

Hubungan Kadar Glukosa Darah dan Kadar HbA1c dengan Status Fungsi Kognitif Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Marinir Cilandak Tahun 2019

Relationship between Blood Glucose Levels and HbA1c Levels with Cognitive Function Status of Type 2 Diabetes Mellitus Patients at the Cilandak Marine Hospital in 2019

Fadhilah Apriliandri^{1*}, Mila Citrawati², Etra Ariadno³

^{1*}Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta

³Bagian Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Marinir Cilandak

*Email : dhillapr24@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Keadaan hiperglikemi serta resistensi insulin dapat mengakibatkan terjadinya komplikasi kronis pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dengan pengobatan jangka panjang, yaitu komplikasi makrovaskular, mikrovaskular dan neuropati yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan dan gangguan di berbagai sistem, termasuk sistem saraf pusat yang berikatan dengan fungsi kognitif. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar glukosa darah dan kadar HbA1c dengan status fungsi kognitif pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RS Marinir Cilandak. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan metode *cross sectional*. Sampel pada penelitian ini meliputi populasi yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 40 responden. Metode pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling*. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan pada analisis multivariat yaitu keseluruhan variabel bebas terhadap variabel terikat diperoleh nilai p value = <0,001 (p<0,05). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar glukosa darah dan kadar HbA1c dengan status fungsi kognitif pasien diabetes mellitus tipe 2.

Kata kunci: Diabetes Mellitus; HbA1c; Fungsi Kognitif

Abstract

Background: Hyperglycemic and insulin resistance can lead to chronic complications in type 2 diabetes patients with long treatment such as macro vascular, micro vascular and neuropathic complication. This may cause alteration and disruption in various system, included the center of nerve system, that related to cognitive function. **Objective:** This research aimed to analyze the correlation between cognitive status with blood glucose levels and HbA1c level in type 2 diabetes mellitus patients at Marinir Cilandak Hospital. **Methods:** This research was an analytic observational research with the approach of Cross Sectional method. The study sample included populations with the inclusion and exclusion criteria of 40 respondents. Samples in this study was calculated using Consecutive Sampling. **Results:** The results showed multivariate analysis that the entire of the independent variables with cognitive status obtained p value = <0,001 (p <0,05). **Conclusion:** There was significant correlation between blood glucose levels and HbA1c levels with cognitive status in type 2 diabetes mellitus patients.

Keywords: Diabetes Mellitus; HbA1c; Cognitive Function

PENDAHULUAN

Keadaan atau kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal disebut sebagai Hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit diabetes mellitus (DM), meskipun juga mungkin didapatkan pada beberapa keadaan yang lain. DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Soelistijo et al., 2015).

World Health Organization (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (World Health Organization, 2010). Jumlah penduduk Indonesia saat ini diperkirakan mencapai 240 juta. Menurut data Riskesdas (2018) terdapat 2% kasus DM di Indonesia. Prevalensi berdasarkan diabetes yang terdiagnosis tertinggi di DKI Jakarta (3,4%), Yogyakarta (3,1%), Kalimantan Utara (3,1%), dan Sulawesi Utara (3,0%). Pada DKI Jakarta mengalami kenaikan yang cukup signifikan yaitu sebesar 2,5% pada tahun 2013 dan meningkat menjadi 3,4% pada tahun 2018 untuk prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur >15 tahun menurut provinsi (Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan, 2018).

Pada DM tipe 2, keadaan hiperglikemi dan resistensi insulin dapat mengakibatkan komplikasi kronis pada penderita dengan pengobatan jangka panjang yaitu komplikasi makrovaskular, mikrovaskular dan komplikasi neuropati. Komplikasi DM tipe 2 menyebabkan terjadinya perubahan dan gangguan di berbagai sistem, termasuk sistem saraf pusat, dan hal ini berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif (rská et al., 2018).

