

Fenomena Pengaruh Terapi Farmakologi Terhadap Kepatuhan Berobat dalam Perspektif Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Fransiskus Samuel Renaldi^{a)}, Rani Sauriasari^{a)*}, Woro Riyadina^{b)}, Irianti Bahana Maulida^{c)}

^{a)}Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia

^{b)}Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

^{c)}Institut Teknologi Bandung

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit yang kompleks dan membutuhkan manajemen terapi yang serius. Kepatuhan menjadi masalah utama dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2 tersebut dan dapat berdampak pada komplikasi yang akan sulit ditangani. Penelitian ini berupa penelitian kualitatif dengan teknik fenomenologi yang ditujukan untuk mengungkap berbagai permasalahan yang mendorong seorang pasien memilih untuk tidak patuh sehingga dapat membantu tenaga kesehatan dalam mencari akar masalah ketidakpatuhan pada penderita diabetes melitus tipe 2. Sebanyak 30 informan di dalam penelitian ini terbagi dalam tiga kelompok, yaitu berdasarkan komplikasi, usia, dan tingkat kepatuhan. Pemilihan pasien dilakukan menggunakan metode sampling bola salju. Pengambilan data dilakukan dengan metode wawancara mendalam pada pasien yang dilakukan dengan teknik probing melalui telepon dan observasi langsung sebagai bentuk validasi. Data diolah dengan metode transkrip dan dianalisis secara tematik untuk kemudian diinterpretasikan dalam bentuk pernyataan hasil wawancara. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa 65% pasien menggunakan metformin, hal ini dikarenakan banyak pasien merasa sesuai dengan obat tersebut. Metformin dapat memberikan efek normalisasi gula darah yang diharapkan dengan efek samping ke sistem gastrointestinal yang masih dapat ditolerir. Di sisi lain, terdapat beberapa pasien yang sudah merasa jenuh dengan penggunaan obat secara terus-menerus, mereka ingin segera lepas dari obat. Perbandingan manfaat yang dirasakan ketika meminum obat dan tidak juga turut memotivasi pasien dalam menggunakan obat. Dari berbagai data yang telah dihimpun dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa kepatuhan berobat sangat dipengaruhi oleh efek yang diterima pasca penggunaan.

Kata kunci: Kepatuhan, Diabetes Melitus Tipe 2, Masalah Pengobatan

Phenomenon of Pharmacological Therapy Effect on Medicine Adherence in Type 2 Diabetes Mellitus Patients's Perspective

Type 2 diabetes mellitus is a complex disease and requires unique therapeutic management. Adherence is a significant problem in treating type 2 diabetes mellitus and can impact complications that will be difficult to treat. This study is qualitative with phenomenologic technique, aims to uncover various issues that encourage a patient to choose not to comply to help health workers find the root of non-adherence in type 2 diabetes mellitus sufferers. Thirty people with type 2 diabetes mellitus are divided into several criteria: complications, age, and compliance level. The selection of patients was carried out using the snowball sampling method. Data were collected using in-depth interviews with patients using probing techniques by telephone and direct observation as a form of validation. The data were processed using the transcript method and analyzed thematically and then interpreted in an interview statement. The study results found that 65% patients used metformin because many patients feel compatible with metformin. Metformin can provide the expected blood sugar normalizing effect with tolerable side effects to the gastrointestinal system. On the other hand, some patients are already bored with drugs continuously, and they want to get off the drug immediately. Comparing the benefits felt when taking the drug does not also motivate patients to use the drug. From the various data collected in this study, it can be concluded that treatment adherence is strongly influenced by the effects received after use.

Keywords: Adherence, Type 2 Diabetes Mellitus, Medication Problems

*Corresponding author: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Jalan Prof. Dr. Mahar Mardjono, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat, email: rani@farmasi.ui.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit yang kompleks dan membutuhkan perhatian serius bagi pribadi pasien dan tenaga kesehatan. Penyakit ini timbul akibat *degenerative* fisiologi tubuh dan pola hidup yang tidak sehat dalam mengontrol asupan glukosa (Artasensi *et al.*, 2020; Padhi *et al.*, 2020). Pengontrolan penyakit diabetes melitus tipe 2 membutuhkan obat antidiabetik, serta perlu diimbangi dengan diet, olahraga, dan pemantauan glukosa (Makkulawu *et al.*, 2018). Luaran yang perlu dicapai oleh seorang penderita diabetes melitus tipe 2 adalah parameter glikemik yang terkontrol atau berada dalam rentang normal. *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2020 telah menyusun suatu tatalaksana penanganan diabetes terbaru, yang sejalan dengan manajemen diabetes melitus tipe 2 yang telah dibuat oleh Persatuan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Dalam kedua tata laksana tersebut, konsep penanganan diabetes ternyata membutuhkan upaya yang kompleks dalam pendekatan terhadap pasien (American Diabetes Association, 2020; Soelistijo *et al.*, 2019).

