



FAKTOR RISIKO HIPOGLIKEMIA PADA DIABETES MELLITUS; LITERATURE RIVIEW

¹Heri Budiawan, ²Hikmat Permana, ³Etika Emaliyawati

¹ Departemen Keperawatan Medikal Bedah Universitas Padjadjaran

²Departemen Penyakit Dalam, RSUP Hasan Sadikin Bandung

³Departemen Keperawatan Kritis Universitas Padjadjaran

Article Information

Received: June 1st, 2020

Revised: June 22nd, 2020

Available online: July, 2020

Keywords

Diabetes Mellitus, Faktor risiko, Hipoglikemia, Hypoglycemia, Risk Factor

Correspondence

Phone: (+62)82316127727

E-mail: potrethery@gmail.com

ABSTRACT

Identifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian hipoglikemia penting dilakukan untuk mengetahui faktor risiko kejadian hipoglikemia, sehingga dapat digunakan sebagai dasar acuan pencegahan hipoglikemia berat dan hipoglikemia berulang. Metode penelusuran sumber data pada Literature review ini yaitu melakukan penelusuran database terdiri dari Google Scholar, Pubmed, Ebsco dengan kata kunci yang digunakan untuk pencarian pada databased Internasional yang pertama yaitu "Diabetes mellitus" AND "Risk factor hypoglycemia" "OR" Predictor hypoglycemia" Sedangkan pada databased Nasional menggunakan kata kunci yang pertama yaitu "Diabetes Mellitus " dan" Faktor risiko hipoglikemia.". Artikel diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan melakukan critical apraisal pada setiap artikel. Hasil : Berdasarkan hasil pencarian ditetapkan 8 artikel dengan design Kuantitatif publikasi 10 tahun terakhir (2009-2019). Faktor risiko yang berkaitan dengan kejadian hipoglikemia pada pasien diabetes mellitus yaitu terapi insulin, sulfolinurea, dan terapi kombinasi merupakan prediktor kuat terjadinya hipoglikemia, namun ada beberapa faktor lain yang berkaitan dengan kejadian hipoglikemia diantaranya nilai HbA_{1c}, BMI, usia, jenis kealmin, pekerjaan, tingkat pendidikan, lama menderita diabetes mellitus, penyakit penyerta (penyakit ginjal kronis), dukungan keluarga, dan gaya hidup (konsumsi alcohol).

PENDAHULUAN

Salah satu komplikasi akut pada pasien Diabetes Mellitus (DM) yaitu hipoglikemik. Terapi insulin sering menimbulkan dampak berupa hipoglikemia yang disebabkan ketidakadekuatan pemberian insulin yang cenderung berlebihan atau bahkan terjadinya kegagalan mekanisme *counter regulatory* akibat proses penyakit DM yang telah berlangsung lama. Hipoglikemia pada pasien DM

merupakan komplikasi akut DM yang dapat terjadi secara berulang dan dapat memperberat penyakit DM bahkan menyebabkan kematian. (Sutawardana et al., 2016)

Hipoglikemia merupakan kadar glukosa darah ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/L), nilai tersebut ditetapkan oleh *American Diabetes Association* sebagai glukosa darah kategori waspada. Tanda dan gejala hipoglikemia di bedakan menjadi dua kategori

yaitu bersifat otonom dan neuroglukopenik. Tanda dan gejala otonom meliputi munculnya tanda gejala seperti berkeringat, jantung berdebar, gemetar, pusing, dan lapar, sedangkan gejala neuroglukopenik yaitu kebingungan, ngantuk, kesulitan berbicara, berperilaku aneh, dan tidak mampu melakukan koordinasi. (ADA; (Morales & Schneider, 2014).

Hipoglikemia menyebabkan kegagalan otak fungsional, yang biasanya terjadi ketika peningkatan kadar glukosa yang diberikan. Kejadian kematian otak terjadi pada onset hipoglikemia yang singkat, jarang terjadi pada onset hipoglikemia yang memanjang (Holt, et al, 2010). Selain itu hipoglikemia dapat menyebabkan beberapa kelainan kardiovaskular di antaranya kelainan koagulasi darah, inflamasi, disfungsi endotel, dan pengaktifan sistem saraf simpatik (Connelly et al., 2015).

