

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus adalah gangguan metabolik pada metabolisme karbohidrat, di mana glukosa kurang dimanfaatkan sebagai sumber energi dan justru diproduksi secara berlebihan akibat adanya *gluconeogenesis* (proses metabolic pembentukan glukosa baru dari bahan non-karbohidrat seperti laktat, gliserol, dan asam amino yang terutama terjadi di hati dan korteks ginjal) dan *glycogenolysis* (proses pemecahan glikogen atau cadangan gula menjadi glukosa) yang tidak tepat, sehingga menyebabkan hiperglikemia. Diabetes dapat didiagnosis dengan menunjukkan peningkatan kadar glukosa dalam plasma darah vena atau peningkatan kadar *A1C* dalam darah (*American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024*).

Diagnosis DM ditegakkan jika glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL dengan catatan pasien telah berpuasa minimal 8 jam tanpa asupan kalori, pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram atau pasien diperiksa gula darahnya setelah meminum larutan glukosa sebanyak 75 gram, pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik hiperglikemia, dan kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *NGSP (National Glycohaemoglobin Standarization Program)* dan assay *DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)* (PERKENI, 2024).

2. Klasifikasi dan Etiologi Diabetes Melitus

DM (Diabetes Melitus) secara umum diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori klinis tergantung pada tipe dan faktor penyebab atau etiologinya, (*American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024*), yaitu:

a. DM (Diabetes Melitus) tipe 1

DM (Diabetes Melitus) tipe 1 terjadi karena kerusakan sel β secara autoimun, yang biasanya menyebabkan kekurangan insulin secara total, termasuk diabetes autoimun laten pada orang dewasa.

b. DM (Diabetes Melitus) tipe 2

DM (Diabetes Melitus) tipe 2 terjadi karena kehilangan kemampuan sel β untuk menghasilkan insulin secara cukup, yang bersifat progresif dan tidak autoimun, sering kali terjadi pada orang yang memiliki resistensi insulin atau sindrom metabolik, obesitas, faktor genetik, dan gaya hidup tidak sehat.

c. DM (Diabetes Melitus) gestasional

DM (Diabetes Melitus) gestasional yaitu diabetes yang muncul pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang sebelumnya tidak ada tanda-tanda diabetes yang jelas sebelum kehamilan. Termasuk juga dengan jenis diabetes lain yang terjadi selama kehamilan, seperti diabetes tipe 1.

d. Jenis diabetes lain yang disebabkan oleh faktor tertentu

Jenis diabetes lain yang disebabkan oleh faktor tertentu seperti sindrom diabetes monogenik (misalnya diabetes neonatal dan *Maturity-Onset Diabetes of the Young* atau biasa disebut dengan MODY), penyakit pankreas eksokrin (fibrosis kistik dan pankreatitis), dan diabetes yang disebabkan oleh obat atau

bahan kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid, pengobatan pada orang HIV, atau setelah transplantasi organ).

3. Tanda dan Gejala Diabetes Melitus

Tanda dan gejala Diabetes Melitus (PERKENI, 2024):

- a. *Poliuria* (sering buang air kecil)
- b. *Polidipsia* (sering merasa haus)
- c. *Polifagia* (nafsu makan meningkat)
- d. Penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya
- e. Infeksi berulang dan luka tak kunjung sembuh
- f. GDS (Gula Darah Sewaktu) ≥ 200 mg/dL

4. Pemeriksaan Penunjang atau Pemeriksaan Diagnostik Diabetes Melitus

Pemeriksaan diagnostic pada penderita diabetes melitus antara lain, (Purwanto, 2016):

- a. Glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL
- b. Glukosa plasma puasa ≥ 140 mg/dL
- c. Glukosa plasama dari sampel yang diambil 2 jam kemudian setelah mengkonsumsi 75 gr karbohidrat ≥ 200 mg/dL
- d. Aseton plasma (keton): positif secara mencolok
- e. Asam lemak bebas: kadar lipid dan kolesterol meningkat
- f. Osmolaritas serum: meningkat, < 330 mosm/ dL
- g. Trombosit darah mungkin meningkat (dehidrasi); leukositosis; hemokonsentrasi merupakan respons terhadap stress atau infeksi