Kemampuan fungsi kognitif adalah kemampuan dalam melakukan atensi, registrasi, memori, kalkulasi, recall, bahasa, pertimbangan, menulis, membaca serta kemampuan dalam visuospasial. Gangguan fungsi kognitif merupakan disfungsi atau deteriorasi fungsi otak. Gangguan ini dibuktikan oleh perubahan yang dapat terjadi pada afek, keterampilan bahasa, kognisi, perilaku, atau kepribadian seseorang akibat anoksia, kimawi atau endokrin, struktural, termal, toksik, trauma, vaskular yang mengganggu fungsi otak (Tifratene et al., 2014).

DM dapat menyebabkan risiko gangguan kognitif melalui gangguan pada pembuluh darah termasuk pembuluh darah di otak. Kondisi gula darah yang tidak terkontrol dapat menyebabkan efek toksik yang disebabkan oleh adanya stress oksidatif dan akumulasi advanced glycation and products (AGEs) yang berpotensi kerusakan pada jaringan otak di hipokampus (Meloh et al., 2015).

Pada penelitian Yudia dkk tahun 2017 juga dijelaskan bahwa DM akan mempercepat penurunan fungsi kognitif, dimana dilakukan pemeriksaan Mini Mental State Examination (MMSE) didapatkan hasil risiko penurunan fungsi kognitif 1.2 kali lipat dan 1.7 kali lipat dibandingkan dengan yang tidak mengalami DM (Yudia et al., 2017).

Shabrina Nur Zidny tahun 2010 dalam penelitiannya pada penderita DM terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara kadar glukosa darah dengan skor MMSE pada penderita DM tipe 2 (Zidny, 2010). Peningkatan kadar glukosa darah puasa maupun kadar glukosa darah post prandial dapat menurunkan skor MMSE. Pada penelitian Rawlings et al didapatkan bahwa pasien diabetes tak terkontrol dengan kadar HbA1c >7.0% memiliki risiko yang lebih besar terjadinya penurunan fungsi kognitif dibandingkan dengan pasien diabetes yang terkontrol (Rawlings et al., 2017).

Mini Mental State Examination (MMSE) merupakan salah satu tes yang sering digunakan untuk menilai fungsi kognitif seseorang secara keseluruhan termasuk terhadap memori dan perhatian. Tes ini berisi 11 pertanyaan dan perintah yang masing-masing memiliki skor tertentu yang selanjutnya akan dijumlahkan, tinggi rendahnya skor MMSE menunjukkan tingkat keparahan gangguan kognitif yang dialami. Pemeriksaan MMSE memiliki keunggulannya yaitu waktunya cepat (5-10 menit) dan mudah dikerjakan serta dapat digunakan untuk memonitor perubahan dan perkembangan fungsi kognitif (Tifratene et al., 2014).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang menggunakan metode cross sectional study. Penelitian ini bertujuan untuk melihat adanya hubungan antara kadar glukosa darah dan kadar HbA1c pada penderita DM tipe 2 dengan status fungsi kognitif berdasarkan umur, jenis kelamin, pekerjaan dan riwayat pendidikan. Penelitian ini telah dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam dan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Marinir Cilandak. Penelitian dan pengolahan data dilakukan pada bulan November tahun 2019 sampai dengan Januari tahun 2020.

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien DM tipe 2 di Poliklinik Penyakit Dalam RS Marinir Cilandak. Sedangkan sampel pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 di Poliklinik Penyakit Dalam RS Marinir Cilandak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek penelitian diambil menggunakan teknik consecutive sampling yaitu seluruh subjek yang datang serta memenuhi kriteria pemilihan yang telah ditetapkan dimasukkan ke dalam penelitian hingga jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi (Notoatmodjo, 2018).

Variabel independen pada penelitian ini adalah kadar glukosa darah puasa (GDP), kadar glukosa darah 2 jam post prandial (GD2PP), dan kadar HbA1c. Variabel dependen pada penelitian ini adalah status fungsi kognitif.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 dengan durasi DM >5 tahun, berusia < 60 tahun, riwayat pendidikan SMA keatas, dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan komorbiditas seperti gangguan jiwa, gangguan/ penyakit saraf pusat (infeksi/post stroke), riwayat konsumsi alkohol, riwayat trauma kepala/perdarahan otak, dan penderita tumor otak.

