

**PERAN KENDALI GLUKOSA TERHADAP KADAR BESI
SERUM DAN JUMLAH ERITROSIT PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DI MALANG**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2022



**PERAN KENDALI GLUKOSA TERHADAP KADAR BESI
SERUM DAN JUMLAH ERITROSIT PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DI MALANG**

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

ROSA FALIH WILİYARIZKI

21501101103

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2022

**PERAN KENDALI GLUKOSA TERHADAP KADAR BESI
SERUM DAN JUMLAH ERITROSIT PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DI MALANG**

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

ROSA FALIH WILYARIZKI

21501101103

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

202



RINGKASAN

Wiliyarizki, RF. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, April 2022. Pengaruh Kendali Glukosa Terhadap Kadar Serum Zat Besi dan Jumlah Eritrosit pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Malang Raya. Pembimbing I: dr. Rahma Triliana, M.Kes., Ph.D. Pembimbing II: dr. Yeni Amalia, Sp. A, M.Kes.

Pendahuluan: Pengendalian kadar glukosa pada pasien Diabetes Melitus (DM) tipe 2 diduga dapat mengganggu homeostasis dan metabolisme zat besi (Fe) sehingga mengubah kadar Fe serum dan mempengaruhi jumlah eritrosit darah. Namun, penelitian kadar Fe serum dan jumlah eritrosit darah pasien DM type 2 di kota Malang belum pernah diteliti maka dari itu penting dilakukan.

Metode: Penelitian ini dilakukan memakai desain *cross sectional control group post test only* menggunakan subyek pasien DM tipe 2 yang ada di Malang menggunakan teknik *purposive sampling method* (n=40 orang) yang dibagi dalam 2 kelompok yakni DM type 2 terkontrol berjumlah 15 orang dan tidak terkontrol 25 orang. Kadar Fe serum diukur dengan *Atomic Absorption Spectrofotometry* (AAS), dan jumlah eritrosit darah diukur dengan *Hemato Analyzer*. Data dianalisa dengan uji *Mann Whitney* dan uji korelasi *Spearman* dan dinyatakan signifikan jika $p < 0,05$.

Hasil: Kadar Fe serum pasien DM dengan glukosa terkontrol adalah $0,19 \pm 0,15$ mg/dL, dan $0,14 \pm 0,11$ mg/dL untuk kelompok DM tipe 2 yang tidak terkontrol ($p=0,150$) dengan jumlah eritrosit $4,76 \pm 0,6 \times 10^6/\mu\text{L}$ dan $4,85 \pm 0,73 \times 10^6/\mu\text{L}$ ($p=0,620$). Perbedaan yang tidak signifikan ini diperkirakan terjadi akibat pengelompokan DM yang belum baik, dan jumlah subyek yang terbatas sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan.

Kesimpulan: Kendali glukosa tidak berperan terhadap kadar zat besi (Fe) serum dan jumlah eritrosit pasien DM tipe 2 di kota Malang.

Kata Kunci: *diabetes melitus, kendali glukosa, jumlah eritrosit, serum Fe*

SUMMARY

Wiliyarizki, RF. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, April 2022.
The Role of Glucose Control on Iron Serum Levels and Erythrocyte Count of Type 2 Diabetes Mellitus Patients In Malang. Supervisor I: dr. Rahma Triliana, M.Kes., Ph.D. Supervisor II: dr. Yeni Amalia, Sp.A, M.Kes.

Introduction: Glycemic regulation in type 2 diabetes mellitus (DM) is thought to affect iron hemostasis and metabolism which influence erythrocytes count in peripheral blood. However, research in the role of glycemic regulation on serum iron and erythrocytes count in Malang region has not been conducted therefore this research is needed to be done.

