut.

Pada penelitian ini dianalisis sebanyak enam faktor, yang diduga dan ditemukan selama koleksi data, dapat berkontribusi terhadap status kegagalan pencapaian target glikemik pasien DM tipe 2. Sebagaimana yang disajikan pada Tabel 3, faktor-faktor tersebut berupa jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, komplikasi, penyakit penyerta, dan penggunaan obat antidiabetika. Diantara keenam faktor tersebut, pengaruh signifikan dijumpai pada faktor usia ($p=0,011$) dan jenis obat antidiabetika yang digunakan ($p=0,047$).

Tabel 3. Analisis faktor-faktor terkait kegagalan pencapaian target glikemik pasien DM tipe 2 di Gianyar

Parameter	Kategori Uji*	n (%) Target Glikemik		p-value
		Tercapai	Tidak Tercapai	
Jenis kelamin	Laki-laki	26 (51,00)	56 (59,57)	0.319
	Perempuan	25 (49,00)	38 (40,43)	
Usia	≤ 60	28 (54,90)	71 (75,53)	0.011**
	>60	23 (45,10)	23 (24,47)	
Tingkat pendidikan	Tidak sekolah	25 (49,02)	37 (39,36)	0.201
	Sekolah Dasar	7 (13,73)	10 (10,64)	
	Sekolah Menengah	17 (33,33)	33 (35,11)	
	Tinggi	2 (3,92)	14 (14,89)	
Komplikasi†	Dengan komplikasi	1 (1,96)	7 (7,45)	0.261
	Tanpa komplikasi	50 (98,04)	87 (92,55)	
Penyakit penyerta	Dengan penyakit penyerta	32 (62,75)	48 (51,06)	0.177
	Tanpa penyakit penyerta	19 (37,25)	46 (48,94)	
Penggunaan antidiabetika	Oral	27 (52,94)	34 (36,17)	0.047**
	Insulin	19 (37,26)	55 (58,51)	
	Oral + insulin	5 (9,80)	5 (5,32)	

Keterangan:

DM: diabetes melitus

*Perbedaan proporsi antara variabel dengan Uji χ^2 (taraf kepercayaan 95%)

**Berbeda signifikan pada Uji χ^2 dan menunjukkan adanya pengaruh

†Perbedaan proporsi antara variabel dengan Uji Fisher's Exact (taraf kepercayaan 95%)

Berdasarkan faktor usia, terdapat pengaruh signifikan ($p=0,011$) bahwa pasien DM tipe 2 berusia ≤ 60 pada penelitian ini cenderung lebih banyak yang tidak mencapai target glikemiknya (75,53%) dibandingkan dengan pasien berusia >60 tahun. Penelitian Goyal et al. (2019), menunjukkan hasil serupa, yaitu sebesar 70,7% pasien berusia <65 tahun memiliki kontrol glikemik yang lebih buruk secara signifikan dibandingkan pasien berusia ≥ 65 tahun ($p=0,05$) (31). Penyajian data secara berbeda pada penelitian Ahmad et al. (2014) memberi kesan konsisten bahwa terdapat lebih banyak pasien kelompok usia <65 tahun ($n=359$) yang gagal mengontrol glukosa darah secara signifikan ($p=0,024$) daripada kelompok usia tua ($n=70$). Hasil ini dipengaruhi oleh dukungan keluarga terhadap orang tua dalam cakupan kepatuhan pengobatan, pengaturan gaya hidup terkait pola makan dan aktivitas fisik, serta pemeriksaan ke fasilitas kesehatan (32). Pengaruh faktor usia terhadap kontrol glukosa darah berkaitan pula dengan aktivitas keseharian yang dilakukan. Sebuah studi mengusulkan bahwa pada usia <45 tahun, seseorang berada dalam fase bekerja keras untuk pemenuhan kebutuhan hidup. Sebagai akibatnya, kesibukan terkait pekerjaan pada kesehariannya berdampak pada gaya hidup tidak sehat,

kekurangan istirahat dan berolahraga, serta stres dalam pekerjaan, sehingga berpotensi meningkatkan kadar glukosa darah maupun resistensi insulin (33).