Dari pasien tersebut, pasien yang melakukan pemeriksaan kadar HbA1c periode oktober-desember 2019 akan dicatat umur, jenis kelamin, hasil pemeriksaan terakhir GDP dan GD2PP. Setelah itu akan dilakukan pemeriksaan status fungsi kognitif dengan wawancara menggunakan kuesioner MMSE.

Kuesioner MMSE adalah suatu skala yang terstruktur terdiri dari 30 poin dikelompokkan menjadi 7 kategori yaitu orientasi terhadap waktu, orientasi terhadap tempat, registrasi (mengulang secara cepat 3 kata), atensi dan konsentrasi, mengingat kembali, bahasa dan konstruksi visual. Skor MMSE diberikan berdasarkan jumlah item yang benar dan sempurna, apabila skor yang hasilnya rendah mengindikasikan performance yang buruk dan gangguan kognitif yang parah. Hasil skor total berkisar antara 0-30. Skor ambang pada MMSE pertama kali direkomendasikan adalah 23 atau 24 (Folstein et al., 1975).

Data yang didapat akan diolah serta dianalisis secara uji statistik yaitu univariat, bivariat dan multivariat, kemudian akan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

HASIL

Karakteristik Responden

Karakteristik distribusi pasien Diabetes Melitus tipe 2 ditunjukkan oleh tabel 1. yang meliputi usia, jenis kelamin, riwayat pendidikan, dan pekerjaan. Data tersebut menunjukkan sebagian besar berusia 46-55 tahun (37,5%). Berdasarkan jenis kelamin sebagian besar responden berjenis kelamin perempuan sebanyak 21 orang (52,5%). Riwayat pendidikan responden sebagian besar memiliki pendidikan sarjana sebanyak 19 orang (47,5%). Pekerjaan responden sebagian besar memiliki pekerjaan pada pekerjaan TNI/Polri sekitar 14 orang (35%).

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	n	%
Usia		
26-35 tahun	7	17.5
35-45 tahun	10	25.0
46-55 tahun	15	37.5
>55 tahun	8	20.0
Jenis Kelamin		
Laki-laki	19	47.5
Perempuan	21	52.5
Riwayat Pendidikan		
SMA	12	30.0
Diploma	9	22.5
Sarjana	19	47.5
Pekerjaan		
TNI/Polri	14	35.0
PNS	11	27.5
Wiraswasta	4	10.0
IRT	7	17.5
Dokter	1	2.5
Pelajar	1	2.5
Tidak Bekerja	2	5.0
Total	40	100

Hubungan antara kadar GDP dengan status fungsi kognitif

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan kadar GDP lebih dari 126 mg/dl terdapat sebanyak 70% pasien, dijelaskan pula bahwa 46,7% pasien memiliki status fungsi kognitif yang terganggu dan 23,3% pasien memiliki status fungsi kognitif yang tidak terganggu. Berdasarkan uji statistik *chi square* didapatkan nilai p sebesar 0,005 ($p < 0,05$). artinya terdapat hubungan bermakna antara kadar GDP dengan status fungsi kognitif dari pasien DM tipe 2. Informasi lebih detail disajikan dalam tabel 2.

Tabel 2. Hubungan antara kadar GDP dengan status fungsi kognitif

Kadar GDP (mg/dl)	Status fungsi kognitif				Jumlah		nilai p
	Terganggu		Tidak terganggu				
	n	%	n	%	n	%	
≥ 126	21	46,7	7	23,3	28	70,0	0,005
< 126	3	10,0	9	20,0	12	30,0	

Hubungan antara kadar GD2PP dengan status fungsi kognitif

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan kadar GD2PP lebih dari 200 mg/dl terdapat 80% pasien, dijelaskan pula bahwa 59,6% pasien memiliki status fungsi kognitif yang terganggu dan 20,4% pasien memiliki status fungsi kognitif yang tidak terganggu. Berdasarkan uji statistik *chi square* didapatkan nilai p sebesar 0,004 ($p < 0,05$). artinya terdapat hubungan bermakna antara kadar GD2PP dengan status fungsi kognitif dari pasien DM tipe 2. Informasi lebih detail disajikan dalam tabel 3.