Pemantauan rutin terhadap pasien menjadi model yang perlu diterapkan untuk dapat melakukan manajemen terhadap penyakit diabetes tersebut (Armalia and Herawati, 2020; Masi *et al.*, 2020). Kompleksitas rejimen diabetes menjadi suatu masalah utama yang membutuhkan timbulnya interaksi antara pasien dan tenaga kesehatan. Di samping itu, setiap karakter pasien akan memberikan kontribusi yang berbeda terhadap capaian terapi. Faktor-faktor lain yang patut dipertimbangkan, seperti usia, banyaknya obat dikonsumsi, efek samping yang dirasakan, durasi penyakit dan masalah psikososial akan turut mempengaruhi capaian terapi (Makkulawu *et al.*, 2018; Salama and Saudi, 2020). Dari berbagai hal tersebut, dapat diketahui bahwa kepatuhan dalam terapi pengobatan menjadi kunci utama dalam memberikan akses bagi terjadinya luaran klinis yang diharapkan. Istilah "kepatuhan" itu sendiri telah didefinisikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia sebagai langkah pasien untuk mau mengikuti berbagai rekomendasi pengobatan yang diberikan kepadanya dari tenaga kesehatan (Adams and Stolpe, 2016).

Terkait dengan konsep kepatuhan tersebut, terdapat berbagai fenomena yang perlu dipahami, bahwa tidak semua rekomendasi dari tenaga kesehatan akan dapat langsung dijalankan oleh pasien. Berbagai hambatan dapat saja dialami oleh pasien, sehingga pasien dapat memilih untuk tidak patuh (Aminde *et al.*, 2019; Guénette *et al.*, 2015). Kendala pasien untuk patuh ini yang perlu ditelusuri oleh tenaga kesehatan dalam rangka mencari akar masalah demi menuntaskan masalah kepatuhan. Tentunya masalah kepatuhan

menjadi kunci agar prevalensi diabetes melitus tipe 2 tidak terus meningkat dari periode ke periode. Kasus diabetes melitus tipe 2 di Indonesia yakni sebesar 6,2% dari populasi atau sekitar sepuluh juta jiwa menurut IDF pada tahun 2019 (International Diabetes Federation, 2019).

Masalah manajemen terapi obat yang tidak dapat dikontrol pada pasien akan dapat memperburuk kondisi penyakit diabetes yang diderita (Masica *et al.*, 2008). Namun, hal itu tidak dipahami secara jelas oleh tenaga kesehatan. Banyak faktor yang dapat berpengaruh terhadap kepatuhan pasien untuk mengonsumsi obat anti diabetes. Studi ini dilakukan untuk mengungkap berbagai permasalahan yang mendorong seorang pasien memilih untuk tidak patuh sehingga dapat membantu tenaga kesehatan dalam mencari akar masalah ketidakpatuhan pada penderita diabetes melitus tipe 2. Fenomena ketidakpatuhan tersebut perlu menjadi pertimbangan sebagai bahan pencarian akar masalah oleh tenaga kesehatan. Identifikasi akar masalah tersebut diharapkan dapat mendorong tenaga kesehatan seperti apoteker, dokter, maupun perawat untuk menyusun strategi bersama dalam melakukan manajemen terapi pada penderita diabetes melitus tipe 2.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif dengan metode fenomenologi untuk mengungkap fenomena ketidakpatuhan yang terjadi di masyarakat secara mendalam. Penelitian ini dijalankan setelah mendapat persetujuan dari komite etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Penelitian dilakukan di Kecamatan Bogor Tengah, Kota Bogor pada bulan Maret-Agustus 2021. Pasien dalam penelitian ini disebut sebagai informan. Informan dipilih dengan teknik sampling bola salju (*snowball*). Teknik sampling bola salju dilakukan dengan mengambil sejumlah kasus melalui hubungan keterkaitan dari satu orang dengan orang yang lain atau satu kasus dengan kasus lain, kemudian mencari hubungan selanjutnya melalui proses yang sama, dan berlaku untuk seterusnya. Peneliti mendapatkan data dari Tim Kohort Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes) yang kemudian akan dilakukan penelusuran data antar informan atas verifikasi petugas kesehatan di puskesmas setempat.