Selanjutnya, kegagalan pencapaian target glikemik pada penelitian ini ditemukan secara signifikan ($p=0,047$) lebih tinggi pada pasien yang memperoleh insulin (58,81%), dibandingkan dengan pasien yang menggunakan antidiabetika oral (36,17%), atau kombinasi keduanya (5,32%). Inkonsistensi dapat diamati jika membandingkan hasil penelitian ini terhadap beberapa penelitian terdahulu. Pada studi pertama oleh Haghghatpanah et al. (2016), kontrol glikemik yang buruk (HbA1c $>7\%$) lebih banyak terlihat pada penerima insulin (30,60%) (34). Studi kedua yang merupakan rangkuman dari sebuah meta-analisis mendukung penemuan pada studi pertama, dimana terapi insulin tidak lebih efektif menurunkan HbA1c dibandingkan kombinasi antidiabetika oral dan insulin (-0,86; taraf kepercayaan 95%) (35). Sebaliknya, studi ketiga melaporkan kontrol glikemik yang lebih buruk secara signifikan ($p\leq 0,05$) pada pasien pengguna antidiabetika oral (59,46-76,60%) dibandingkan dengan kombinasi terapi, baik oral maupun insulin (36-38).

Perbedaan pola penggunaan antidiabetika terhadap kontrol glikemik di atas dapat dijelaskan berdasarkan alasan berikut ini. Pengobatan menggunakan insulin bertujuan untuk mengontrol kadar glukosa darah dengan cara menyerupai pola sekresi insulin fisiologis di dalam tubuh. Pola tersebut terdiri dari sekresi basal maupun sekresi prandial, peningkatan fungsi sel beta pankreas, dan penurunan resistensi insulin (2,39). Akan tetapi, kepatuhan pasien menggunakan insulin ternyata cukup rendah akibat ketakutan terhadap efek samping hipoglikemia, nyeri saat penggunaan, dan persepsi takut merasa gagal akibat memakai insulin (40-42). Di sisi lain, penggunaan terapi antidiabetika kombinasi oral (contoh: metformin) dan insulin umumnya lebih banyak dipilih, karena dapat mengendalikan glukosa darah dengan baik melalui sinergi mekanisme kerja berbeda untuk meningkatkan sensitivitas insulin (43-47). Namun, pemilihan ini cenderung dilakukan pada $>80\%$ pasien DM tipe 2 yang gagal menjalani pengobatan dengan yang awalnya hanya menggunakan monoterapi metformin atau sulfonilurea setelah tiga tahun (48,49).

Menyikapi pro dan kontra dalam pemilihan antidiabetika, pada dasarnya antidiabetika diberikan kepada pasien DM tipe 2 mengikuti kondisi klinis dan kebutuhan individual. Monoterapi antidiabetika oral disertai perubahan pola hidup sehat mengawali terapi lini pertama. Apabila lini pertama belum membantu pencapaian target glukosa darah, maka dilanjutkan dengan terapi kombinasi dua antidiabetika oral dengan oral atau oral dengan insulin. Pada kondisi yang lebih parah, terapi dilanjutkan dengan kombinasi tiga antidiabetika atau penggunaan insulin intensif (24). Walaupun pemilihan penggunaan antidiabetika telah disesuaikan dengan kondisi klinis, berbagai penelitian mengungkapkan bahwa kontrol glikemik pasien DM tipe 2 masih banyak yang belum tercapai (16,18,26-30). Hal ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti, pola gaya hidup, berat badan, usia, durasi menderita DM tipe 2, komplikasi, faktor stres, dan kebiasaan merokok (50-52).