Method: A control group post-test-only crosssectional study with purposive sampling method using type 2 DM patients in Malang region was conducted (n=40). Subjects were divided into 2 groups mainly controlled glycemic regulation (n=15) and uncontrolled glycemic regulation (n=25). Serum iron was measured using Atomic Absorption Spectrophotometry (AAS) and erythrocyte count were measured using hematoanalyzer. Results were analyzed using Mann Whitney test followed by Spearman correlation test and $p < 0.05$ was considered significant

Results: The average serum iron level in controlled glycemic patients was $0,19 \pm 0,15$ mg/dL and $0,14 \pm 0,11$ mg/dL in uncontrolled group ($p = 0,150$). While erythrocyte count was $4,76 \pm 0,6 \times 10^6 / \mu\text{L}$ and $4,85 \pm 0,73 \times 10^6 / \mu\text{L}$; respectively ($p = 0,620$). These insignificant result probably due to miss-classification of the patients and lack of research subjects, therefore further research needs to be conducted.

Conclusion: Glycemic regulation does not affect serum iron levels and erythrocyte counts in type 2 diabetic patients in Malang region.

Keywords: *diabetes mellitus, glycemic regulation, serum iron, erythrocyte count*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes terjadi ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya atau ketika pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin (WHO, 2021). Organisasi Internasional Diabetes Federation (IDF) memperkirakan terdapat 463 juta orang di dunia menderita Diabetes Melitua pada tahun 2019 yang akan diprediksi akan terus meningkat hingga mencapai 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045. Indonesia sendiri berada pada peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak, sebesar 10,7 juta orang (Kemenkes, 2020). Berdasarkan laporan Dinas Kesehatan Jawa Timur, prevalensi DM di Malang menempati urutan ke-7 di Indonesia (Dinkes, 2020). Penderita DM dapat mengalami komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler apabila tidak tertangani dengan baik sehingga perlu diperhatikan.

Komplikasi mikrovaskuler DM terdiri dari retinopati, neuropati, dan nefropati yang terjadi karena mikroangiopati sehingga terjadi gangguan perfusi oksigen dan iskemi jaringan perifer yang salah satunya terjadi akibat penurunan suplai oksigen secara seluler oleh eritrosit pada penderita DM (Gabreanu, 2016). Eritrosit penderita DM sering mengalami gangguan akibat hiperglikemia yang menyebabkan gangguan viskositas dan glikasi membran sehingga struktur eritrosit berubah dan mengurangi kelenturan membrannya (AlSalhi, 2018). Deformitas membran eritrosit dan akumulasi glukosa intraseluler yang memicu sintesis ROS intraseluler oleh mitokondria menyebabkan mudah pecahnya eritrosit sehingga jumlah eritrosit pada pasien DM dapat berkurang (AlSalhi, 2018). Efek lain dari

penurunan jumlah eritrosit adalah komplikasi nefropati sehingga terjadi penurunan fungsi ginjal yang diikuti oleh penurunan eritropoetin sehingga menurunkan sintesis eritrosit (Sulaiman, 2019).

Selain mengubah jumlah eritrosit, kondisi hiperglikemia juga dapat mempengaruhi metabolisme besi (Fe) dalam tubuh (Shaaban, 2016). Fe merupakan unsur yang mudah teroksidasi dan tereduksi sehingga berperan dalam pembentukan radikal bebas (Shaaban, 2016). Hal ini karena Fe berpotensi menjadi pro-oksidan yang dapat meningkatkan stres oksidatif melalui reaksi fenton (Shaaban *et al.*, 2016) yang menghasilkan radikal hidroksil yang dapat memperburuk persinyalan insulin dan meningkatkan risiko komplikasi penderita DM (Swaminathan *et al.*, 2007).

Penelitian oleh Perumal *et al.*, tahun 2016 menyebutkan bahwa terdapat perbedaan antara kadar serum Fe penderita DM terkontrol, DM tidak terkontrol, dan individu normal di India (Perumal *et al.*, 2016). Penelitian ini sama seperti penelitian oleh Misra tahun 2016 yang membuktikan hal yang sama (Misra, 2016). Penelitian tentang fungsi kendali glukosa pada kadar Fe dan jumlah eritrosit pasien DM di Malang belum pernah dilaksanakan. Oleh karena itu, pada penelitian ini memiliki tujuan untuk mengenali peran dari kendali glukosa terhadap kadar serum besi dan jumlah eritrosit penderita DM di Malang.