Menurut (Lopez, Annunziata, Bailey, Rupnow, & Morisky, 2014) hipoglikemia pada pasien diabetes mellitus dapat menyebabkan terganggunya aktivitas sosial, menyebabkan lebih banyak pekerjaan yang terlewat (*absenteesim*), lebih banyak gangguan saat bekerja (*presenteesism*), dan penurunan produktivitas kerja secara keseluruhan dibandingkan dengan pasien DM tipe tanpa episode hipoglikemi.

Identifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian hipoglikemia penting dilakukan untuk mengetahui faktor risiko kejadian hipoglikemia, sehingga dapat digunakan sebagai dasar acuan pencegahan hipoglikemia berat dan hipoglikemia berulang.

Objektifitas

Studi ini bertujuan untuk melakukan *Literature review* mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan kemampuan pasien DM dalam melakukan deteksi dini episode hipoglikemia.

METODE

Sumber Data

Metode yang digunakan dalam penelusuran sumber data pada *systematic literature review* ini yaitu dengan penelusuran database terdiri dari *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *EBSCO*. Artikel diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan melakukan *critical apraisal* pada setiap artikel .

Strategi Pencarian

Pencarian artikel dilakukan melalui tiga database yaitu *EBSCO*, *Pudmed* dan *Google Scholar*. Pencarian data elektronik dilakukan pada bulan September 2019. Kata Kunci yang digunakan untuk pencarian pada *database* internasional yang pertama yaitu “Diabetes Mellitus” “AND” “*Risk factor hypoglycemia*”. “OR” *Predictor hypoglycemia*”. Sedangkan pada *database* nasional menggunakan kata kunci yang pertama yaitu “Diabetes Mellitus “ dan ”faktor risiko hipoglikemia”. Penyusun melakukan seleksi artikel yang berhubungan dengan *Risk Factor Hypoglycemia Of Diabetes Mellitus* kemudian melakukan *review* pada artikel tersebut. Untuk mendapatkan artikel yang relevan dilakukan filter artikel publikasi 10 tahun terakhir yaitu dari tahun 2009-2019. Pertanyaan klinis untuk memandu strategi pencarian dengan menggunakan format PICO yang terdiri dari “(P) *Population*, (I) *Intervention*, (C) *Comparision* and (O) *Outcome*”. Adapun pertanyaan klinis yang dirumuskan “Faktor-

faktor apakah yang berhubungan dengan deteksi dini hipoglikemia?”

Tabel 1 Pertanyaan Penelitian (PICO Framework)

Elemen Kunci	Deskripsi	Istilah
Population	Pasien DM	“Diabetes Mellitus,
Intervention	No intervention	--
Comparison	No intervention	--
Outcomes	Faktor risiko hipoglikemia	Predictor or factor risk hypoglycemia

Kriteria Seleksi Studi

Studi yang memenuhi syarat untuk dimasukkan jika memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: (a) Pasien dewasa ≥18 tahun,; (b) DM ; (c) artikel full text; Kriteria eksklusi sebagai berikut: (a) artikel tidak memenuhi komponen suatu artikel yang baik (terdiri dari *Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussions, Implications, dan References*); (b) artikel bersifat review; (c) isi artikel tidak relevan dengan topik.