Faktor demografi jenis kelamin dan tingkat pendidikan dalam penelitian ini tidak berpengaruh signifikan terhadap kontrol glukosa darah ($p=0,319$; 0,201). Namun demikian, tren memperlihatkan bahwa terdapat lebih banyak laki-laki (59,57%) serta pasien tak bersekolah (39,36%) yang mengalami kegagalan pencapaian target glikemik. Kedua faktor ini ternyata berkaitan dengan perilaku pasien. Berdasarkan jenis kelamin, wanita dapat memiliki peluang 19,00% lebih besar untuk mencapai nilai HbA1c $<7\%$ dibandingkan pria, karena walaupun pria aktif secara fisik,

tetapi pria cenderung kurang patuh terhadap diet dan tidak dislipin dalam menjalankan pemeriksaan kadar glukosa darah. Sebagai akibatnya, pria berisiko 2,6 kali mengalami perburukan pada kontrol glikemik (53). Ditambah lagi, pria lebih rentan mengalami depresi daripada wanita, sehingga dapat pula mengganggu kontrol glukosa darah (54).

Sementara itu, linearitas tingkat pendidikan berkaitan dengan pengetahuan yang lebih besar mengenai penyakit, pengobatan, perawatan diri, dan perilaku kesehatan. Status pendidikan yang lebih tinggi berhubungan dengan kontrol glikemik yang lebih baik, sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya komplikasi. Pendidikan bagi pasien DM tipe 2 juga berkaitan dengan perilaku dalam pengendalian terhadap kadar glukosa darah yang dijaga agar selalu stabil (55). Meskipun pasien dengan status pendidikan yang lebih tinggi lebih mudah dalam memahami manajemen penyakit DM tipe 2, perubahan perilaku dapat dibantu melalui edukasi dan konseling pasien yang tepat. Hal ini berguna dalam meningkatkan kepatuhan pengobatan dan modifikasi gaya hidup. Terlebih lagi, sebuah kajian prospektif di Inggris (UKPDS) meyakinkan bahwa kepatuhan pengobatan dan modifikasi gaya hidup yang baik tersebut dapat meningkatkan kontrol glikemik sejalan dengan pencegahan risiko komplikasi DM (56).

Minimnya tingkat kejadian komplikasi pada subjek penelitian kali ini bukan berarti terhindar dari potensi kegagalan pencapaian target glikemik. Meskipun tidak signifikan ($p=0,261$), pasien DM tipe 2 yang memiliki komplikasi makrovaskular atau mikrovaskular lebih banyak mengalami kegagalan pencapaian target glikemik daripada pasien yang absen komplikasi (7:1). Penelitian di Ethiopia dan di Indonesia membuktikan bahwa pasien DM tipe 2 (>70,00%) yang mengalami paling tidak satu jenis komplikasi belum mampu mengontrol glikemiknya secara optimal ($p=0,018$; 0,009) (57,58). Komplikasi sendiri dilaporkan dapat mempengaruhi pengendalian kadar glukosa darah pasien (59–61). Baik gangguan metabolisme lipid pada komplikasi makrovaskular, maupun stres oksidatif pada komplikasi mikrovaskular dapat memperparah resistensi insulin dan meningkatkan kadar glukosa darah pasien (62,63). Selain itu, pasien yang mengalami komplikasi dapat mengalami persepsi kesehatan yang buruk. Pasien cenderung mengalami kecemasan dan stres yang berdampak pada kenaikan kadar hormon kortisol, sehingga secara tidak langsung meningkatkan kadar glikemik (64,65). Oleh karena itu, pencegahan komplikasi penting untuk diperhatikan, sebagai faktor yang mendukung keberhasilan pengobatan pasien DM tipe 2.

