

POLA KOMPLIKASI SISTEMIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT PERTAMINA BINTANG AMIN LAMPUNG PERIODE 1 JANUARI - 31 DESEMBER 2015

Toni Prasetya¹

ABSTRAK

Latar Belakang : Diabetes Melitus (DM) adalah grup penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemi yang dihasilkan oleh defek pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Awal perjalanan penyakit DM bersifat asimtomatik sehingga banyak yang tidak terdiagnosis. Pasien DM baru menyadari bahaya penyakit ini setelah munculnya komplikasi, baik akut maupun kronik. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi profil komplikasi sistemik pada pasien DM tipe 2 di RSPBA Lampung.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif. Data rekam medis pasien DM tipe 2 di RSPBA Lampung periode 1 Januari–31 Desember 2015 adalah populasi penelitian berjumlah 313. Besar sampel pada penelitian ini adalah 163 pasien.

Hasil : Penderita DM lebih banyak perempuan (68,72%) dibandingkan laki-laki (31,28%), dengan jumlah kasus tertinggi pada kelompok usia 51–60 tahun (33,12%). Komplikasi akut terbanyak adalah ketoasidosis diabetik (KAD). Komplikasi mikrovaskuler terbanyak adalah retinopati, dan komplikasi makrovaskuler terbanyak adalah ulkus.

Kesimpulan : Komplikasi sistemik terbanyak pada pasien DM tipe 2, untuk komplikasi akut adalah KAD, komplikasi mikrovaskuler adalah retinopati, dan komplikasi makrovaskuler adalah ulkus.

Kata kunci: DM tipe 2, komplikasi akut, komplikasi mikrovaskuler, komplikasi makrovaskuler.

PENDAHULUAN

Diabetes dalam bahasa Yunani adalah “berjalan melewati” atau “aliran” telah di kenal sejak zaman Mesir kuno. Melitus (dari bahasan latin dan Yunani) yang berarti “madu” dan dikenal dengan diabetes urin yang terasa manis. Diabetes Melitus (DM) adalah suatu grup penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemi yang dihasilkan oleh defek pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Scobie, 2007, Diabetes Care, 2012).

Berdasarkan gejala klinis DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelas, yakni: (a). diabetes tipe 1 (destruksi beta sel, biasanya defisiensi insulin absolut), (b). diabetes tipe 2 (mulai dari predomnan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai gangguan sekresi insulin predomnan disertai resistensi insulin), (c). diabetes tipe spesifik lainnya, dan (d). diabetes melitus gestasional (di diagnosis menderita diabetes selama masa hamil yang sebelumnya tidak menderita diabetes). (DiabetesCare 2012)

Dari 4 tipe diabetes diatas, terhitung sekitar 90-95% orang menderita diabetes tipe 2 (DiabetesCare 2012). Perubahan gaya hidup telah menyebabkan peningkatan secara dramatis orang yang menderita DM tipe 2 di seluruh dunia. Penurunan aktifitas fisik, peningkatan asupan makanan dan proses penuaan merupakan faktor kunci membawa perubahan cepat ini.

Lebih dari 371 juta orang menderita diabetes dan

berdasarkan International Diabetes Federation (IDF) tahun 2012, Indonesia termasuk ke dalam “*Top 10 Countries/Territories for People with Diabetes (20-79 years)*”, dan menduduki peringkat ke-7 (7,6) setelah Cina (92.3), India (63.0), USA (24.1), Brazil (13.4), Russian Federation (12.7), dan Mexico (10.6).

Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2007 oleh Departemen Kesehatan, menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus (DM) di daerah urban Indonesia untuk usia di atas 15 tahun sebesar 5,7%. Prevalensi terkecil terdapat di Propinsi Papua sebesar 1,7%, dan terbesar di Provinsi Maluku Utara dan Kalimantan Barat yang mencapai 11,1%.

Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Lampung 2007 menunjukkan bahwa prevalensi Diabetes Melitus adalah 4%. Menurut kabupaten dan kota provinsi Lampung 9% dan terendah berada di Lampung Utara 1% baik berdasarkan diagnosis maupun gejala. Sementara itu Dinas Kesehatan Provinsi Lampung tercatat bahwa pada tahun 2012-2013 jumlah penderita Diabetes Mellitus mengalami peningkatan 12% dari periode sebelumnya yaitu sebanyak 6.256 jiwa.