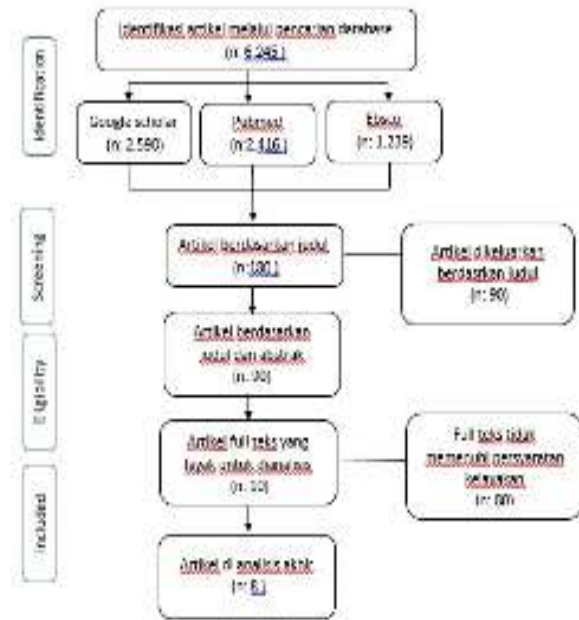


Diagram 1. PRISMA Diagram

HASIL PENCARIAN

Berdasarkan hasil pencarian ditetapkan 8 artikel dengan desain kuantitatif dari tiga database mengenai artikel yang berhubungan dengan faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian hipoglikemia pada pasien DM. Selanjutnya dilakukan ekstraksi data. Ekstraksi data ini dilakukan dengan mengalisa data berdasarkan nama penulis, judul, tujuan, metode penelitian dan hasil yaitu pengelompokan data-data penting pada artikel. Adapun hasil ekstraksi data dapat dilihat pada tabel

Tabel 2. Hasil Pencarian Literatur

No	Penulis Pertama	Tahun	Negara	Design Penelitian	Jumlah Sample	Tujuan Dan Hasil
1	Fahma Shufyani	2017	Indonesia	<i>Cross sectional</i>	109	Tujuan penelitian mengevaluasi faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi kejadian hipoglikemia pada pasien DM tipe 2 yang menggunakan insulin di bangsal rawat inap penyakit dalam RSUP DR.M.Djamil Padang. Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hipoglikemia pada pasien DM tipe 2 yang menggunakan insulin adalah jenis kelamin, usia, berat badan, tingkat pendidikan, pekerjaan, pengetahuan, dosis insulin dan jenis insulin.
2	Ernawati	2010	Indonesia	<i>Cross sectional</i>	50	Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara karakteristik dan pengetahuan pasien DM dengan kemampuan melakukan penatalaksanaan hipoglikemia. Hasil penelitian juga menunjukkan karakteristik pasien DM yang berhubungan dengan kemampuan penatalaksanaan hipoglikemia meliputi usia ($r=-0,28$, $p=0,046$, $\alpha=0,05$), lama menderita DM ($r=0,0424$, $p=0,002$, $\alpha=0,005$), dukungan keluarga ($p=0,035$, $\alpha=0,05$), pendidikan ($p=0,034$, $\alpha=0,05$), pengetahuan hipoglikemia ($p=0,0005$, $\alpha=0,05$).
3	Vikas PV	2016	India	<i>Cross sectional</i>	204	Penelitian ini bertujuan untuk

						menilai kejadian kumulatif kejadian hipoglikemia dan menilai faktor-faktor risiko pada pasien DM tipe 2. Hasil diketahui adanya korelasi positif antara nilai <i>General Random Blood Sugar</i> (GRBS) dan nilai HbA1c dengan kejadian hipoglikemia dengan nilai korelasi sebesar 0,027.
4	V. Borzgravei	2016	Italy	Cross sectional	385	Tujuan dari analisis ini adalah untuk mengevaluasi kejadian hipoglikemia dan faktor risiko terkait pada sekelompok pasien yang dirawat di <i>Internal Medicine Units</i> (IMUs). Faktor-faktor yang berkaitan dengan kejadian hipoglikemia yaitu usia lanjut, disfungsi kognitif, nefropati dan metode pemberian insulin. Hipoglikemi terjadi 19,4% pada pasien yang mendapatkan terapi <i>Insulin Sliding Scal</i> (ISS), 11,4 % dengan pemberian insulin bolus ($P = < 0,01$).
5	Nao sanoda	2015	Japan	Cross sectional	123	Tujuan penelitian ini untuk mengetahui faktor predictor meliputi faktor sosial, gaya hidup, kontrol glikemik pada kejadian hipoglikemia terhadap pasien DM dengan injeksi insulin. Hasil analisa diketahui faktor-faktor predictor kejadian hipoglikemia yaitu terapi insulin intensif, namun ada faktor lain di antaranya faktor sosial (dukungan keluarga), dan faktor gaya hidup.
6	Haoda Fu	2014	Amerika Serikat	Cohort Study	887	Tujuan penelitian ini adalah untuk memahami faktor-faktor yang