Proporsi ketidakberhasilan pencapaian target glikemik pada penelitian ini sedikit condong pada pasien dengan penyakit penyerta dibandingkan tanpa penyakit penyerta ($n=48:46$; $p=0,177$). Hipertensi dan dislipidemia yang sering dijumpai pada penelitian ini merupakan contoh penyakit penyerta sebagai faktor penyebab kontrol glikemik buruk pada pasien DM tipe 2 (66,67). Gangguan metabolisme lemak serta peningkatan lipolisis dan asam lemak pada kedua kondisi penyerta tersebut dapat memperparah resistensi insulin maupun kadar glikemik pasien. Selain itu, dislipidemia merupakan faktor risiko utama terjadinya penyakit kardiovaskular dan komplikasi mikrovaskular (68). Sebagai akibatnya, alasan serupa dengan keberadaan komplikasi juga dapat ditimbulkan, dimana pasien DM tipe 2 yang mengidap penyakit penyerta cenderung berpikiran negatif terkait kesehatannya, sehingga mudah mengalami stres (69). Stres dan depresi berkaitan dengan penurunan kualitas hidup serta berdampak pada kepatuhan pasien menjalani pengobatan (70,71). Jadi, pengaruh eksistensi penyakit penyerta terhadap keberhasilan pengobatan pada pasien DM tipe 2 sebetulnya juga perlu diperhatikan, selama masih dapat dimodifikasi.

Disamping itu, terdapat pula faktor-faktor lain yang menyebabkan pasien DM tipe 2 tidak mencapai target glikemiknya, seperti glukotoksisitas, lipotoksisitas, resistensi insulin, defisiensi inkretin, dan faktor genetik (72).

Mengikuti diskusi secara keseluruhan di atas, peneliti menyadari dan menemukan beberapa keterbatasan dalam penelitian ini. Pengukuran kegagalan pencapaian target glikemik penelitian ini hanya berdasarkan kadar GDP. Sementara parameter glikemik yang paling disarankan oleh ADA (2019) (5) adalah HbA1c, seperti yang digunakan pada kebanyakan penelitian lainnya mengenai kontrol glikemik (28,30,73–75). Selama pengumpulan data, pemeriksaan HbA1c masih sangat minim dilakukan di lokasi penelitian. Hal ini terbukti dari hanya enam subjek yang memiliki data HbA1c, tetapi tidak lengkap pada kedua titik observasi, sehingga analisis lebih lanjut tidak dapat dilakukan. Temuan ini dapat menjadi masukan bagi penentu kebijakan terkait pemerataan sistem pemeriksaan HbA1c yang selama ini telah diumumkan sebagai bagian dari Program Pengelolaan Penyakit Kronis (Prolanis) oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan (76). Keterbatasan lainnya, yaitu peninjauan studi secara retrospektif belum mampu menunjukkan hubungan kausal antara faktor dan hasil yang ditimbulkan, maupun interaksi antara faktor satu dengan lainnya. Oleh karena itu, studi prospektif selanjutnya diharapkan dapat menampilkan profil kegagalan pencapaian target glikemik yang dilengkapi dengan asosiasi antara *course and action* selama perjalanan status pengobatan pada pasien DM tipe 2. Terlepas dari keterbatasan tersebut, hasil penelitian ini diharapkan mampu memberi masukan bernilai dalam praktik klinis pengobatan DM tipe 2 untuk mencegah kegagalan pencapaian target glikemik selama pengobatan.

KESIMPULAN

Penelitian ini mengindikasikan tingkat kegagalan pencapaian target glikemik yang cukup tinggi, yaitu mencapai 64,83% dari keterlibatan total 145 subjek fase awal DM tipe 2 di daerah Gianyar. Kecenderungan kegagalan tersebut memiliki proporsi lebih banyak pada subjek DM tipe 2 yang berusia ≤ 60 tahun (75,53%, $p=0,011$) dan pengguna insulin (58,51%, $p=0,047$). Dengan demikian, diantara keenam faktor yang dianalisis pada penelitian ini, usia dan penggunaan antidiabetika memiliki hubungan yang signifikan terhadap tingkat kegagalan pencapaian target glikemik selama pengobatan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Direktorat Jenderal Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah Penelitian Dosen Pemula tahun pelaksanaan 2020 dengan nomor kontrak 084/SP2H/LT/DRPM/2020, 1063/LL8/PG/KM/2020, dan 177/STFMG/E.1/VII/2020.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
2. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia. Jakarta: Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2019.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi dan analisis diabetes. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
4. Dinas Kesehatan Kabupaten Gianyar. Profil kesehatan kabupaten Gianyar tahun 2017. Gianyar: Dinas Kesehatan Kabupaten Gianyar; 2017.
5. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care. 2019;42(Supplement 1):S61–70. <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>