Tabel 3. Hubungan kadar GD2PP dengan status fungsi kognitif

Kadar GD2PP (mg/dl)	Status fungsi kognitif				Jumlah		Nilai p
	Terganggu		Tidak terganggu				
	n	%	n	%	n	%	
≥ 200	23	59,6	9	20,4	32	80,0	0,004
< 200	1	2,8	7	17,2	8	20,0	

Hubungan antara kadar HbA1c dengan status fungsi kognitif

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan kadar HbA1c lebih dari 7,0% terdapat 90% pasien, dijelaskan pula bahwa 60% pasien memiliki status fungsi kognitif yang terganggu dan 30% pasien memiliki status fungsi kognitif yang tidak terganggu. Berdasarkan uji statistik *chi square* didapatkan nilai p sebesar 0,02 ($p < 0,05$). artinya terdapat hubungan bermakna antara kadar HbA1c dengan status fungsi kognitif dari pasien DM tipe 2. Informasi lebih detail disajikan dalam tabel 4.

Tabel 4. Hubungan kadar HbA1c dengan status fungsi kognitif

Kadar HbA1c (%)	Status fungsi kognitif				Jumlah		nilai p
	Terganggu		Tidak terganggu		n	%	
	n	%	n	%			
≥ 7.0	24	60,0	12	30,0	36	90,0	0,02
< 7.0	0	0	4	10,0	4	10,0	

Analisis Multivariat (Uji F)

Pada penelitian ini analisis multivariat menggunakan uji Simultan (Uji F) yaitu untuk menguji secara bersama-sama ada atau tidaknya hubungan variabel independen terhadap variabel dependen. Pedoman yang digunakan apabila probabilitas signifikansi $>0,05$ maka tidak ada hubungan signifikan atau H_0 diterima dan H_a ditolak. Apabila probabilitas signifikansi $<0,05$ maka ada hubungan signifikan atau H_0 ditolak dan H_a diterima. Hasil menunjukkan di tabel 5.

Tabel 5. Uji Simultan (Uji F)

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	4.152	3	1.384	9.145	.000 ^b
Residual	5.448	36	.151		
Total	9.600	39			

Tabel 5 menunjukkan bahwa hasil signifikansi sebesar $<0,001$ yang dapat disimpulkan bahwa secara bersama-sama variabel independen yang terdiri dari kadar GDP, GD2PP dan HbA1c memiliki hubungan yang signifikan terhadap variabel dependen yaitu status fungsi kognitif pasien DM tipe 2 di RS Marinir Cilandak.

PEMBAHASAN

Karakteristik Responden

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan 40 sampel pasien DM tipe 2. Pada penelitian ini diketahui persebaran jenis kelamin dari sampel yang diteliti didapatkan 19 sampel (47,5%) berjenis kelamin laki-laki dan 21 sampel (52,5%) berjenis kelamin perempuan. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Daveshe dkk tahun 2019 di India bahwa pasien perempuan yang terdiagnosis DM tipe 2 lebih banyak dibandingkan laki-laki yaitu berjumlah 104 orang (53,6%) dengan perbandingan 1:1.15 (Yerrapragada et al., 2019). Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian Waluyan dkk tahun 2016 di RS Bhayangkara Tk. III Manado lebih banyak terjadi pada perempuan yaitu 28 pasien (54,9%) dengan perbandingan 1: 1.2 (Waluyan et al., 2016). Hal ini disebabkan adanya faktor hormonal yaitu penurunan hormon estrogen yang menyebabkan peningkatan resistensi insulin yang menyebabkan perempuan lebih beresiko terkena DM, serta adanya LDL, Trigliserida ataupun indeks tubuh pada perempuan yang lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki (Tsalissavrina et al., 2018).