						terkait dengan kejadian hipoglikemia pada pasien DM tipe 2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian terapi insulin dan sulfonilurea merupakan faktor prediktor kuat kejadian hipoglikemia OR 4.7; 95% CI 3.7–6.1.
7	Tingting Zhang	2017	China	Cross sectional	9002	Tujuan penelitian untuk mengetahui pertambahan berat badan (perubahan absolut berat badan dan perubahan HbA1c), kejadian hipoglikemia, prediktor hipoglikemia, tingkat hipoglikemia setelah mendapatkan terapi insulin <i>glargine</i> , <i>insulin detemir</i> , dan insulin Neutral Protamine Hagedorn (NPH) serta dampak hipoglikemia. Hasil penelitian menunjukkan faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian hipoglikemia yaitu usia (0.0187), jenis kelamin (0.0097), <i>Body Mass Index</i> BMI (0.0105), Nilai HbA1c (0.0762), lama menderita DM (0.003), komplikasi <i>microvascular</i> (0.0001), Jenis Insulin (NPH 0.0001, Glargine 0.0001, Detemir 0.114), SMBG (0.0001), Dosis Insulin (0.0009).
8	D. M. Karl	2013	USA	Randomised Controlled Trial	2251	Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan informasi tentang karakteristik klinis yang dapat menjadi risiko hipoglikemia selama pemberian insulin. Hasil penelitian diketahui faktor-faktor yang berkontribusi pada kejadian hipoglikemia yaitu rendah BMI,

penggunaan sulfolinurea atau terapi kombinasi sulfolinurea dan metformin serta rendahnya nilai A1c.

PEMBAHASAN

a. Data Demografi

Jenis kelamin

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Shufyani, Wahyuni, & Armal, 2017) menyimpulkan bahwa jenis kelamin perempuan lebih banyak mengalami kejadian hipoglikemia karena pada perempuan *menopause* akan terjadi penurunan jumlah estrogen dan progesteron, seperti yang diketahui bahwa hormon tersebut dibentuk dari steroid yang diambil dari jaringan adipose. Penurunan jumlah hormon estrogen dan progesterone akan meningkatkan timbunan lemak dan perubahan profil lipid darah sehingga dapat menurunkan sensitifitas terhadap kerja insulin pada otot dan hati.

Usia

Pada penelitian (Shufyani, Wahyuni, & Armal, 2017) kelompok pasien berdasarkan usia yang mengalami hipoglikemia 30 orang pasien (81,0%) berusia lansia (60 tahun – 74 tahun), 7 pasien (18,9%) berusia dewasa (45 tahun – 59 tahun). Pada kelompok usia yang lebih muda menunjukkan respon yang lebih cepat terhadap gejala hipoglikemia, artinya kelompok usia yang lebih muda memiliki kemampuan mengenal dan merespon gejala hipoglikemia lebih baik dari pada kelompok usia yang lebih tua (Rohaidah, 2012). Usia lansia dicirikan dengan seringnya mengeluhkan kesehatannya karena penurunan fungsi tubuh. Semakin muda usia pasien, maka semakin

meningkat kemampuan melakukan penatalaksanaan hipoglikemia.

Usia lanjut mempunyai risiko peningkatan risiko hipoglikemia dikaitkan dengan adanya penurunan fungsi ginjal dalam melakukan pembersihan obat, meningkatnya interaksi obat *polypharmacy*, dan penurunan fungsi kognitif. (Morales & Schneider, 2014). Menurut (ernawati, 2010) lansia lebih berisiko mengalami penurunan fungsi mekanisme *counterregulatory* dan penurunan kognitif. Penurunan fungsi mekanisme *counterregulatory* menyebabkan frekuensi hipoglikemia meningkat, dan penurunan kognitif pada lansia mengakibatkan kegagalan mengenal gejala hipoglikemia, sehingga kemampuan penatalaksanaan hipoglikemia juga mengalami penurunan.