1.2. Rumusan Masalah

Berikut permasalahan yang ditemukan pada penelitian ini adalah

- 1 Apakah kendali glukosa mempengaruhi kadar serum Fe penderita DM tipe 2 di Malang?
- 2 Apakah kendali glukosa mempengaruhi jumlah eritrosit penderita DM tipe 2 di Malang?

1.3. Tujuan Penelitian

Adapun penelitian ini bertujuan untuk

- 1 Mengetahui peran kendali glukosa pada kadar serum Fe penderita DM tipe 2 di Malang.
- 2 Mengetahui peran kendali glukosa pada jumlah eritrosit penderita DM tipe 2 di Malang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini diharapkan bisa menjadi landasan penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan mekanisme DM tipe 2 berpengaruh pada kadar serum Fe dan jumlah eritrosit dalam jumlah sampel yang lebih banyak dan jangkauan penelitian yang lebih luas. Ataupun hasil dari penelitian ini dapat menjadi dasar manajemen pasien DM di Malang dan dapat menjadi dasar penelitian patomekanisme.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian bisa berguna untuk tenaga kesehatan dalam menentukan tatalaksana, masyarakat dan dan kedokteran komunitas dalam penatalaksanaan holistik pada penderita Diabetes Melitus tipe 2.

BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Hasil penelitian dan pembahasan ini dapat disimpulkan bahwa

1. Kendali glukosa pada pasien DM tidak mempengaruhi kadar Fe pada pasien DM tipe 2 di Kota Malang
2. Kontrol gula darah pada pasien diabetes tidak mempengaruhi jumlah sel darah merah pada pasien diabetes tipe 2 di Kota Malang

7.2 Saran

Untuk mendukung kesimpulan dari penelitian ini perlu penelitian lanjutan berupa

1. Ukur kontrol glikemik dengan memeriksa kadar HbA1c untuk meningkatkan spesifisitas dan sensitivitas pengukuran kontrol glikemik.
2. Pengukuran kadar TIBC, ferritin, dan Hemosiderin untuk mengetahui status metabolisme zat besi.
3. Identifikasi komplikasi yang diderita oleh responden karena dapat mempengaruhi perubahan kadar Fe serum.
4. Penambahan jumlah responden penelitian karena kurang mewakili populasi penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. 2009. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes.* 33:1111-1117.
- Afroz, A., Ali, L., Karim, M. N., Alramadan, M. J., Alam, K., Magliano, D. J., & Billah, B. (2019). Glycaemic Control for People with Type 2 Diabetes Mellitus in Bangladesh - An urgent need for optimization of management plan. *Scientific reports*, 9(1), 10248. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46766-9>
- Agrawal, R., Smart, T., Nobre-Cardoso, J., Richards, C., Bhatnagar, R., Tufail, A., Shima, D., H Jones, P., & Pavesio, C. (2016). Assessment of red blood cell deformability in type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy by dual optical tweezers stretching technique. *Scientific reports*, 6, 15873. <https://doi.org/10.1038/srep15873>
- Aguayo-Mazzucato C. (2020). Functional changes in beta cells during ageing and senescence. *Diabetologia*, 63(10), 2022–2029. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05185-6>
- Ahmad, N. S., Islahudin, F., & Paraidathathu, T. (2014). Factors associated with good glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation*, 5(5), 563–569. <https://doi.org/10.1111/jdi.12175>
- Ahmed, A.S., Elgharabawy, R.M., Al-Najjar, A.H., Al-Abdullatif, M.H., Al-Abdullatif, M.A. 2019. Impact of Iron Deficiency Anemia Treatment on Type 2 Diabetic Complications. *Biochemistry & Molecular Biology Journal*, 5 (1):1-6
- Akrom, Sari, O.M., Urbayatun, S., Saputri, Z. Analisis Determinan Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Minum Obat Pasien Diabetes Tipe 2 Di Pelayanan Kesehatan Primer. (2019). *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 6(1):54-62
- AlSalhi, M., Devanesan, S., E AlZahrani, K., AlShebly, M., Al-Qahtani, F., Farhat, K., & Masilamani, V. (2018). Impact of Diabetes Mellitus on Human Erythrocytes: Atomic Force Microscopy and Spectral Investigations. *International journal of environmental research and public health*, 15(11), 2368. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112368>
- American Diabetes Association (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33 Suppl 1(Suppl 1), S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>

- Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., & Evangelou, E. (2018). Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PloS one*, 13(3), e0194127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194127>
- Bulum, T., Prkacin, I., Blaslov, K., Zibar, K., & Duvnjak, L. (2013). Association between red blood cell count and renal function exist in type 1 diabetic patients in the absence of nephropathy. *Collegium antropologicum*, 37(3), 777–782.
- Carlsson, S., Andersson, T., Talbäck, M., & Feychting, M. (2020). Incidence and prevalence of type 2 diabetes by occupation: results from all Swedish employees. *Diabetologia*, 63(1), 95–103. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04997-5>
- Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(4), 546–551. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183480>
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., Chasan-Taber, L., Albright, A. L., Braun, B., American College of Sports Medicine, & American Diabetes Association (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care*, 33(12), e147–e167. <https://doi.org/10.2337/dc10-9990>
- Dev, S., & Babitt, J. L. (2017). Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*, 21 Suppl 1(Suppl 1), S6–S20. <https://doi.org/10.1111/hdi.12542>
- Dinkes Jawa Timur. 2020. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur 2020. Surabaya: Dinas Kesehatan Jawa Timur
- Dzierzak, E., & Philipsen, S. (2013). Erythropoiesis: development and differentiation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(4), a011601. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011601>
- Enika Nagababu., Seema Gulyani., Christopher J. Earley., Roy G. Cutler., Mark P. Mattson., & Joseph M. Rifkind. (2008). Iron-Deficiency Anemia Enhances Red Blood Cell Oxidative Stress. *Free Radic Res.* 42(9): 824–829. doi: [10.1080/10715760802459879](https://doi.org/10.1080/10715760802459879)

- Erlich, D. R., Slawson, D. C., & Shaughnessy, A. F. (2014). Glycemic control is an important consideration in diabetes care. In reply. *American family physician*, 90(8), 524–526.
- Fayfman, M., Pasquel, F. J., & Umpierrez, G. E. (2017). Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *The Medical clinics of North America*, 101(3), 587–606. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.12.011>
- Fernández-Real, J. M., López-Bermejo, A., & Ricart, W. (2002). Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*, 51(8), 2348–2354. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2348>
- Fowler, M.J. 2011. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 29 (3) 116-122; DOI: 10.2337/diaclin.29.3.116
- Gabreanu, G. R., & Angelescu, S. (2016). Erythrocyte membrane in type 2 diabetes mellitus. *Discoveries (Craiova, Romania)*, 4(2), e60. <https://doi.org/10.15190/d.2016.7>
- Gardner, D.G, Shoback, D. 2007. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology Eight Edition. North America: Elsevier.
- Haghighatpanah, M., Nejad, A., Haghighatpanah, M., Thunga, G., & Mallayasamy, S. (2018). Factors that Correlate with Poor Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Complications. *Osong public health and research perspectives*, 9(4), 167–174. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2018.9.4.05>
- Harreiter, J., & Kautzky-Willer, A. (2018). Sex and Gender Differences in Prevention of Type 2 Diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 9, 220. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00220>
- Hintze KJ, Snow D, Nabor D, Timbimboo H. 2011. Adipocyte hypoxia increases hepatocyte hepcidin expression. *Biol Trace Elem Res*;143:764-771
- Huebschmann, A. G., Huxley, R. R., Kohrt, W. M., Zeitler, P., Regensteiner, J. G., & Reusch, J. (2019). Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*, 62(10), 1761–1772. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4939-5>
- Kemenkes. 2020. Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus. *Infodatin*;1-2.
- Kalra, S., Mukherjee, J. J., Venkataraman, S., Bantwal, G., Shaikh, S., Saboo, B., Das, A. K., & Ramachandran, A. (2013). Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(5), 819–834. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.117219>