Didapatkan presentase pasien DM tipe 2 terbanyak pada usia 46-55 tahun sekitar 30%. Hal ini sejalan dengan penelitian Li Zhang dkk tahun 2019 di China didapatkan bahwa pasien DM tipe 2 paling banyak ditemukan pada usia sekitar 46-59 tahun yaitu sekitar 3880 orang (54,3%) dari 7151 pasien DM (Zhang et al., 2019). Hal ini dikarenakan umur dapat mempengaruhi peningkatan kadar gula darah karena semakin bertambahnya usia, akan terjadi perubahan dalam organ tubuh termasuk sel beta pankreas yang berfungsi untuk memproduksi hormon insulin, maupun sel-sel jaringan yang dapat menghasilkan glukosa, sistem saraf maupun hormon yang dapat mempengaruhi kadar glukosa di dalam darah (Kumar Pasupulati et al., 2016).

Berdasarkan riwayat pendidikan paling banyak adalah lulusan sarjana sebanyak 19 orang (47,5%). Hal ini sejalan dengan penelitian Kusumaningrum dkk tahun 2013 dimana pasien DM tipe 2 banyak terjadi pada tingkat pendidikan yang tinggi sebanyak 31 orang (72,1%) dibandingkan dengan pasien yang tingkat pendidikan yang rendah (Kusumaningrum & Khoirunisa, 2013). Dari hal ini dapat dikatakan bahwa latar belakang penderita bervariasi, tidak bisa dikatakan DM cenderung berasal dari pendidikan yang tinggi atau sebaliknya. Pendidikan tidak termasuk sebagai salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya DM (Marpaung, 2009).

Serta didapatkan bahwa proporsi terbesar pada penderita DM menurut pekerjaan yang terbanyak adalah TNI/Polri yaitu 14 orang (35,0%) dan yang terkecil adalah dokter serta pelajar yaitu masing-masing 1 orang (2,5%). Hal ini sejalan dengan penelitian Maghfirah dkk tahun 2016 dimana didapatkan mayoritas pasien DM menurut pekerjaan adalah TNI/Polri yaitu sebesar 18 pasien (45%) (Maghfirah, 2016). Dari hal tersebut, dapat dikatakan bahwa pekerjaan pasien bervariasi, tidak bisa dikatakan DM cenderung berasal dari pekerjaan. Pekerjaan tidak termasuk sebagai salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya DM (Marpaung, 2009).

Hubungan antara kadar glukosa darah dengan status fungsi kognitif

Hasil analisis mengenai hubungan antara kadar glukosa darah dengan status fungsi kognitif pada tabel sebelumnya. Dari tabel tersebut menunjukkan bahwa kadar glukosa darah memiliki hubungan yang signifikan pada status fungsi kognitif ($p < 0,05\%$). Kadar glukosa darah yang tinggi akan menyebabkan peningkatan stress oksidatif, pembentukan AGEs, dan proses inflamasi pada jaringan melalui mekanisme biokimia intraseluler. Hal ini akan menyebabkan rusaknya fungsi berbagai jaringan termasuk jaringan pembuluh darah. Yang nantinya akan menyebabkan disfungsi endotel, disfungsi otot polos vaskuler, serta berkurangnya elastisitas pembuluh darah. Hiperglikemia menyebabkan terbentuknya AGEs yang bersifat toksik terhadap sel endotel sehingga mempermudah terjadinya kerusakan pembuluh darah dan pembentukan aterosklerosis (Pinchevsky et al., 2020). Kerusakan pembuluh darah, diantaranya pembuluh darah otak, yang akan menyebabkan berkurangnya perfusi ke otak sehingga menjadi rentan terhadap terjadinya kerusakan neuron. Kerusakan neuron ini akan berpengaruh pada fungsi kognitif yang dapat dideteksi dari pemeriksaan kuesioner MMSE (Rhee & Kim, 2018).

Dari tabel tersebut dapat disimpulkan bahwa sebanyak 46,7% pasien memiliki kadar GDP >126 mg/dl dan disertai penurunan pada fungsi kognitif dan sebanyak 59,6% pasien memiliki kadar GD2PP >200 mg/dl disertai penurunan fungsi kognitif.