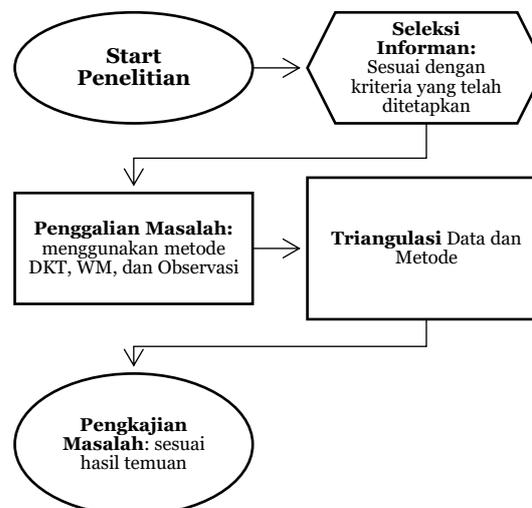
Informan dipilih berdasarkan beberapa pertimbangan, yaitu adanya komplikasi, golongan usia, dan penilaian kepatuhan. Komplikasi tentunya akan berpengaruh pada kepatuhan karena berhubungan dengan jumlah obat yang diminum, dan memiliki risiko pada ketidakpatuhan (Dey *et al.*, 2020). Risiko tersebut dapat timbul dari efek samping maupun waktu konsumsi obatnya. Sebanyak 50% informan

memiliki komplikasi diabetes dan hipertensi, yang tentunya mengonsumsi obat antidiabetes dan hipertensi. Golongan usia berhubungan dengan kepatuhan karena dapat berpengaruh pada kondisi fisik yang mungkin berkaitan (Setyoadi *et al.*, 2013). Kelompok usia yang dilibatkan dalam penelitian ini ialah 18 orang dewasa (dengan usia 26-60 tahun) dan 12 orang lansia (dengan usia di atas 60 tahun) Sementara itu kelompok patuh dan tidak patuh dinilai dengan melakukan asesmen menggunakan instrumen kepatuhan sederhana Morisky Adherence Questionnaire (MAQ). Dari hasil penelusuran MAQ, diketahui bahwa 50% pasien masuk dalam golongan tidak patuh. Setiap kriteria pasien yang telah ditetapkan oleh peneliti terbagi merata antar golongan. Dari keseluruhan kategori yang dipilih dan data daftar pasien tersedia di Tim Kohort Balitbangkes dan puskesmas, maka didapatkan sebanyak 30 informan yang bersedia turut serta dalam penelitian ini.

Informan yang terlibat telah ditelepon terlebih dahulu untuk diminta persetujuan (*inform consent*) untuk diwawancarai dan dilakukan observasi ke tempat tinggal pribadinya. Sekitar satu bulan sebelum pasien diobservasi langsung, pasien akan diwawancarai selama kurang lebih satu jam untuk dilakukan wawancara secara mendalam. Data hasil wawancara tersebut kemudian divalidasi dengan metode observasi pada saat mengunjungi tempat tinggal informan. Wawancara dilakukan untuk menggali beberapa topik diantaranya, jenis obat yang diminum, keluhan selama menggunakan obat, manfaat yang dirasakan, kondisi terkini, dan hal-hal lain yang dapat mempengaruhi perilaku kepatuhan berobatnya. Wawancara mendalam dilakukan dengan menggunakan teknik probing (menggali subjek untuk terarah pada tujuan penelitian dan mendapatkan informasi yang lebih banyak) untuk memvalidasi setiap pernyataan yang dikeluarkan oleh pasien.

Hasil wawancara yang diperoleh selanjutnya akan direkam dan ditranskrip. Proses transkrip dilakukan dengan melakukan *double-check method*, di mana terdapat dua orang translator yang mendengarkan suatu rekaman secara terpisah, kemudian hasil keduanya akan dicocokkan. Identifikasi kata kunci dan tema yang muncul terkait dengan perilaku berobat dan kepatuhan kemudian dikumpulkan dari kedua transkrip untuk kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan perangkat lunak NVivo12 (aplikasi untuk melakukan pengolahan serta analisa terhadap data kualitatif). Dengan perangkat lunak tersebut, kemudian dilakukan analisis tematik untuk menemukan tema, mengidentifikasi pola pernyataan yang muncul, dan mengeksplorasi penjelasan informan secara lebih dalam. Data akan diinterpretasikan melalui pernyataan hasil wawancara.