Tingkat Pendidikan

Pada penelitian (Ernawati, 2010) Hasil uji statistik dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan kemampuan penatalaksanaan hipoglikemia antara pendidikan dasar dan pendidikan lanjut penderita DM ($p= 0,034$, $\alpha= 0,05$). Dari hasil analisis diperoleh pula nilai $OR= 5,000$ artinya klien yang berpendidikan tinggi memiliki peluang 5x untuk mampu melakukan penatalaksanaan hipoglikemia dibandingkan dengan klien yang berpendidikan rendah. Tingkat pendidikan umumnya akan berpengaruh terhadap kemampuan seseorang dalam memahami suatu informasi. Tingkat pendidikan termasuk faktor predisposisi yang

menjelaskan bahwa semakin tinggi pendidikan seseorang lebih dapat menerima pembelajaran yang berhubungan dengan praktik pengukuran makanan/diet dengan benar/tepat. Bahwa responden yang menempuh lama pendidikan formal >9 tahun lebih banyak melakukan kesalahan praktek pengukuran makanan/dietnya yaitu sebanyak dibanding dengan responden yang menempuh pendidikan formal < 9 tahun.

Pekerjaan

Pada kelompok pasien berdasarkan pekerjaan yang mengalami hipoglikemia 30 pasien (81,0%) bekerja sebagai ibu rumah tangga, 7 pasien (18,9%) bekerja sebagai wiraswasta. Pekerjaan dapat mempengaruhi tingkat kesehatan pasien dengan cara meningkatkan risiko terjadinya penyakit dan mempengaruhi cara bagaimana pasien masuk ke dalam sistem pelayanan kesehatan, sehingga seseorang yang bekerja memiliki kepercayaan diri yang lebih tinggi untuk mengatasi masalahnya (Soohyun, 2009).

b. Lama menderita DM

Penelitian (Ernawati, 2010) terdapat hubungan antara durasi DM dengan kemampuan penatalaksanaan hipoglikemia ($p=0,002$, $\alpha= 0,05$) dan berpola positif, artinya semakin lama durasi DM maka semakin meningkat kemampuan melakukan penatalaksanaan hipoglikemia. Nilai koefisien determinasi 0,021 artinya persamaan garis regresi yang diperoleh dapat menerangkan 2,1% variasi kemampuan penatalaksanaan hipoglikemia.

c. Penyakit Penyerta

Pasien DM disertai dengan penyakit ginjal kronis memiliki frekuensi hipoglikemia yang lebih tinggi daripada tanpa penyakit ginjal kronis. Pada analisa retrospektif lebih dari 200.000 pasien yang dirawat tingkat hipoglikemia dua kali lebih tinggi pada penyakit DM dengan penyakit ginjal kronis (laju filtrasi glomerulus <60 mL/menit per 1,73 m²) dibandingkan mereka yang tidak menderita penyakit ginjal kronis (filtrasi glomerulus tingkat 60 mL/menit per 1,73 m²). Kejadian risiko hipoglikemia pada pasien disertai dengan gagal ginjal kronis disebabkan karena penurunan pembersihan insulin di ginjal, penurunan regradasi insulin dalam jaringan perifer, dan mengurangi glukogenesis ginjal. (Morales & Schneider, 2014)

d. Faktor sosial

Pada penelitian (Sonoda et al., 2015) dukungan keluarga Odds Ratio (95% CI): 0.19 (0.05–0.75)] memberikan peran penting dalam pencegahan hipoglikemia. Keluarga mempunyai peran sebagai pendamping ketika klien minum obat atau melakukan terapi injeksi insulin. Kurangnya bantuan dari anggota keluarga saat pasien minum obat DM oral dan injeksi insulin adalah prediktor untuk hipoglikemia ringan. Dukungan keluarga yang baik berperan penting dalam pencegahan hipoglikemia pada pasien DM yang diobati dengan insulin.