- Kalra, S., Sharma, A., & Priya, G. (2018). Diabetic Gastroparesis. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 9(5), 1723–1728. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0475-4>
- Keeble, D. S., Farland, M. Z., & Eaddy, J. (2014). Glycemic control is an important consideration in diabetes care. *American family physician*, 90(8), 524–526.
- Kim, A., & Nemeth, E. (2015). New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Current opinion in hematology*, 22(3), 199–205. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000132>
- Kusumaningrum, I., Khoirunisa, Iffa. (2018). Hubungan Tingkat Pendidikan Dengan Kepatuhan Minum Obat Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 pada Dokter Keluarga. *Jurnal Farmasetis [Internet]*. 10Apr.2018 [cited 22Dec.2020];2(1):13-8.
- Leighton, E., Sainsbury, C. A., & Jones, G. C. (2017). A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 8(3), 475–487. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4>
- Mamo, Y., Bekele, F., Nigussie, T., & Zewudie, A. (2019). Determinants of poor glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus in Jimma University Medical Center, Jimma zone, south west Ethiopia: a case control study. *BMC endocrine disorders*, 19(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0421-0>
- Mardhi, Sidqi Auzan. (2019). Korelasi Antara Kendali Glukosa Dan Fungsi Kognisi Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Malang. *Jurnal Bio Komplemen Medicine*. (4)3.
- Misra, G., Bhattar, S. K., Kumar, A., Gupta, V., & Khan, M. Y. (2016). Iron Profile and Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 4(4), 22. <https://doi.org/10.3390/medsci4040022>
- Nanda, O.D., Wiryanto, R.B., Triyono, E.A. Hubungan Kepatuhan Minum Obat Anti Diabetik dengan Regulasi Kadar Gula Darah pada Pasien Perempuan Diabetes Mellitus. (2018). *Amerta Nutr*. 2018;2(4):340–8.
- Nasli-Esfahani, E., Larijani, B., Amini, P., Ghodssi-Ghassemabadi, R., & Razmandeh, R. (2017). Effect of treatment of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 2 diabetic patients. *Turkish journal of medical sciences*, 47(5), 1441–1446. <https://doi.org/10.3906/sag-1601-27>

- Newman. W.A.D. 2010. Kamus Kedokteran Dorland edisi 31. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 594
- Oliveira, S., & Saldanha, C. (2010). An overview about erythrocyte membrane. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 44(1), 63–74. <https://doi.org/10.3233/CH-2010-1253>
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal*, 27(4), 269–273. <https://doi.org/10.5001/omj.2012.68>
- Ozougwu, O. 2014. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. Vol 4 No 4, p. 46–57.
- Pagana, K.D., 2007. *MOSBY'S Diagnostic and Laboratory Test Reference*. Ninth. China: Elsevier.
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. (2018). Complications of Diabetes 2017. *Journal of diabetes research*, 2018, 3086167. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia). 2015. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. Jakarta : PB PERKENI. p:10.
- Perumal, M., Lakshmanan, A. M. G., Ragavan, K. M., Ravi, R. (2016) Association of serum free iron and glycemc control among type II diabetes mellitus population in Puducherry – a preliminary study, 5(12): 2479-2482
- Praveen, M., Jain, N., Raizada, N., Sharma, S., Narang, S., & Madhu, S. V. (2020). Anaemia in patients with type 2 diabetes mellitus without nephropathy is related to iron deficiency. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(6), 1837–1840. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.020>
- Priyadarshini, H., Latha, A.P, Pradnya, S., Juhi. A., Samatha, P., Ratnam, M.K. 2014. Comparative Study Of Erythrocyte Fragility In Diabetes Mellitus And Non Diabetes Mellitus. *Int J Med Res Health Sci*.4(1):183-185
- Rajab, M.A., Haider, K.H. 2018. Hyperglycemia and RBCs: too sweet to survive. *Int J Diabetes Dev Ctries* 38, 357–365
- Renuka, P., Vasantha, M. 2016. Study of the Serum Levels of Iron, Ferritin and Magnesium in Diabetic Complications. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Researc*, 8(4): 254-259