- h. Ureum atau kreatinin meningkat atau normal (dehidrasi/fungsi ginjal menurun)
- i. Gas darah arteri menunjukkan Ph darah dan Po menurun pada HCO_3 (asidosis metabolik) dengan kompensasi alkolosis respiratorik

5. Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Penatalaksanaan Diabetes Melitus dengan terapi farmakologis dan non-farmakologis (PERKENI, 2024):

- a. Terapi non-farmakologis merupakan dasar pengelolaan diabetes yang meliputi edukasi pasien, pengaturan pola makan (terapi gizi medis), serta aktivitas fisik teratur dengan target minimal 150 menit per minggu aktivitas intensitas sedang, yang bertujuan untuk memperbaiki sensitivitas insulin dan mengendalikan kadar glukosa darah.
- b. Terapi farmakologis dipertimbangkan pada individu yang sulit mempertahankan intervensi gaya hidup dalam jangka waktu panjang. Beberapa obat seperti *metformin*, penghambat alfa glukosidase, antagonis reseptor (*AR*) *GLP-1* atau kombinasi *AR GLP-1/GIP* dan *tiazolidinedion* telah terbukti efektif menurunkan kejadian diabetes pada populasi tertentu. Pada obesitas, beberapa obat seperti *orlistat*, *fentermin/topiramate*, *liraglutide*, *semaglutid*, *dulaglutide* dan *tirzepatid* juga telah terbukti dapat menurunkan risiko diabetes melitus tipe 2. Selain itu pemantauan status glikemik melalui pemeriksaan *HbA1c*, pemantauan glukosa darah mandiri, dan evaluasi berkala untuk menilai keberhasilan terapi serta mencegah terjadinya komplikasi akut maupun kronik juga dilakukan.

B. Hipoglikemia

1. Definisi Hipoglikemia

Hipoglikemia merupakan kondisi patologis dengan kadar glukosa darah menunjukkan nilai ≤ 70 mg/dL atau $\leq 3,9$ mmol/L disertai adanya gejala klinis pada penderita. Kondisi hipoglikemia dapat terjadi secara akut dan tiba-tiba sehingga dapat mengancam nyawa bahkan dapat mengakibatkan kematian karena kurangnya cadangan glukosa darah yang merupakan sumber energi bagi otak dan sel tubuh lainnya (Putri et al., 2023). Trias Whipple adalah kumpulan dari tiga kriteria yang dikenal sebagai *Whipple's triad*, yang menunjukkan bahwa gejala yang dialami pasien disebabkan oleh hipoglikemia, kondisi esensial tersebut meliputi hal-hal seperti, (Samya et al., 2019):

- a. Gejala yang diketahui atau diduga disebabkan oleh hipoglikemia terutama setelah puasa atau aktivitas fisik berat
- b. Kadar glukosa plasma yang rendah pada saat terjadinya gejala
- c. Perbaikan atau hilangnya gejala setelah kadar glukosa darah kembali normal

2. Etiologi Hipoglikemia

Hipoglikemia paling sering disebabkan oleh penggunaan insulin dan obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea yang tidak seimbang dengan asupan nutrisi (PERKENI, 2024). Selain itu hipoglikemia juga disebabkan oleh aktivitas fisik yang berlebihan tanpa asupan nutrisi yang seimbang, lamanya menyandang penyakit DM, dan polifarmasi, yaitu penggunaan lebih dari satu jenis obat antidiabetes atau kombinasi dengan obat penyakit lain (Putri et al., 2023).

3. Klasifikasi Hipoglikemia

Klasifikasi hipoglikemia ke dalam beberapa bagian terkait dengan derajat keparahannya dan levelnya yaitu, (PERKENI, 2024):

a. Berdasarkan derajat keparahannya:

- 1) Hipoglikemia ringan yaitu penyandang DM yang tidak membutuhkan bantuan orang lain untuk pemberian glukosa per-oral
- 2) Hipoglikemia berat yaitu penyandang DM yang membutuhkan bantuan orang lain untuk pemberian glukosa intravena, glukagon, atau resusitasi lainnya

b. Berdasarkan levelnya:

- 1) Level 1: glukosa darah <70 mg/dL dan ≥ 54 mg/dL
- 2) Level 2: glukosa darah <54 mg/dL
- 3) Level 3: kondisi berat yang ditandai dengan perubahan fungsi mental dan fisik yang memerlukan bantuan orang lain untuk pemulihan

4. Tanda dan Gejala Hipoglikemia

Tanda dan gejala hipoglikemia pada orang dewasa meliputi autonomic ditandai dengan rasa lapar, berkeringat, gelisah, parestesia, palpitasi, *tremulousness* dengan gejala yang meliputi pucat, takikardia, *widened pulse pressure*. Neuroglikopenik ditandai dengan lemah, lesu, *dizziness*, *confusion*, pusing, perubahan sikap, gangguan kognitif, pandangan kabur, diplopia disertai dengan gejala *cortical-blindness*, hipotermia, kejang, dan koma (PERKENI, 2024).