Hipoglikemia berat berpotensi mengancam jiwa yang dapat menyebabkan kejang, hilang kesadaran, kerusakan otak, demensia, dan bahkan kematian, begitu pula dengan hipoglikemia ringan. Oleh karena itu penting untuk melakukan pencegahan hipoglikemia, penelitian (Sonoda et

al., 2015) menyatakan peran dan dukungan keluarga saat injeksi insulin diketahui dapat menurunkan risiko hipoglikemia ringan dan berat, selain itu dukungan keluarga mempunyai peran terhadap kepatuhan pengobatan DM dan perilaku perawatan diri pasien dengan DM. Hasil penelitian diketahui kemungkinan kesalahan dalam injeksi insulin mungkin dapat dicegah dengan mengkonfirmasi dosis atau waktu injeksi insulin antara pasien dan keluarga. Untuk meningkatkan peran keluarga sebagai pendukung dalam perilaku pencegahan hipoglikemia, para pemberi pelayanan kesehatan harus mempertimbangkan ketelibatan peran anggota keluarga dalam manajemen pasien DM, terutama untuk pasien dengan usia lanjut.

e. Faktor Gaya Hidup

Menurut (Sonoda et al., 2015) konsumsi alkohol dikaitkan dengan risiko hipoglikemia ringan lebih tinggi dan merupakan satu-satunya faktor gaya hidup yang terkait dengan kejadian hipoglikemia. Alkohol dapat menurunkan kadar glukosa dan dapat menutupi gejala hipoglikemia. Hasil penelitian ini 17 orang (41,5%) dari 41 pasien yang mengalami hipoglikemia ringan, dan 8 orang (40,0%) dari 20 pasien mengalami hipoglikemia berat. Konsumsi alkohol dikaitkan dengan kejadian hipoglikemia ringan, sedangkan kejadian hipoglikemia berat dikaitkan dengan terapi insulin intensif.

f. Farmako Terapi

Hipoglikemi terjadi 19,4% pada pasien yang mendapatkan terapi ISS, 11,4 % dengan pemberian insulin bolus, 28,3 % pada pemberian obat *sulfonylurea*. Episode hipoglikemi berkaitan erat dengan komplikasi makrovaskular dan

mikrovaskular, diketahui dari lebih dari 86.000 klien dengan DM tipe 2 mempunyai peluang mengalami komplikasi kardiovaskular sebesar 79% (Morales & Schneider, 2014).

Pada penelitian (Shufyani et al., 2017) Jenis insulin yang digunakan dalam penelitian ini ada 2 jenis insulin yaitu *rapid acting* tunggal dan *rapid acting* kombinasi *long acting*. Kelompok pasien yang mengalami hipoglikemia 27 pasien (72,9%) jenis insulin *rapid acting* tunggal, 10 pasien (27,0%) jenis insulin *rapid acting* kombinasi *long acting*. Jenis insulin *rapid acting* tunggal yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Novorapid*. *Novorapid* menurunkan kadar gula darah setelah injeksi, sangat aman dan identik dengan insulin manusia. *Novorapid* adalah cairan injeksi yang mengandung insulin *aspart*. Dibandingkan dengan insulin manusia terlarut, *Novorapid* lebih cepat diabsorpsi, lebih banyak dan tinggi kurva konsentrasi pada waktu yang singkat.

Hal tersebut dijelaskan juga pada penelitian (Zhang et al., 2017) yang menyatakan kejadian hipoglikemia berisiko tinggi pada pemberian terapi insulin yaitu pada pemberian insulin *glargine* (1,33 peristiwa / pasien-tahun) dibandingkan dengan insulin *detemir* (3,25 peristiwa / pasien-tahun) dan insulin NPH (3,21 peristiwa / pasien-tahun).

Selain itu pada penelitian (Karl, Gill, Zhou, & Riddle, 2013) diketahui terapi kombinasi *sulfonylureas* dan metformin diprediksi 85-88 % mempunyai risiko besar hipoglikemia. Dua faktor mungkin berkontribusi yaitu penggunaan lebih dari satu jenis obat oral yang menyiratkan defisiensi endogen yang lebih besar, kedua *sulfonylurea*

dapat menyebabkan risiko hipoglikemia secara tunggal ketika diberikan pada pasien DM.