- Rishi, G., & Subramaniam, V. N. (2017). The relationship between systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *Bioscience reports*, 37(6), BSR20170195. <https://doi.org/10.1042/BSR20170195>
- Sanchez, M., Sabio, L., Gálvez, N., Capdevila, M., & Dominguez-Vera, J. M. (2017). Iron chemistry at the service of life. *IUBMB life*, 69(6), 382–388. <https://doi.org/10.1002/iub.1602>
- Sanghani, N. B., Parchwani, D. N., Palandurkar, K. M., Shah, A. M., & Dhanani, J. V. (2013). Impact of lifestyle modification on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(6), 1030–1039. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.122618>
- Sari, M.A. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe II pada Masyarakat Urban Kota Semarang (Studi Kasus di RSUD Tugurejo). (2016) Skripsi. Jurusan Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Semarang. Semarang
- Shaaban. M. A., Dawod, A. E., Nasr, M. A. 2016. Role of iron in diabetes mellitus and its complications. *MFM*. 29(1):11-16
- Silbernagl, S. 2006. In: Silbernagl, S., Lang, F. editor. *Teks dan Atlas Berwarna Patofisiologi*. Jakarta : EGC
- Silva, B., & Faustino, P. (2015). An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochimica et biophysica acta*, 1852(7), 1347–1359. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.03.01>
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P., & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241–255. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>
- Steiner, J. L., Crowell, K. T., & Lang, C. H. (2015). Impact of Alcohol on Glycemic Control and Insulin Action. *Biomolecules*, 5(4), 2223–2246. <https://doi.org/10.3390/biom5042223>
- Sulaiman M. K. 2019. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetology & metabolic syndrome*, 11, 7. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0403-4>
- Swaminathan, S., Fonseca, V. A., Alam, M. G., & Shah, S. V. (2007). The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes care*, 30(7), 1926–1933. <https://doi.org/10.2337/dc06-2625>

Syamsi, N.R.T., Widya, H.C., Intan, Z. Hubungan Modifikasi Gaya Hidup Dan Kepatuhan Konsumsi Obat Antidiabetik Dengan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rs Qim Batang Tahun 2013. (2015) Unnes Journal of Public Health. UJPH 4 (2):1-8.

Toh, M. P. H., Wu. C. H., Leong. H. S. L. (2011) . Association of Younger Age With Poor Glycemic and Cholesterol Control in Asians With Type 2 Diabetes Mellitus in Singapore. Journal of Endocrinology & Metabolism, 1(1): 27-37

WHO. 2021. Diabetes Mellitus. In Switzerland: World Health Organization

Yusuf, J. Hubungan tingkat pendidikan diabeto mellitus tipe 2 rawat jalan terhadap kepatuhan penggunaan OAD (Oral Anti Diabetes) di Apotek RSI Unisma Malang. (2017). Tugas Akhir. Program Studi Farmasi. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Malang

Zhang, L., Curhan, G. C., Hu, F. B., Rimm, E. B., & Forman, J. P. (2011). Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. Diabetes care, 34(4), 892–897. <https://doi.org/10.2337/dc10-2087>