5. Patofisiologi Hipoglikemia

Tubuh sebenarnya memiliki mekanisme alami untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Mekanisme ini menggunakan kerja sama hormon dan sinyal saraf untuk mengatur pengeluaran insulin dari dalam tubuh, membantu hati menghasilkan glukosa, serta mengubah penggunaan glukosa oleh jaringan tubuh. Saat kadar glukosa darah mulai menurun, tubuh tidak langsung melepaskan hormon tertentu, tetapi pertama-tama menurunkan produksi insulin. Kadar insulin yang rendah penting agar hati bisa melepaskan cadangan glukosa melalui proses *glycogenolysis*, yaitu pemecahan glikogen menjadi glukosa. Proses ini mampu mempertahankan gula darah selama 8 hingga 12 jam, sampai cadangan glikogen mulai menurun. Setelah itu, tubuh lebih banyak bergantung pada *gluconeogenesis*, yaitu produksi glukosa baru oleh hati. Penurunan insulin ini terjadi saat kadar gula darah masih berada dalam batas rendah tetapi masih normal. Ketika gula darah turun melewati batas fisiologis tubuh, barulah mekanisme lain mulai bekerja. Pankreas akan mengeluarkan hormon glukagon dari sel alfa sebagai pertahanan berikutnya. Bila glukagon tidak cukup menaikkan kadar glukosa darah, maka tubuh mengeluarkan epinefrin (adrenalin) dari medula adrenal. Ketiga mekanisme ini berperan dalam fase akut hipoglikemia. Namun, pada kondisi hipoglikemia yang berlangsung cukup lama, respons tersebut bisa saja tidak cukup. Maka tubuh akan mengaktifkan mekanisme tambahan berupa hormon pertumbuhan (*growth hormone*) dan kortisol. Kedua hormon ini biasanya muncul pada hipoglikemia yang sudah berlangsung lama dan membutuhkan respons pertahanan yang lebih kuat (Mathew dan Thoppil, 2022).

6. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang utama pada hipoglikemia adalah pemeriksaan kadar glukosa darah, baik melalui Glukosa Darah Sewaktu (GDS), glukosa darah plasma, maupun Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM). Selain pemeriksaan kadar glukosa darah, evaluasi penunjang juga mencakup penilaian riwayat penggunaan obat antidiabetes (insulin atau sulfonilurea), fungsi ginjal, serta pemantauan berulang kadar glukosa darah, terutama pada pasien dengan risiko hipoglikemia berkepanjangan (PERKENI, 2024).

7. Penatalaksanaan

Terdapat beberapa penatalaksanaan pada pasien hipoglikemia tergantung dengan tingkat yang dialami yaitu penatalaksanaan pada hipoglikemia ringan dan penatalaksanaan pada hipoglikemia berat (PERKENI, 2024):

a. Penatalaksanaan pada hipoglikemia ringan:

- 1) Pemberian makanan tinggi glukosa (karbohidrat sederhana)
- 2) Glukosa 15 – 20 g (contoh 2-3 sendok makan gula pasir yang terlarut dalam air) adalah terapi pilihan pada pasien dengan hipoglikemia yang masih sadar

b. Penatalaksanaan pada hipoglikemia berat:

- 1) Hentikan obat-obat antidiabetes, jika pasien menggunakan insulin, maka perlu dilakukan penyesuaian dosis.
- 2) Jika terdapat gejala neuroglikopenia, terapi parenteral diperlukan berupa pemberian intravena dekstrose 10% sebanyak 150 mL dalam waktu 10-15 menit.