Hasil antara kadar HbA1c dengan status fungsi kognitif

Hasil analisis terkait hubungan kadar HbA1c, terdapat 24 pasien (60%) dengan kadar HbA1c lebih dari 7,0% serta memiliki status fungsi kognitif yang terganggu. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Nugroho dkk di RSUP Sanglah Denpasar didapatkan sebesar 30 orang (69,8%) yang memiliki gula darah tidak terkontrol serta mengalami penurunan pada status fungsi kognitifnya (Widie Nugroho et al., 2016). Kontrol gula darah yang dinilai dari kadar HbA1c telah dikaitkan dengan perkembangan dan progresivitas dari komplikasi DM terutama pada status fungsi kognitif (Manley et al., 2014).

Pada analisis multivariat diperoleh hasil signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) dan $R^2 = 51,8\%$ yang menunjukkan bahwa kadar glukosa darah dan kadar HbA1c secara bersama-sama memiliki hubungan yang bermakna secara statistik terhadap status fungsi kognitif pasien diabetes mellitus tipe 2.

Analisis Multivariat

Berdasarkan teori, keadaan hiperglikemia akan menyebabkan aktivasi jalur polil, peningkatan advanced glycation end products (AGEs), dan deaktivasi protein kinase C yang akan menyebabkan terganggunya fungsi otak dan akan menginduksi penurunan fungsi kognitif seseorang. Hal ini tentunya akan menyebabkan perubahan fungsi neurotransmitter. Kadar gula yang tinggi dalam darah akan menyebabkan peningkatan influx poliol ke system saraf dan hal ini telah dibuktikan melalui percobaan pada seekor tikus, selain itu juga ditemukan peningkatan AGEs pada white matter dan myelin otak tikus (Kim, 2019).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Usia paling banyak 46-55 tahun (37,5%), jenis kelamin sebagian besar responden berjenis kelamin perempuan sebanyak 21 orang (52,5%), riwayat pendidikan responden sebagian besar sarjana sebanyak 19 orang (47,5%), pekerjaan responden sebagian besar TNI/Polri sekitar 14 orang (35%).
2. Ada hubungan yang bermakna antara kadar glukosa darah dan kadar HbA1c dengan status fungsi kognitif pasien diabetes mellitus tipe 2

DAFTAR PUSTAKA

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Kim, H.-G. (2019). Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 36(3), 183–191. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
- Kumar Pasupulati, A., Chitra, P. S., & Reddy, G. B. (2016). Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomolecular Concepts*, 7(5–6), 293–299. <https://doi.org/10.1515/bmc-2016-0021>
- Kusumaningrum, I. D., & Khoirunisa, iffa. (2013). Hubungan Tingkat Pendidikan Dengan Kepatuhan Minum Obat Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Dokter Keluarga. *Jurnal Farmasetis*, 2(1), 13–18. <https://doi.org/10.32583/farmasetis.v2i1.175>
- Maghfirah, S. R. (2016). Regulasi Diri Otonom Dan Terkontrol Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *The Indonesian Journal of Health Science*, 7(1), 77–85.
- Manley, S. E., Hikin, L. J., Round, R. A., Manning, P. W., Luzio, S. D., Dunseath, G. J., Nightingale, P. G., Stratton, I. M., Cramb, R., Sikaris, K. A., Gough, S. C. L., &