Kota Bandar Lampung adalah ibu kota provinsi Lampung yang sekarang sedang berkembang, berbenah diri untuk membangun kota yang aman dan nyaman untuk ditinggali warganya. Salah satu bentuk dari perkembangan tersebut adalah banyak dibangunnya tempat-tempat makan atau *restaurant* yang menawarkan sejumlah

1) Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati Bandar Lampung

makanan sehingga menarik untuk di coba. Profil konsumsi warga yang tidak sehat atau asupan makan berlebih, riwayat keluarga yang menderita DM, obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²), kurangnya aktifitas fisik, dan hipertensi, adalah faktor risiko terjadinya DM tipe 2 (Longo *et al*, 2012).

Ketidaksadaran masyarakat akan adanya faktor risiko ini mengakibatkan tingginya prevalensi orang yang menderita DM. Pada awal perjalanan penyakit, DM bersifat asimtomatik sehingga banyak yang tidak terdiagnosis, dan tidak menyadari bahwa menderita DM sehingga sering sekali diabaikan. Pasien DM baru menyadari bahaya penyakit ini setelah timbulnya berbagai komplikasi baik yang bersifat akut maupun yang kronik. Komplikasi akut atau komplikasi yang timbul dengan waktu yang relatif cepat meliputi: ketoasidosis diabetik (DKA), hipoglikemi (reaksi insulin, syok insulin), hipoglikemi dan *hyperosmolar hyperglycemic state* (HHS). Sedangkan komplikasi kronik atau komplikasi jangka panjang (15-20 tahun sesudah awitan diabetes) berefek pada banyak organ, terbagi menjadi: komplikasi vaskular. Komplikasi kronik vaskular dibagi lagi menjadi mikrovaskular (yang melibatkan pembuluh darah kecil) seperti retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan saraf-saraf perifer (neuropati diabetik) dan makrovaskular (komplikasi yang melibatkan pembuluh darah besar) seperti penyakit serebrovaskuler (stroke), jantung koroner, dan penyakit pembuluh darah perifer (ulkus kaki).

Dengan memperhatikan tingkat prevalensi kejadian DM yang tinggi khususnya di kota Lampung serta masih banyaknya masyarakat yang belum mengetahui dampak yang ditimbulkan jika DM tidak segera diobati, maka perlu dilakukan penelitian tentang profil komplikasi sistemik pada pasien DM tipe 2 di rumah sakit pertamina bintang amin Lampung.

METODE

Penelitian deskriptif ini dilakukan pada bulan februari sampai april 2016. Data diambil dari instalasi rekam medik tahun 2015. Populasi penelitian adalah semua data rekam medis pasien DM di RSPBA tahun 2015. Tidak semua populasi ini dijadikan sampel, pasien diabetes melitus tipe 2 yang memiliki catatan rekam medik lengkap sesuai dengan variabel yang diteliti, tidak menderita DM gestasional yang harus dimiliki populasi untuk bias menjadi sampel penelitian. Variabel dalam penelitian ini terbagi menjadi 2; berdasarkan karakteristik dasar (jenis kelamin, usia) dan karakteristik klinis (komplikasi akut, komplikasi kronik). Data sampel diolah kemudian data disajikan dalam bentuk deskriptif berupa tabel, distribusi frekuensi, dan narasi.

HASIL

Penelitian ini telah dilakukan dengan mengumpulkan data rekam medik pasien diabetes melitus tipe 2 di Rekam Medik di RSPBA Lampung periode 1 Januari – 31 Desember 2015. Jumlah keseluruhan pasien DM yang di RSPBA pada tahun 2015 adalah 313 pasien. Populasi dari penelitian ini tidak seluruhnya dijadikan sampel. Hal ini dikarenakan terdapat catatan rekam medik yang tidak dapat ditemukan dan terdapat data yang tidak memenuhi kriteria inklusi.

Berikut ini adalah hasil dan pembahasan yang didasarkan pada permasalahan dan tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini.

Jenis Kelamin

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor risiko yang tidak dapat di modifikasi. Berdasarkan rekam medik yang ditemukan, terdapat 163 pasien DM tipe 2 di RSPBA Lampung.

Tabel 1.
Distribusi Pasien DM Tipe 2 Berdasarkan
Jenis Kelamin (n=163)

Jenis Kelamin	Frekuensi (f)	Presentase (%)
Laki-laki	51	31,28
Perempuan	112	68,72
Total	163	100

Dari tabel tersebut dapat dilihat bahwa perempuan lebih banyak menderita DM tipe 2 dibandingkan dengan laki-laki.