- 3) Periksa GD tiap 10-15 menit setelah pemberian intravena tersebut dengan target ≥ 70 mg/dL. Bila target belum tercapai maka prosedur dapat diulang.
- 4) Jika GD sudah mencapai target, maka pemeliharaannya diberikan dekstrose 10% dengan kecepatan 100 mL/jam (hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal dan jantung) sampai pasien mampu untuk makan.
- 5) Pemberian glukagon 1 mg intramuskular dapat diberikan sebagai alternatif lain terapi hipoglikemia jika akses intravena sulit dicapai (hati-hati pada pasien malnutrisi kronik, penyalahgunaan alkohol, dan penyakit hati berat).
- 6) Lakukan evaluasi terhadap pemicu hipoglikemia. Jika hipoglikemia disebabkan oleh regimen SU atau insulin kerja panjang maka hati-hati hipoglikemia dapat bertahan dalam kurun waktu 24-36 jam.

Penatalaksanaan pada pasien hipoglikemia yaitu berdasarkan non farmakologis dan farmakologis menurut (Setyohadi et al., 2016):

a. Non-farmakologis

Jika pasien masih sadar dapat diterapi menggunakan sumber karbohidrat oral, pilihlah jenis terapi yang tepat atau menggunakan terapi yang paling sederhana yaitu menggunakan larutan glukosa murni 20-30 gram. Bila pasien mengalami kesulitan menelan dan keadaan tidak terlalu gawat, pemberian made atau gel glukosa lewat mukosa rongga mulut (*bucal*) mungkin dapat dicoba.

b. Farmakologis

Jika pasien tidak sadar atau tidak dapat mengkonsumsi apapun melalui oral (*nil per os*-NPO), jalur intravena harus terpasang. Pemberian 50 cc dekstrosa 40% secara bolus merupakan terapi awal yang dianjurkan. Terapi ini diteruskan setiap 10-20 menit jika pasien belum sadar sampai pasien sadar. Selain itu diberikan cairan dekstrosa 10% per infus 6 jam per kolf untuk mempertahankan glukosa darah dalam nilai normal atau di atas normal disertai pemantauan glukosa darah. Apabila pasien tetap tidak sadar tetapi glukosa darah sudah dalam batas normal, maka dilakukan pemberian hidrokortison 100 mg per 4 jam selama 12 jam atau deksametason 10 mg *IV bolus*, dilanjutkan 2 mg tiap 6 jam dan manitol *IV* 1½-2 g/kgBB setiap 6-8 jam. Selanjutnya cari penyebab lain dari hipoglikemia. Yang perlu ditekankan pada terapi hipoglikemia yaitu mencegah timbulnya hipoglikemia berulang. Oleh karena itu, setiap selesai melakukan tatalaksana pada pasien DM dengan hipoglikemia, perlu dilakukan pencarian penyebab timbulnya hipoglikemia, atasi penyebab tersebut, dan jika terdapat indikasi, dapat dilakukan evaluasi dosis dan waktu pemberian insulin atau obat antidiabetik oral. Selain itu perlu diperhatikan jumlah dan waktu pemberian nutrisi dan olahraga pada pasien.

Pada pasien stadium permulaan (sadar), berikan glukosa murni 30 gram (2 sendok makan) atau sirop/permen glukosa murni (bukan pemanis pengganti glukosa atau glukosa diet/glukosa diabetes) dan makanan mengandung hidrat arang, stop obat hipoglikemik sementara, periksa glukosa darah sewaktu. Pada pasien stadium lanjut (koma hipoglikemia), penanganan harus cepat, berikan

larutan dekstrosa 40% sebanyak 2 flakon melalui vena setiap 10-20 menit hingga pasien sadar, berikan cairan dekstrosa 10% per infus 6 jam per kolf untuk mempertahankan glukosa darah dalam nilai normal atau di atas normal disertai pemantauan glukosa darah, bila hipoglikemia belum teratasi, berikan antagonis seperti: adnalin, kortison dosis tinggi, pemantauan konsentrasi glukosa darah.

Sebelum dipulangkan, pasien harus mendapat edukasi baik secara verbal, maupun tulisan mengenai hal-hal yang harus dilakukan untuk menunjang terapi DM dan mencegah komplikasi DM terutama hipoglikemia berulang. Selain itu perlu dibuat rujukan ke pusat-pusat diabetes untuk mencegah komplikasi lebih lanjut.