6. Ramadhan N, Hanum S. Kontrol glikemik pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di Puskesmas Jayabaru Kota Banda Aceh. *Sel J Penelit Kesehatan*. 2017;3(1):1-9. <https://doi.org/https://doi.org/10.22435/mpk.v28i4.63>
7. Tunceli K, Goldshtein I, Yu S, Sharon O, Brodovicz K, Gadir N, et al. Adherence to treatment guidelines in type 2 diabetes patients failing metformin monotherapy in a real-world setting. *Diabetes Manag*. 2015;5(1):17-24. <https://doi.org/10.2217/dmt.14.45>
8. Soewondo P, Soegondo S, Suastika K, Pranoto A, Soeatmadji DW, Tjokroprawiro A. The DiabCare Asia 2008 study - outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. *Med J Indones*. 2010;4(19):235-44. <https://doi.org/10.13181/mji.v19i4.412>
9. Nitiyanant W, Tandhanand S, Mahtab H, Zhu XX, Pan CY, Raheja BS, et al. The Diabcare-Asia 1998 study - Outcomes on control and complications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Curr Med Res Opin*. 2002. <https://doi.org/10.1185/030079902125000822>
10. Mafauzy M. Diabetes control and complications in public hospitals in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2006;4(61):477-83.
11. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S13-28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
12. Daniel WW, Cross CL. *Biostatistics: A foundation for analysis in the health sciences*. 9th ed. USA: Wiley; 2009. 128-129 p.
13. Sugiyono. *Metode penelitian kombinasi (mixed methods)*. Bandung: Alfabet; 2018.
14. American Diabetes Association. Older adults: Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S139-47. <https://doi.org/10.2337/dc19-S012>
15. Hemalatha K, Karthikeyan K, Kavitha G, Ayachandran N. Impact of adherence to lifestyle factors on glycemic control among individuals with type 2 diabetes. *Natl J Res Community Med*. 2017;6(1):037-42.
16. Digssie A, Tiruneh SA, Ayele AA, Getachew H, Tegegn, Ayele BA, et al. Level of glycemic control and its associated factors among type II diabetic patients in Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *J Diabetes Endocrinol Res*. 2020;2(1):1-7.
17. Khatib M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors associated with poor glycemic control among patients with Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2010;24(2):84-9. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2008.12.008>
18. Saghir SA, Alhariri AE, Alkubati SA, A A, Almiyam, Aladaileh SH, et al. Factors associated with poor glycemic control among type-2 diabetes mellitus patients in Yemen. *Trop J Pharm Res*. 2019;18(7):1539-46. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v18i7.26>
19. Fiseha T, Alemayehu E, Kassahun W, Adamu A, Gebreweld A. Factors associated with glycemic control among diabetic adult out-patients in Northeast Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2018;11:316. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3423-5>
20. Bakhsh EA, Qutub ST Al. Levels and barriers of glycemic control and self-management among diabetic patients in primary health care in Jeddah: A cross-sectional study. *Int J Adv Res*. 2017;5(12):1721-33.
21. Sakari FL, William KK. Utilization of diabetes knowledge and glycemic control, a case of Butere Subcounty Hospital, Kakamega County, Kenya. *Asian J Res Reports Endocrinol*. 2019;2(1):1-10.
22. Siddiqui MA, Siddiqui AUH, Rwelly F, Clay A. Frequency of diabetes, complications and vascular risk factors in male and female population of Al-Jouf, Saudi Arabia. *Int J Med Dev Ctries*. 2018;2(1):27-32.
23. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C, Holt T, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med*. 2019; <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1373-y>
24. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S90-102. <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>
25. Ji H, Chen R, Huang Y, Li W, Shi C, Zhou J. Effect of simulation education and case management on glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35: e3112. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3112>
26. Rachmawati N, Safitri Dyan NK, Jurusan Keperawatan M, Kedokteran F, Diponegoro U, Pengajar Departemen Keperawatan Dewasa Jurusan Keperawatan S. Gambaran kontrol dan kadar gula darah pada pasien diabetes mellitus di poliklinik penyakit dalam RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang. *Jurnal Jurusan Keperawatan*. 2015;1(1):1-8.
27. Ramadhan N, Marissa N, Fitri A, Wilya V. Pengendalian Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Pasien di Puskesmas Jayabaru Kota Banda Aceh. *Media Penelit dan Pengemb Kesehatan*. 2018;28(4):239-46. <https://doi.org/10.22435/mpk.v28i4.63>
28. Arosemena CM, Sánchez AJ, Tettamanti MD, Vasquez CD, Chang A, Navaro CM. Prevalence and risk factors of poorly controlled diabetes mellitus in a clinical setting in Guayaquil, Ecuador: A cross-sectional study. *Int J Diabetes Clin Res*. 2015;2:034. <https://doi.org/10.23937/2377-3634/1410034>
29. Berhie MA, Negewo AN, Malik T. Factors related to good glycemic control among type 2 diabetic patients at Jimma Medical Center and Shanang Gibe Hospital, Jimma, Ethiopia. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2019;10(6):721-6. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.01363.9>
30. Alaqlil A, Alkahtani M, Algahtani M. Prevalence and predictors of glycemic control in hospitalized patients with diabetes. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2020;11(11):409-15.
31. Goyal J, Kuma N, Sharma M, Raghav S, Lal B, Bhatia PS. Factors affecting glycemic control among patients with type 2 diabetes at a tertiary health care center of western up region: A cross-sectional study. *Int J Heal Sci Res*. 2019;9(3):12-20.
32. Ahmad NS, Islahudin F, Paraidathathu T. Factors associated with good glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2014;5(5):563-9. <https://doi.org/10.1111/jdi.12175>
33. Rudi A, Kwureh HN. Faktor risiko yang mempengaruhi kadar gula darah puasa pada pengguna layanan laboratorium. *J Ilm Ilmu Kesehatan Wawasan Kesehatan*. 2017;3(2):33-9. <https://doi.org/10.31227/osf.io/d3kmes>
34. Haghghatpanah M, Thunga G, Jha A, Mallayasamy S. Study on prescribing pattern of anti-diabetic drugs among type 2 diabetes patients with complication in South Indian teaching hospital. *Asian J Pharm Clin Res*. 2016;9(1):194-7.
35. Vos RC, Rutten GEHM. Oral hypoglycemic agents added to insulin monotherapy for type 2 diabetes. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(15):1489-90. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13463>
36. Fekadu G, Bula K, Bayisa G, Turi E, Tolossa T, Kasaye HK. Challenges and factors associated with poor glycemic control among type 2 diabetes mellitus patients at neketem referral hospital, Western Ethiopia. *J Multidiscip Healthc*. 2019;12:963-74. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S232691>
37. Radwan M, Elsous A, Al-Sharif H, Abu MA. Glycemic control among primary care patients with type 2 diabetes mellitus in the Gaza Strip, Palestine. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2018;9(1):3-14. <https://doi.org/10.1177/2042018817742070>
38. Sazlina SG, Mastura I, Cheong AT, Bujang MA, Jamaiyah H, Lee PY, et al. Predictors of poor glycaemic control in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Singapore Med J*. 2015;56(5):284-90. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015055>