Secara umum, tahapan penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Bagan Alur Penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kenyamanan dan Efek Samping

Terapi farmakologi merupakan terapi yang hampir dipastikan wajib dijalani oleh seluruh pasien dalam penelitian ini (Padhi *et al.*, 2020). Dalam penelitian ini, hampir semua pasien yang telah didiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 diberikan obat antidiabetik. Sebagian besar pasien tersebut, didiagnosis dari Puskesmas. Berdasarkan data Formularium Nasional 2019, Fasilitas kesehatan primer seperti Puskesmas menyediakan antidiabetik seperti glibenklamid, glimepirid, glipizide, dan metformin. Dari data jenis obat yang telah dihimpun dari penelitian ini, didapatkan bahwa sebagian besar pasien menerima metformin.

Hal ini mengindikasikan kemungkinan karena banyaknya pasien yang merasa cocok dengan penggunaan obat tersebut. Penggunaan metformin dapat dinilai tidak akan menimbulkan keluhan tertentu yang berdampak pada turunnya kepatuhan jika pasien mengalami efek yang merugikan pasca konsumsi obat. Menurut bagan tatalaksana diabetes yang dikeluarkan oleh *American Diabetes Association*, metformin memang menjadi obat lini pertama dalam penanganan diabetes melitus tipe 2 (*American Diabetes Association*, 2020; Soelistijo *et al.*, 2019). Metformin tersebut dinilai memiliki efektifitas yang cukup baik dalam menurunkan kadar gula darah, dengan kejadian efek samping yang jarang atau masih dapat ditoleransi oleh sebagian besar pasien (Apostolova *et al.*, 2020; Yuxin *et al.*, 2020). Hal ini didukung dengan beberapa pernyataan pasien sebagai berikut.

“...Kayak enak aja badannya nggak apa-apa, nggak kerasa apa-apa enak aja...”

(L, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, tidak patuh)

“...Nggak normal aja kalau minum obat ini biasa aja...”

(N, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, patuh)

“...Kalau efek samping sih kayaknya nggak ada yah cuma ketahuannya ibu sekarang nih selama ini nih ibu nyaman-nyaman aja sih minum obat kayaknya yah...”

(N, Pasien Diabetes Melitus Tipe 2, dewasa, tidak patuh)

Kenyamanan dalam penggunaan obat dapat menjadi faktor penentu kepatuhan pada pasien (Masica *et al.*, 2008). Pasien dapat saja tidak patuh apabila merasakan efek samping yang tidak dapat ditoleransi oleh dirinya. Setiap jenis obat yang ada akan memberikan efek samping yang berlainan tergantung pada kondisi pasien. Walaupun sebagian besar pasien tidak mengalami efek yang tidak menyenangkan terkait dengan penggunaan obat antidiabetik, namun dari penelusuran masalah pada penelitian ini, terdapat beberapa pasien yang tidak meminum obat antidiabetik akibat efek samping yang dialaminya. Pengalaman efek samping ini memang merupakan fenomena yang tidak akan terjadi sama pada setiap individu dan butuh penanganan secara khusus dan privat. Sejalan dengan hal tersebut, dapat dikatakan bahwa efek samping tentu akan sangat mempengaruhi kepatuhan penggunaan obat oleh pasien (Hamilton *et al.*, 2019).

“...cuma yang dirasa lambung yah kadang suka kerasa perih kayak kembung gitu itu paling sekarang ketahuannya berat badannya ibu tadinya 65 sekarang 60 sekarang turun lagi jadi 54, kemarin timbang lagi 52 malah tambah habis gitu badannya aneh juga kenapa gitu...”

(WM, N, Pasien Diabetes, dewasa, tidak patuh)

“...Tapi kalau habis minum kadang tuh ya perut agak mual gitu. Tapi kalau nggak minum nggak, justru nggak ada masalah gitu...”

(WM, PAS, Pasien Diabetes Komplikasi, dewasa, patuh)

“...Kan juga itu dikasih obat itu ya yang metformin. Ha’ah, metformin tapi sekarang selama bulan puasa ibu nggak minum, biasanya ini pada pahit mulut...”