Usia

Pembagian usia berdasarkan *Yazd Diabetes Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran* yang mengelompokkan kelompok usia menjadi 5 kelompok; <40 tahun, kelompok usia 41 – 50 tahun, kelompok usia 51 – 60 tahun, kelompok usia 60 – 69 tahun, dan kelompok usia >70 tahun.⁹

Tabel 2.
Distribusi Pasien DM Tipe 2 Berdasarkan Usia (n=163)

Kelompok Usia (tahun)	Frekuensi (f)	Presentase (%)
< 40	15	9,20
41 – 50	48	29,44
51 – 60	54	33,12
60 – 69	31	19,04
>70	15	9,20
Total	163	100

Komplikasi Akut

Dari 163 sampel, hanya 7 pasien yang menderita komplikasi akut, 156 tidak memiliki komplikasi akut.

Tabel 3.
Distribusi Komplikasi Akut Pasien DM Tipe 2 (n=163)

Komplikasi Akut	Frekuensi (f)	Presentase (%)
Ada Komplikasi		
- HHS	0	0
- KAD	7	4,29
- Hipoglikemi	0	0
Tidak Ada Komplikasi	156	95,71
Total	163	100

Komplikasi Kronik

Komplikasi Kronik Mikrovaskular

Pasien DM tipe 2 yang menderita komplikasi kronik mikrovaskuler. Dari 163 sampel, terdapat 104 pasien yang menderita komplikasi kronik mikrovaskular, sisanya 59 tidak memiliki komplikasi kronik mikrovaskular.

Tabel 4.
Distribusi Komplikasi Kronik Mikrovaskular
Pasien DM Tipe 2 (n=163)

Jenis Komplikasi Kronik	Frekuensi (f)	Presentase (%)
Komplikasi Mikrovaskuler		
- Retinopati	32	19,63
- Nefropati	40	24,54
- Neuropati	32	19,63
Tidak Ada Komplikasi	59	36,20
Total	163	100

Komplikasi Kronik Makrovaskular

Pasien DM tipe 2 yang menderita komplikasi kronik makrovaskuler. Dari 163 sampel, terdapat 59 pasien yang menderita komplikasi kronik mikrovaskular, sisanya 104 tidak memiliki komplikasi kronik makrovaskular.

Tabel 5.
Distribusi Komplikasi Kronik Makrovaskular Pasien DM
Tipe 2 (n=163)

Jenis Komplikasi Kronik	Frekuensi (f)	Presentase (%)
Komplikasi Makrovaskuler		
- Retinopati	11	6,74
- Nefropati	18	11,04
- Neuropati	30	18,42
Tidak Ada Komplikasi	104	63,80
Total	163	100

PEMBAHASAN

Jenis Kelamin

Jenis kelamin adalah salah satu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Dari hasil penelitian terhadap sampel 163 data rekam medik pasien DM tipe 2 di RSPBA Lampung tercatat sebanyak 51 pasien (31,28%) berjenis kelamin laki-laki dan 112 pasien (68,72%) berjenis kelamin perempuan. Dapat dilihat pada tabel 9 bahwa perempuan lebih banyak menderita DM tipe 2 dibandingkan dengan laki-laki. Hal yang sama ditemukan pada hasil penelitian sebelumnya tentang pola komplikasi sistemik pada penderita DM tipe 2 di RSMH Palembang tahun 2003, yaitu lebih banyak penderita DM perempuan (53,11%) dibandingkan dengan laki-laki (46,89%) (Yustina, 2013).

Dalam studi epidemiologi *cross-sectional* yang dilakukan di Rwanda, Afrika, *Kigali University Teaching Hospital (CHUK)* periode Oktober 2013 sampai Mei 2014, didapatkan semua pasien yang menderita DM tipe 2, ada 224 orang (76,19%). Dari 224 orang yang menderita DM tipe 2, pasien perempuan lebih banyak 148 (66,07%) dibandingkan dengan pasien laki-laki 76 (33,93%) (Rudasingwa, G.J, E. Amendezo, M. Twagirumukiza). Hasil yang didapatkan sesuai dengan tinjauan pustaka, yang mengatakan bahwa DM tipe 2 lebih banyak diderita perempuan dibanding laki-laki (Kronenberg, H.M, *et al.*, 2008).

Berdasarkan karakteristik dari jenis kelamin prevalensi kejadian DM Tipe 2 pada wanita lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Hal ini dikarenakan wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Faktor lain yang menyebabkan wanita lebih rentan mengalami diabetes melitus karena pola dan aktivitas yang tidak ideal (Longo *et al* 2012).