39. Kumar L, Gupta S, Prakash A. Assessment of the prescription pattern of anti-diabetic drugs in type-2 diabetes mellitus patients. *Pharma Innov J*. 2018;7(5):392-4.
40. Bayoumy I El, Dawood W. Identifying and addressing the barriers of insulin use in type II diabetes patients. *EC Diabetes Metab Res*. 2018;2(2):38-46.
41. Kruger DF, LaRue S, Estepa P. Recognition of and steps to mitigate anxiety and fear of pain in injectable diabetes treatment. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2015;8:49-56. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S71923>
42. Alkhaifi M, Khusaibi G Al, Theodorson T, Ward MA, Mazrou'i A Al. Barriers initiating insulin treatment in type 2 diabetes mellitus among physicians in Wilayat of Bowsheer in Oman. *J Fam Med Community Heal*. 2015;2(3):1034.
43. Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, et al. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37:S61-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.01.021>
44. Cahn A, Cefalu WT. Clinical considerations for use of initial combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(2):S137-45. <https://doi.org/10.2337/dcS15-3007>
45. Karthikeyan V, Maadhusudhan S, Selvamuthukumar S. Studies on prescribing pattern in the management of diabetes mellitus in rural teaching hospital. *Saudi J Med Pharm Sci*. 2016;2(5):100-7.
46. Nadukandiyl N, Hamad HK Al, Kunnummal NK, Ramadan MB, Obaidely M Al, Saleh H, et al. A retrospective study of medication utilization pattern and clinical outcome in middle-aged and older patients with type 2 diabetes mellitus in Qatar. *J Diabetes Metab*. 2018;9(12):1000815. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000815>
47. Kapur A, Rehan HS, Gupta LK, Yadav M. Pattern of anti-diabetic drugs prescribed for type 2 diabetes mellitus patients in a tertiary care hospital of India: an observational study. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2019;8(7):1657-61. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20192667>
48. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med*. 2007;24:350-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02078.x>
49. Desai U, Kirson NY, Kim J, Khunti K, King S, Trieschman E, et al. Time to treatment intensification after monotherapy failure and its association with subsequent glycemic control among 93,515 patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2096-104. <https://doi.org/10.2337/dc17-0662>
50. Yin Y, Han W, Wang Y, Zhang Y, Wu S, Zhang H, et al. Identification of risk factors affecting impaired fasting glucose and diabetes in adult patients from northeast China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:12662-78. <https://doi.org/10.3390/ijerph121012662>
51. Rasheed M, Islam N, Mahjabeen W. Factors associated with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Islam Med Dent Coll*. 2015;4(2):68-71.
52. Khoda M, Shimu I, Mitra P, Hossain M, Sarkar M, Saha A, et al. Modifiable factors associated with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: Experience in a tertiary care hospital of Bangladesh. *Birdem Med J*. 2017;8(3):229-34.
53. Yu MK, Lyles CR, Bent-Shaw LA, Young BA. Sex disparities in diabetes prevention of care measures and self-care in high-risk patients. *J Diabetes Res*. 2013;1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/575814>
54. Younis BB, Arshad R, Yousuf H, Salman F, Masood J, Khurshid S. Impact of type 2 diabetes mellitus on quality of life in people with diabetes presenting to a specialist diabetes clinic. *Turkish J Med Sci*. 2017;47:123-6. <https://doi.org/10.3906/sag-1508-3>
55. Kassahun T, Eshetie T, Gesesew H. Factors associated with glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-