Penatalaksanaan hipoglikemia pada pasien yang bukan DM disesuaikan dengan penyakit penyebab. Bila disebabkan oleh insulinome, maka pendekatan bedah yang dipilih. Sedangkan pada gangguan fungsi ginjal dan hati yang berat, maka asupan karbohidrat adekuat yang rutin mutlak diperlukan. Pada defisiensi hormon adrenal, maka terapi penyakit penyebab dan pemberian glukokortikoid dapat mengatasi gejala hipoglikemia.

Selain itu, terdapat penatalaksanaan pasien hipoglikemia untuk perawat adalah Manajemen Hipoglikemia yang mempunyai kode I.03115 dengan tindakan yang dilakukan ialah sebagai berikut (SIKI, 2018):

Observasi

- a. Identifikasi tanda dan gejala hipoglikemia
- b. Identifikasi kemungkinan penyebab hipoglikemia

Terapeutik

- a. Berikan karbohidrat sederhana, jika perlu
- b. Berikan glukagon, jika perlu
- c. Berikan karbohidrat kompleks dan protein sesuai diet
- d. Pertahankan kepatenan jalan napas
- e. Pertahankan akses IV, jika perlu
- f. Hubungi layanan medis darurat, jika perlu

Edukasi

- a. Anjurkan membawa karbohidrat sederhana setiap saat
- b. Anjurkan memakai identitas darurat yang tepat
- c. Anjurkan monitor kadar glukosa darah
- d. Anjurkan berdiskusi dengan tim perawatan diabetes tentang penyesuaian program pengobatan
- e. Jelaskan interaksi antara diet, insulin/agen oral, dan olahraga
- f. Ajarkan pengelolaan hipoglikemia (mis: tanda dan gejala, faktor risiko, dan pengobatan hipoglikemia)
- g. Ajarkan perawatan mandiri untuk mencegah hipoglikemia (mis: mengurangi insulin/agen oral dan/atau meningkatkan asupan makanan untuk berolahraga)

Kolaborasi

- a. Kolaborasi pemberian dekstrosa, jika perlu
- b. Kolaborasi pemberian glukagon, jika perlu.

C. Hipoglikemia Berulang

1. Definisi Hipoglikemia Berulang

Gagal otonom yang terkait hipoglikemia didefinisikan sebagai kombinasi dari mekanisme penetralan yang terganggu dan menurunnya kesadaran terhadap hipoglikemia. Kondisi tersebut berhubungan dengan hipoglikemia yang baru terjadi dan hipoglikemia berulang. Hipoglikemia berulang, yang berkaitan dengan berbagai faktor internal dan eksternal yang relevan, dapat menyebabkan kegagalan otonom terkait hipoglikemia, sehingga menciptakan suatu siklus yang berulang pada individu dengan diabetes yang mempersulit penatalaksanaan dan pencegahan hipoglikemia berat beserta komplikasinya (Demirbilek et al., 2023).

2. Mekanisme Terjadinya Hipoglikemia Berulang

Respons simpatoadrenal diyakini menjadi akibat sekunder dari episode hipoglikemia berulang yang mengurangi respons otonom terhadap kejadian hipoglikemia yang sering dan menggeser ambang batas glikemik untuk gejala ke konsentrasi glukosa plasma yang lebih rendah mendekati tingkat yang menyebabkan kegagalan kognitif. Kondisi ini dikenal sebagai *Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure (HAAF)*, yang meningkatkan risiko hipoglikemia berat di kemudian hari (Nakhleh & Shehadeh, 2021). Hal tersebut sangat berkaitan dengan hipoglikemia yang sedang terjadi ataupun yang berulang, terlihat pada pasien diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2 yang sudah lama dengan defisiensi insulin endogen absolut (Pramudya & Haura Amiralevi, 2025).

3. Dampak Hipoglikemia Berulang terhadap Pasien

Hipoglikemia berulang dapat berkembang sebagai akibat dari penurunan respons otonom terhadap hipoglikemia disertai dengan pelemahan gejala peringatan otonom. Gangguan respons otak ini ditandai dengan peningkatan aktivitas *GLUT1* yang bertujuan untuk menjaga fungsi otak. (Nakhleh & Shehadeh, 2021). Tingginya dampak komplikasi yang ditimbulkan seperti hipoglikemia bukanlah hanya kematian saja, namun akan berdampak pada organ utama manusia terutama otak. Sel otak akan mengalami iskemia apabila tidak mendapatkan suplai oksigen dan glukosa 4-6 menit, serta akan menimbulkan kerusakan otak yang bersifat irreversible jika lebih dari 10 menit (Dwiyatna et al., 2022).