Usia

Distribusi pasien DM tipe 2 berdasarkan usia didapatkan angka kejadian tertinggi terdapat pada kelompok usia 51 – 60 tahun, yaitu sebanyak 54 pasien (33,12%). Selain itu, penelitian sebelumnya telah dilakukan tentang pola komplikasi sistemik pada penderita DM tipe 2 di RSMH tahun 2013, dengan hasil penelitian yaitu Penderita DM terbanyak pada kelompok usia 51-60 tahun (33,97%) (Yustina, 2013).

Didukung oleh studi epidemiologi *cross-sectional* yang dilakukan di Rwanda, *Kigali University Teaching Hospital (CHUK)* periode Oktober 2013 sampai Mei 2014, rata-rata banyak pasien yang menderita DM tipe 2 berusia 56 tahun. (Rudasingwa, G.J, Amendezo E, Twagirumukiza M., 2012). Hasil distribusi pasien DM tipe 2 berdasarkan usia ini sesuai dengan tinjauan pustaka yang ada, yang mengatakan bahwa usia diatas 45 tahun merupakan salah satu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi untuk terjadinya DM tipe 2, hal ini disebabkan semakin lanjut

usia maka pengeluaran insulin oleh pancreas juga semakin berkurang (Laksoo, 2008).

Komplikasi Akut

Pada hasil penelitian ini didapatkan komplikasi akut yang sering terjadi adalah KAD, 7 pasien (4,29%). Menurut studi epidemiologi *cross-sectional* yang dilakukan di Kota Jimma, *Jimma University Specialized Hospital (JUSH)* pada Oktober 2013, didapatkan semua pasien DM baik DM tipe 1 (38%) maupun pasien DM tipe 2 (50%) dan pasien DM tipe 2 dengan kerusakan (11,8%), berjumlah 305 orang yang menderita komplikasi akut 93 orang, komplikasi akut yang terbanyak adalah KAD 66 orang (70,97%), (Worku D., Hamza L., Woldemichael K., 2010).

Didukung juga oleh penelitian yang dilakukan oleh Yustina (2013) yang dilakukan di RSMH Palembang, komplikasi akut diabetes melitus tipe 2 terbanyak adalah ketoasidosis sebanyak (63,88%). Komplikasi akut DM tipe 2 lainnya seperti hipoglikemi dan HHS tidak ditemukan pada penelitian kali ini. Hipoglikemi lebih sering terjadi pada DM tipe 1 dibandingkan dengan DM tipe 2.

Komplikasi Kronik Mikrovaskuler

Pada hasil penelitian ini didapatkan komplikasi kronik mikrovaskuler yang sering terjadi retinopati 40 pasien (24,54%). Menurut Pandelaki (2009) komplikasi mikrovaskuler yang sering terjadi adalah retinopati. hal ini disebabkan karena struktur pembuluh darah pada mata (a.retinae centralis) sangat kecil dan tipis sehingga kompensasi pembuluh darah saat terjadi peningkatan viskositas darah karena DM sangat rendah dibandingkan dengan pembuluh darah ginjal dan perifer sehingga dapat merusak mata dan menjadi penyebab utama kebutaan. Kerusakan mata akibat DM yang paling sering adalah Retinopati, akibat Glukosa darah yang tinggi menyebabkan rusaknya pembuluh darah retina bahkan dapat menyebabkan kebocoran pembuluh darah kapiler. Retinopati diabetik bergantung pada lamanya menderita DM dan tingkat keparahan hiperglikemi. Retinopati mungkin mulai muncul 7 tahun sebelum diagnosis DM ditegakkan.

Sedangkan untuk komplikasi kronik mikrovaskuler yang lain, seperti neuropati diabetik terdapat 32 pasien dan nefropati 32 pasien,. Hal yang sama ditemukan pada Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yustina (2013) yang dilakukan di RSMH Palembang, komplikasi kronik mikrovaskuler diabetes mellitus tipe 2 terbanyak adalah retinopati (21,06%).

Komplikasi Kronik Makrovaskuler

Pada hasil penelitian ini didapatkan komplikasi kronik makrovaskuler terbanyak adalah ulkus pedis atau kaki diabetik, ada 30 pasien (18,42%). Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian mengenai prevalensi ulkus kaki diabetik dan hubungan faktor risiko pada pasien

diabetik di India Utara tahun 2012, kelompok usia terbanyak yang menderita ulkus kaki adalah 55 tahun (Shahi S.K, *et al.*, 2012).