- Webber, J. (2014). Comparison of IFCC-calibrated HbA1c from laboratory and point of care testing systems. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(3), 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.05.003>
- Marpaung, J. L. R. (2009). Karakteristik Penderita Diabetes Mellitus Rawat Inap Di Rumah Sakit Umum Pematang Siantar Tahun 2003-2004. *Repositori Institusi Universitas Sumatera Utara*.
- Meloh, M. L., Pandelaki, K., & Sugeng, C. (2015). Hubungan Kadar Gula Darah Tidak Terkontrol Dan Lama Menderita Diabetes Melitus Dengan fungsi Kognitif Pada Subyek Diabetes Melitus Tipe 2. *E-Clinic*, 3(1). <https://doi.org/10.35790/eci.3.1.2015.6837>
- Notoatmodjo. (2018). Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta. In Notoatmodjo, S. (2018). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Pinchevsky, Y., Butkow, N., Raal, F. J., Chirwa, T., & Rothberg, A. (2020). Demographic and clinical factors associated with development of type 2 diabetes: A review of the literature. *International Journal of General Medicine*, 13, 121–129. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S226010>
- Rawlings, A. M., Sharrett, A. R., Mosley, T. H., Ballew, S. H., Deal, J. A., & Selvin, E. (2017). Glucose peaks and the risk of dementia and 20-year cognitive decline. *Diabetes Care*, 40(7), 879–886. <https://doi.org/10.2337/dc16-2203>
- Rhee, S. Y., & Kim, Y. S. (2018). The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications. *Diabetes and Metabolism Journal*, 42(3), 188–195. <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.0105>
- rská, D. J., Hill, M., Kvapil, M., Piřhová, P., & Broř, J. (2018). Analysis of Postprandial Glycemia in Relation to Metabolic Compensation and Other Observed Parameters of Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Czech Republic. *Diabetes Therapy*, 9(2), 665–672. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0379-3>
- Soelistijo, S. A., Novida, H., Rudijanto, A., Soewondo, P., Suastika, K., Manaf, A., Sanusi, H., Lindarto, D., Shahab, A., Pramono, B., Langi, Y. A., Purnamasari, D., Soetedjo, N. N., Saraswati, M. R., Dwipayana, M. P., Yuwono, A., Sasiarini, L., Sugiarto, Sucipto, K. W., & Zufry, H. (2015). Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015. *Perkeni*. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Tifratene, K., Sakarovitch, C., Rouis, A., Pradier, C., & Robert, P. (2014). Mild cognitive impairment and anti-Alzheimer disease medications: A cross sectional study of the French National Alzheimer Databank (BNA). *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(3), 541–549. <https://doi.org/10.3233/JAD-131103>
- Tsalissavrina, I., Tritisari, K. P., Handayani, D., Kusumastuty, I., & Ariestiningsih, A. D. (2018). Hubungan lama terdiagnosa diabetes dan kadar glukosa darah dengan fungsi kognitif penderita diabetes tipe 2 di Jawa Timur. *AcTion: Aceh Nutrition Journal*, 3(1), 28. <https://doi.org/10.30867/action.v3i1.96>
- Waluyan, E. N., Sekeon, S. A. ., & Kawatu, P. A. . (2016). Hubungan Durasi Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Gangguan Fungsi Kognitif Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Bhayangkara Tk. III Manado. *Ikmas*, 1(3), 1–7. Available in: <http://ejournalhealth.com/index.php/ikmas/article/view/82>
- Widie Nugroho, B. A., Oka Adnyana, I. M., & Purwa Samatra, D. P. G. (2016). Gula darah tidak terkontrol sebagai faktor risiko gangguan fungsi kognitif pada penderita

- diabetes melitus tipe 2 usia dewasa menengah. *Medicina*, 47(1). <https://doi.org/10.15562/medicina.v47i1.71>
- World Health Organization. (2010). Global status report on noncommunicable diseases. *World Health Organization*. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Yerrapragada, D. B., Rao, C. R., Karunakaran, K., & Lee, H. S. E. (2019). Cognitive dysfunction among adults with type 2 diabetes mellitus in Karnataka, India. *Ochsner Journal*, 19(3), 227–234. <https://doi.org/10.31486/toj.18.0160>
- Yudia, N., Syafrita, Y., & Machmud, R. (2017). Perbedaan Fungsi Kognitif Antara Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dan Non Diabetes Melitus di RSUP DR M Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 6(2), 311. <https://doi.org/10.25077/jka.v6i2.697>
- Zhang, L., Yang, J., Liao, Z., Zhao, X., Hu, X., Zhu, W., & Zhang, Z. (2019). Association between diabetes and cognitive function among people over 45 years old in china: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(7). <https://doi.org/10.3390/ijerph16071294>
- Zidny, S. N. (2010). Hubungan Kadar Glukosa Darah dengan Skor Mini Mental State Examination (MMSE) pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Universitas Sebelas Maret*. <https://digilib.uns.ac.id/dokumen/download/18035/NDQ4MjM=/Hubungan-Kadar-Glukosa-Darah-dengan-Skor-Mini-Mental-State-Examination-Mmse-pada-Penderita-Diabetes-Melitus-Tipe-2-SABRINA-NUR-ZIDNY.pdf>