KESIMPULAN

Faktor risiko yang berkaitan dengan kejadian hipoglikemia pada pasien DM yaitu terapi insulin, sulfolinurea, dan terapi kombinasi merupakan prediktor kuat terjadinya hipoglikemia, namun ada beberapa faktor lain yang berkaitan dengan kejadian hipoglikemia di antaranya HbA_{1c}, BMI, usia, jenis kelamin, pekerjaan, tingkat pendidikan, lama menderita DM, penyakit penyerta (penyakit ginjal kronis), dukungan keluarga, dan gaya hidup (konsumsi alkohol). Faktor risiko kejadian pada pasien DM diketahui oleh faktor medikasi dan berkaitan dengan faktor-faktor demografi pasien, oleh karena itu pengkajian risiko hipoglikemia pada pasien DM penting untuk diketahui sehingga dapat berpotensi mencegah kejadian atau menurunkan kejadian hipoglikemia dan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

REFERENSI

- Bosi, Scavini, Ceriello, Cucinotta, Tiengo, Marino, Bonizzoni, et al. (2013). Intensive Structured Self-Monitoring of Blood Glucose and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 36:2887-2894.
- Connelly, k. A., yan, a. T., leiter, l. A., bhatt, d. L., & verma, s. (2015). Cardiovascular implications of hypoglycemia in diabetes mellitus. *Circulation*, 132(24), 2345-2350. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.015946>
- Ernawati. (2010). Kemampuan melakukan penatalaksanaan hipoglikemia berdasarkan karakteristik dan pengetahuan pasien diabetes melitus. *Jurnal keperawatan indonesia*, 13(1), 8-13.
- Karl, D. M., Gill, J., Zhou, R., & Riddle, M. C. (2013). Clinical predictors of risk of hypoglycaemia during addition and titration of insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(7), 622-628. <https://doi.org/10.1111/dom.12072>
- Lopez, J. M. S., Annunziata, K., Bailey, R. A., Rupnow, M. F. T., & Morisky, D. E. (2014). Impact of hypoglycemia on patients with type 2 diabetes mellitus and their quality of life, work productivity, and medication adherence. *Patient Preference and Adherence*, 8, 683-692. <https://doi.org/10.2147/PPA.S58813>
- Morales, J., & Schneider, D. (2014). Hypoglycemia. *The American Journal of Medicine*, 127(10), S17-S24. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.004>
- Shufyani, F., Wahyuni, F. S., & Armal, K. (2017). Evaluasi Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Hipoglikemia Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Scientia*, 7(1), 12-19. Retrieved from jurnalscientia.org/index.php/scientia/article/download/100/125
- Sonoda, N., Morimoto, A., Ugi, S., Morino, K., Sekine, O., Nemoto, K., ... Miyamatsu, N. (2015). Predictors for mild and severe hypoglycemia in insulin-treated Japanese diabetic patients. *PLoS ONE*, 10(6), 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130584>
- Sutawardana, j. H., yulia, & waluyo, a. (2016). (phenomenology study the experience of persons with diabetes melli-. *Nurseline journal*, 1(1), 160-175.
- Diabetes Technology and Therapeutics*, 19(11), 675-684. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0111>
- IDF Diabetes Atlas Eight Edition 2017. <https://www.diabete.qc.ca/en/understanddiabetes/resources/getdocumentutile/IDF-DA-8e-EN-finalR3.pdf>
- Siwi Handayani, D., Yudianto, K., & Kurniawan, T. (2013). Perilaku Self-Management Pasien Diabetes Melitus. *Jurnal Keperawatan Padjadjaran*, v1(n1), 30-38. <https://doi.org/10.24198/jkp.v1n1.4>
- Shoohyun. (2009). *Factors Associated With Insulin Reluctance in Individuals With Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care*
- Zhang, T., Ji, L., Gao, Y., Zhang, P., Zhu, D., Li, X., ... Guo, X. (2017). Observational Registry of Basal Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes in China: Safety and Hypoglycemia Predictors