Sedangkan komplikasi kronik makrovaskuler lain seperti PJK dan Stroke hanya sedikit, 18 pasien yang menderita PJK dan 11 pasien yang menderita stroke. Hal yang sama ditemukan pada Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yustina (2013) yang dilakukan di RSMH Palembang, komplikasi kronik makrovaskuler diabetes melitus tipe 2 terbanyak adalah ulkus (15,06%).

Hasil penelitian ini terbanyak adalah penderita ulkus dibandingkan pjk dan stroke, hal ini disebabkan Diabetes Melitus yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan hiperglikemia yang menyebabkan kelainan neuropati, baik neuropati sensorik maupun motorik dan autonomik. Kelainan tersebut akan mengakibatkan berbagai perubahan pada kulit dan otot, kemudian akan menyebabkan terjadinya perubahan distribusi tekanan pada telapak kaki dan selanjutnya akan mempermudah terjadinya ulkus, dengan adanya kerentanan terhadap infeksi dapat menyebabkan infeksi mudah merebak menjadi infeksi yang luas. Faktor aliran darah yang kurang juga akan lebih lanjut menambah kesulitan dalam pengelolaan ulkus diabetikum (Clayton dan tom, 2009).

SIMPULAN

Dari hasil dan pembahasan penelitian didapatkan jumlah sampel sejumlah 163 pasien diabetes melitus tipe 2 periode 1 Januari sampai 31 Desember 2015, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Penyakit DM tipe 2 lebih banyak diderita oleh perempuan yaitu 112 pasien (68,72%) dari pada laki-laki yaitu 51 pasien (31,28%) dan penyakit DM tipe 2 terjadi pada usia 51 – 60 tahun, yaitu sebanyak 54 pasien (33,12%).
2. Semua sampel yang berjumlah 163 pasien , yang menderita komplikasi akut ada 7 pasien. Komplikasi akut yang paling sering ditemukan adalah KAD.
3. Semua sampel yang berjumlah 163 pasien, pasien yang menderita komplikasi kronik mikrovaskuler ada 104 pasien, dari data tersebut komplikasi kronik mikrovaskuler yang paling banyak diderita oleh pasien DM tipe 2 adalah Retinopati 40 pasien (24,54%)
4. Semua sampel yang berjumlah 163 pasien, pasien yang menderita komplikasi kronik makrovaskuler ada 52 pasien, dari data tersebut komplikasi kronik makrovaskuler yang paling banyak diderita oleh pasien DM tipe 2 adalah ulkus pedis atau kaki diabetik 23 pasien (14,12%)