D. Faktor Predisposisi Hipoglikemia Berulang

1. Faktor Terapi (Insulin dan Obat Antidiabetes Oral)

Penggunaan Insulin dan obat antidiabetes oral tertentu, khususnya golongan sulfonilurea menjadi efek samping utama dari hipoglikemia. Yang termasuk dalam golongan sulfonilurea antara lain *glibenklamid*, *glipizide*, *glikuidon*, *gliklazid*, dan *glimepirid* (PERKENI, 2024).

2. Faktor Pola Makan

Faktor pola makan (menunda atau melewatkan makan) berpengaruh terhadap hipoglikemia terutama pada pasien dengan pengobatan insulin atau obat oral seringkali makan lebih lambat dari yang direncanakan, hal itu mengakibatkan hipoglikemia (Putri et al., 2023).

3. Faktor Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik atau olahraga yang berlebih pada pasien diabetes melitus tipe 2 dapat menyebabkan hipoglikemia beberapa jam setelah berolahraga (Paul &

Kamrul-Hasan, 2020). Oleh karena itu, pasien dianjurkan makan sebelum melakukan aktivitas fisik agar tidak menyebabkan penurunan kadar gula darah yang lebih parah lagi. Hal ini juga dipengaruhi pada saat olahraga terlalu diforsir atau melampaui batas wajar maka tubuh akan terasa lemas karena tidak ada asupan nutrisi di dalam tubuh yang dapat diubah menjadi energi. Pasien harus berusaha untuk mempertahankan jadwal olahraga yang teratur, menghindari latihan aerobik tidak lebih dari dua hari berturut-turut. Selain itu, olahraga harus dihindari selama 24 jam setelah episode hipoglikemia, sehingga tidak meningkatkan risiko hipoglikemia berulang (Putri et al., 2023).

4. Faktor Usia dan Lama Menderita Diabetes Melitus

Usia tua paling banyak mengalami hipoglikemia karena menurunnya fungsi dalam tubuh sehingga sangat rentan terkena penyakit (Putri et al., 2023). Hal tersebut diperkuat dengan pernyataan bahwa usia lanjut mempunyai risiko peningkatan hipoglikemia yang dikaitkan dengan adanya penurunan fungsi ginjal dalam melakukan pembersihan obat, meningkatnya interaksi obat, dan penurunan fungsi kognitif (Paul & Kamrul-Hasan, 2020).

Durasi diabetes dan defisiensi insulin yang progresif juga ditemukan terkait dengan peningkatan risiko hipoglikemia pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, yang tampaknya semakin besar pada mereka yang telah menerima insulin selama lebih dari 10 tahun yang tidak diragukan lagi dapat meningkatkan risiko hipoglikemia. (Paul & Kamrul-Hasan, 2020).

5. Faktor Komorbid dan Gangguan Fungsi Organ

Hipertensi dan penyakit jantung iskemik merupakan komorbid yang paling sering ditemukan pada pasien yang datang dengan hipoglikemia, kejadian hipoglikemia dikaitkan dengan hasil kardiovaskular yang merugikan, termasuk pemicu iskemia miokard dan kematian jantung mendadak akibat aritmia (Paul & Kamrul-Hasan, 2020). Selain itu, gangguan fungsi ginjal ditemukan pada jumlah pasien yang cukup besar, yang ditunjukkan dengan nilai estimasi laju *filtrasi glomerulus (eGFR)* yang rendah yaitu <60 mL/menit/1.73 m². Gangguan fungsi ginjal meningkatkan risiko hipoglikemia karena penurunan klirens insulin dan berkurangnya fungsi ginjal dalam *gluconeogenesis*. Kondisi ini menyebabkan insulin bertahan lebih lama dalam sirkulasi sehingga kadar glukosa darah lebih mudah turun (Paul & Kamrul-Hasan, 2020).

Selain gangguan ginjal, gangguan fungsi hati juga berkontribusi terhadap teradinya hipoglikemia. Sebagian pasien memiliki penyakit hati, yang dapat menyebabkan penurunan produksi glukosa yang diakibatkan oleh penurunan penyimpanan glikogen dan gangguan *glukoneogenesis* di hati dapat meningkatkan risiko hipoglikemia (Paul & Kamrul-Hasan, 2020).