- sectional survey in Ethiopia endocrine disorders. *BMC Res Notes*. 2016;8:78. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-1896-7>
56. Odili VU, Isiboge PD, Eregie A. Patients' knowledge of diabetes mellitus in a Nigerian city. *Trop J Pharm Res*. 2011;10(5):637-42. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v10i5.13>
 57. Demoz GT, Gebremariam A, Yifter H, Alebachew M, Niriayo YL, Gebreslassie G, et al. Predictors of poor glycaemic control among patients with type 2 diabetes on follow-up care at a tertiary healthcare setting in Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2019;12:207. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4248-6>
 58. Ratnasari PMD, Andayani TM, Endarti D. Analisis luaran klinik pasien diabetes melitus tipe 2 berdasarkan persepan antidiabetik dan komplikasi. *Maj Farm*. 2020;16(2):163-9. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i2.50566>
 59. Sanal TS, Nair NS, Adhikar P. Factors associated with poor control of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetol*. 2011;3:1-10.
 60. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome-from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):855-73. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.001>
 61. Kayar Y, Ilhan A, Kayar NB, Unver N, Coban G, Ekinci I, et al. Relationship between the poor glycaemic control and risk factors, life style and complications. *Biomed Res*. 2017;28(4):1581-6.
 62. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
 63. Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maldi I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*. 2015;39:44-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.03.002>
 64. Adejoh SO. Diabetes knowledge, health belief, and diabetes management among the Igala, Nigeria. *SAGE Open*. 2014;1-8. <https://doi.org/10.1177/2158244014539966>
 65. Goie TT, Naidoo M. Awareness of diabetic foot disease amongst patients with type 2 diabetes mellitus attending the chronic outpatients department at a regional hospital in Durban, South Africa. *African J Prim Heal care Fam Med*. 2016;8(1):a1170. <https://doi.org/10.4102/phcfm.v8i1.1170>
 66. Alramadan MJ, Afroz A, Hussain SM, Batais MA, Almigbal TH, Al-Humrani HA, et al. Patient-related determinants of glycaemic control in people with type 2 diabetes in the gulf cooperation council countries: A systematic review. *J Diabetes Res*. 2018; <https://doi.org/10.1155/2018/9389265>
 67. Lauffenburger JC, Lewey J, Jan S, Lee J, Ghazinouri R, Choudhry NK. Association of potentially modifiable diabetes care factors with glycaemic control in patients with insulin-treated type 2 diabetes. *JAMA Netw open*. 2020;3(1):e1919645. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19645>
 68. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S103-23. <https://doi.org/10.2337/dc19-S010>
 69. Cummings DM, Kirian K, Howard G, Howard V, Yuan Y, Muntner P, et al. Consequences of comorbidity of elevated stress and/or depressive symptoms and incident cardiovascular outcomes in diabetes: Results from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Diabetes Care*. 2016;39:101-9. <https://doi.org/10.2337/dc15-1174>
 70. Larkin ME, Walders-Abramson N, Hirst K, Keady J, Ievers-Landis CE, Venditti EM, et al. Effects of comorbid conditions on health-related quality of life in youth with Type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Manag*. 2015;5(6):431-439. <https://doi.org/10.2217/dmt.15.35>
 71. Alba IGF de, Gimeno-Miguel A, Poblador-Plou B, Gimeno-Feliu LA, Ioakeim-Skoufa, Ignatios, et al. Association between mental health comorbidity and health outcomes in type 2 diabetes mellitus patients. *Sci Rep*. 2020;10:19583. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76546-9>
 72. DiPiro JT, Yee GC, Matzke GR, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 11th ed. United States: McGraw-Hill; 2020.
 73. Abougalambou SSI, Hassali MA, Sulaiman SAS, Abougalambou AS. Prevalence of vascular complications among Type 2 diabetes mellitus outpatients at teaching hospital in Malaysia. *J Diabetes Metab*. 2011;2(1):1000115. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000115>
 74. Ali A, Naeem F. Complication rates in diabetes mellitus in relation to duration of diabetes. *J Med Sci*. 2019;27(3):165-8.
 75. Maifitrianti M, Wulandari N, Haro M, Lestari SF, Fitriani A. Glycemic control and its factor in type 2 diabetic patients in Jakarta. *Indones J Clin Pharm*. 2020;9(3):198-204. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.3.198>
 76. Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan. *Manfaat Program JKN-KIS Makin Luas* (Internet). 2017 (cited 2020 Dec 5). Available from: <https://bpjs-kesehatan.go.id/Bpjs/index.php/post/read/2017/535/Manfaat-Program-JKN-KIS-Makin-Luas>