DAFTAR PUSTAKA

1. Ardekani, M. A., M. Zahmatkash. 2009. *Prevalence of Type 2 Diabetes Complications and their Contributing Factors in Yazd province*. Iranian Journal of Diabetes and Obesity. Vol 1 (38): 36 – 44.
2. Batuman, V. 2015. *Diabetic Nephropathy*. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview#showall> last update jul 31, 2015.
3. Bhavsar, A.R. 2015. *Diabetic Retinopathy*. Hampton Roy Sr, editor. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview#showall> last update Apr 01, 2015.
4. Briscoe, V.J, Stephen N. Davis. 2006. *Hypoglycemia in Type 1 and 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Management*. Clinical Diabetes. Vol 24.
5. Clare-salzler M.J., James M.C., Vinay K. 2007. *Pankreas*. In : Buku Ajar Patologi 7th ed. Kumar V, Cotran R.S, Robbins S.L, editors; vol 2. Jakarta: EGC; hal 718-731.
6. Clayton W., and Tom A.E., 2009. *A Review of the Pathophysiology, Classification, and Treatment of Foot Ulcers in Diabetic Patients*. vol 27.
7. Cryer P.E.. 2008. *Hypoglycemia: Still The Limiting Factor In The Glycemic Management Of Diabetes*. Endocr Pract;14:750–756.
8. David E.S. 2010. *Pankreas : Metabolisme Glukosa dan Diabetes Melitus*. In Silvia Ap, Lorraine MW, editors: *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. 6th ed. Vol 2. Jakarta: EGC. Hal.1259-71.
9. Diabetes Care. 2012. *Standards of Medical Care in Diabetes*. American Diabetes Association. Vol 35 [update 1, Januari 2012] (care.diabetesjournals.org).
10. Hartwig, M.S. 2010. *Penyakit Serebrovaskular*. In Silvia AP, Lorraine MW, editors. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. 6th ed. Jakarta: EGC; hal 1105-32.
11. Hemphill R.R. 2014. *Hyperosmolar Hyperglycemic State*. Schraga Erik D, editor. update april 30, 2014. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/1914705>
12. Hendromartono. 2009. *Nefropati Diabetik*. In: Aru WS, Bambang S, Idrus A, Marcellus SK, Siti S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 5th ed. Jakarta; Balai Penerbit FK UI; hal 1942-46.
13. International Diabetes Federation. 2012. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/what-is-diabetes>
14. International Expert Committee. 2009. *International Expert Committee Report on The Role of The A1C assay in The Diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care; vol 32. hal: 1327–1334.
15. Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nasional. 2013. Diunduh dari <http://www.scibd.com/doc/25886294/Riske> da-laporan Nasional 29 November 2014.
17. Kronenberg, H.M, et al., 2008. *Williams Textbook of Endocrinology: Disorders of Carbohydrate and Metabolism*. Section VIII. Chapter 30.
18. Laakso M. 2008. *Type 2 diabetes principles and practice 2nd ed*. Barry J Goldstein, Dirk Muller-Wieland, editors. Informa Healthcare: New York. Page 22.
20. Laitinen T., et al. 2008. *Electrocardiographic Alterations During Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Healthy Subjects*. Ann Noninvasive Electrocardiol;13:97–105.
21. Longo D.L, Kasper D.L, Jameson J.L, Fauci A.S, Hauser S.L, Loscalzo J. editors. 2012. *Diabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine 18 Edition*. Chapter 344.
22. Pandelaki, K. 2009. *Retinopati Diabetik*. In: Aru WS, Bambang S, Idrus A, Marcellus SK, Siti S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 5th ed. Jakarta; Balai Penerbit FK UI; hal 1930-36.
23. PERKENI. 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta. hal 7-11.
24. Raghavan V.A. 2015. *Diabetic Ketoacidosis*. Griffing G.T, editor. (online) available from <http://emedicine.medscape.com/article/118361-overview#aw2aab6b2b2>. Last update Apr 13, 2015.
25. Rossetti P., Porcellati F., Bolli G.B., Fanelli C.G., 2008. *Prevention of Hypoglycemia While Achieving Good Glycemic Control in Type 1 Diabetes: The Role Of Insulin Analogs*. Diabetes Care; 31(Suppl. 2):113–120..
26. Savage, M.W., et al. 2011. *Joint British Diabetes Societies Guideline for the Management of Diabetic Ketoacidosis*. Vol 28, issues 5, first published online: 12 April 2011. hal 508-514.
27. Scobie I. N. 2007. *Atlas of Diabetes Mellitus*. 3rd ed. Healthcare: Informa UK, England
28. Shahab, A. 2009. *Komplikasi Kronik DM Penyakit Jantung Koroner*. In: Aru WS, Bambang S, Idrus A, Marcellus SK, Siti S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 5th ed. Jakarta; Balai Penerbit FK UI; hal 1937-41.
29. Shahi, S.K., Ashok K., Sushil K., Surya K.S., Sanjeev K.G., T.B. Singh. 2012. *Prevalence of Diabetic Foot Ulcer and Associated Risk Factors in Diabetic Patients From North India*. The Journal of Diabetic Foot Complications, 2012; Vol.4, Issue 3, No. 4, Pages 83-91.
30. Sherwin R.S. 2008. *Bringing Light To the Dark Side of insulin: A Journey Across the Blood-Brain Barrier*. Diabetes; 57:2259– 2268.
31. Soemadji, D.W. 2009. *Hipoglikemia Iatrogenik*. In: Aru WS, Bambang S, Idrus A, Marcellus SK, Siti S,

- editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 5th ed. Jilid 3. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; hal 1900-05.
32. Soewondo, P. 2009. Koma Hiperosmolar Hiperglikemik Non Ketotik. In Aru WS, Bambang S, Idrus A, Marcellus SK, Siti S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 5th edisi. Jakarta Balai PenerbitFK UI; hal 1912-16.
 33. Subekti, I. 2009. Neuropati Diabetik. In : Aru WS, Bambang S, Idrus A, Marcellus SK, Siti S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 5th ed. Jakarta; Balai Penerbit FK UI; hal 1947-51.
 34. Worku D., Leja H., Kifle W., 2010. *Patterns of Diabetic Complications at Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia*. Vol 20, No 1. Maret 2010.
 35. Yustina, 2013. Pola Komplikasi Sistemik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSMH Palembang Periode 1 Januari sampai 31 Desember 2013.