(WM, S, Pasien Diabetes Komplikasi, dewasa, tidak patuh)

Beragam efek samping yang terjadi juga telah didokumentasikan. Efek samping yang sering terjadi yaitu yang berhubungan dengan sistem gastrointestinal (60%), seperti kembung,

mual, lambung perih dan terasa seperti terkena maag (Yuxin *et al.*, 2020). Obat-obatan oral yang digunakan oleh pasien diantaranya glibenklamide, glimepiride, akarbose, dan metformin. Dari hasil analisis data melalui awan kata (*Word Clouds*), sebagian besar pasien mengalami masalah gastrointestinal pasca penggunaan obat antidiabetes. Dari keempat obat tersebut, jika dibandingkan terhadap literatur, semua obat tersebut berpotensi menimbulkan efek samping terhadap gastrointestinal (Gambar 2). Namun, obat yang paling berpotensi memberikan efek samping terhadap gastrointestinal seperti pada masalah yang teridentifikasi adalah dari golongan biguanide (metformin).



Gambar 2. Analisis Awan Kata Efek Samping Yang Diperoleh Pasien

Pada penggunaannya, metformin akan sering menimbulkan efek samping perut terasa kembung dan mual, terkadang juga menimbulkan rasa perih di lambung (Katzung, 2015; Shaha *et al.*, 2019). Kemunculan efek samping perut kembung dan masalah gastrointestinal lainnya dapat diatasi dengan penggunaan metformin dengan sediaan bentuk salut enterik. Penggunaan salut enterik akan menahan pelepasan metformin di lambung dan baru akan dilepaskan di usus (Li *et al.*, 2020; Scheen, 2016). Selain itu, formulasi enterik hanya memerlukan konsumsi satu kali sehari. Hal ini tentunya dapat memudahkan pasien dalam mengonsumsi obat sehingga dapat menunjang kepatuhan pada pasien.

Berbeda dengan metformin, efek samping yang khas dari acarbose yaitu seperti ada gas di perut, yang tampak mirip dengan maag (Akmal and Wadhwa, 2020; Goodman *et al.*, 2011). Sementara itu, beberapa golongan obat dari sulfonylurea, seperti glimepiride dan glibenklamide, lebih jarang menimbulkan efek samping terhadap gastrointestinal.

“...Saya nggak tahu sih ya mas, cuma memang kadang saya perutnya suka kembung gitu kan, terus katanya ada yang bilang tapi saya tanya ke dokter katanya kan nggak katanya kan, katanya obat metformin itu...”

(WM, ES, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, tidak patuh)

“...Lambung kerasa perih gitu, padahal udah makan tapi perih, sakit, mual gitu terkadang ibu minum itu aja jamu cak ayu kuning yang kuningnya itu kunir asam itu tapi nggak pakai asam yang kuningnya sama apa aja gitu ramuan jamu ayu ibu atasi setelah perlahan-lahan...”

(WM, NH, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, tidak patuh)

Selain itu, dari identifikasi masalah efek samping yang terjadi, terdapat masalah tangan dan kaki gemeteran (Rajkanna *et al.*, 2013). Gejala tersebut merupakan salah satu gejala hipoglikemia yang dapat ditimbulkan dari penggunaan obat antidiabetik (Katzung, 2015). Menurut hasil wawancara dengan informan, pengalaman hipoglikemi ini terjadi pada 5 orang pasien (16%). Dari beberapa obat antidiabetik yang digunakan oleh pasien pada penelitian ini, obat yang berpotensi menimbulkan efek hipoglikemik adalah insulin, khususnya insulin kerja panjang, khususnya insulin kerja panjang (seperti lantus) dan golongan sulfonilurea, khususnya glibenklamid. Sebagian besar pasien kurang mampu mentoleransi efek samping tersebut, dan memilih untuk melakukan penggantian regimen terapi.

“...habis makan tuh makan obat tu saya pegal gitu yah aduh kalau pas di pasar saya kalau ke pasar itu yah langsung gemetar gitu, nggak enak gitu. Terus semenjak diganti sama itu (metformin), saya mending apa tuh nggak.. turun juga gitu, perlahan-lahan turun gitu...”

(WM, A, Pasien Diabetes, dewasa, tidak patuh)

“...Iya karena kan pernah juga waktu itu waktu pertama-tama ganti obat itu mas, itu minum glimepiride sebelum makan terus makan metformin kan, saya sampai keleyengan itu mas, keleyengan gitu kan saya keleyengan, untungnya kan saya kan punya alat kan punya alat, keleyengan itu berkeringat gitu kan saya langsung cek itu darah saya, ternyata ngedrop gitu kan, gula saya ngedrop, 90 atau berapa gitu, ya udah saya langsung minum air gula kan, air gula...”

(WM, ES, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, tidak patuh)

Terdapat beberapa efek samping yang dapat terjadi pada pasien di luar efek hipoglikemik dan efek samping yang berhubungan dengan sistem gastrointestinal. Efek samping lain yang dapat diamati adalah kenaikan berat badan, hal ini terjadi pada 50% pasien. Hal ini juga merupakan efek samping umum yang biasa terjadi. Menurut beberapa literatur peningkatan berat badan biasanya terjadi pada golongan sulfonilurea seperti glimepiride dan glibenklamid

dan memberikan pengaruh pada lipogenesis (Hu and Chen, 2020; Provilus *et al.*, 2011). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa metformin mampu mengimbangi asupan dan keluaran energi sehingga memberikan hasil penurunan berat badan (Coll *et al.*, 2020; Mertes *et al.*, 2020). Pada kasus ini, menurut paham pasien, kenaikan berat badan terjadi akibat penggunaan golongan biguanid (metformin), hal ini tentunya perlu ditelusuri kembali. Kenaikan berat badan tersebut seharusnya dapat diatasi dengan mengimbangi pola makan pada pasien.

“...katanya obat metformin bikin perut gendut katanya gitu kan, katanya gitu tapi memang perut saya gendut gitu mas tapi kan saya kan mungkin karena sudah tua usia gitu kan. Ada yang bilang sebetulnya metformin itu, itu katanya obatnya bikin perut gendut katanya oh pantasan perut saya gendut terus tapi nggak papa lah udah tua gini gitu kan...”

(WM, ES, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, tidak patuh)

Berlandaskan efek samping yang dirasakan oleh pasien, mereka dapat mengalami sesuatu yang berbeda. Efek samping diinterpretasikan sebagai suatu efek yang berbeda dan yang merugikan atau sebagai efek yang tidak biasanya (Hamilton *et al.*, 2019). Ketika mengalami kejadian tersebut, pasien biasanya akan konsultasi dengan tenaga kesehatan untuk memperoleh penanganan secara lebih lanjut.

“...jadi terus saya pernah bilang ke dokter, dok, saya kayaknya ini ketinggian ini obatnya gitu kan dengan glimepiride dengan metformin saya sampai keleyengan gitu kan ngedrop gitu kan, ya nggak papa nggak papa kata dokter gitu kan nggak papa nggak papa aja gitu kan, tapi kan yang ngerasain kan saya gitu kan, dokter kan cuma memberi obat tapi kan...”

(WM, ES, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, tidak patuh)

Berkaitan dengan efek samping yang dialami oleh pasien, pasien dengan inisiatif akan mencoba mencari alternative solusinya secara mandiri (Sheikhrabori *et al.*, 2017). Hal ini dimaksudkan untuk tetap dapat melakukan aktivitas secara normal, tanpa mereka harus mengalami ketidaknyamanan akibat efek samping dari obat antidiabetik yang digunakan. Secara umum dapat dinyatakan bahwa mereka dapat saja menyadari pentingnya menggunakan obat antidiabetik dalam mengatasi diabetes melitus tipe 2 yang dialami. Namun, ketidakpatuhan dapat saja terjadi akibat mereka tidak mau menerima efek samping yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari.

“...masa sih saya setiap minum obat itu harus keleyengan terus gitu kan yaudahlah saya sendiri saya kurangi aja dengan sendirinya yaudah pagi-pagi saya minum glimepiride aja kalo sore saya minum metformin. Tapi kalau misalkan saya lagi ada acara nih sama teman-teman arisan atau apa saya minum glimepiride dengan metformin gitu karena saya pikir dengan kalau banyak makan gula saya akan, apa, teratasi gitu kan, tapi dengan ide saya seperti yah alhamdulillah sekarang ya baik-baik aja, maksudnya ya gula saya terkontrol lah gitu...”

(WM, ES, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, tidak patuh)

Kombinasi Antidiabetik

Pengaruh kepatuhan minum obat juga dapat saja dipengaruhi dari jumlah obat antidiabetik yang dikonsumsi oleh pasien. Modifikasi regimen terapi pada pasien tentunya harus didasarkan pada pertimbangan klinis dari dokter yang memeriksa kondisi pasien. Penambahan obat hampir dipastikan tidak mungkin dilakukan tanpa melihat perkembangan status klinis pasien.

“...Iya rutin, dulu awal-awal itu saya minum obatnya metformin aja, lalu kesininya berapa tahun yang lalu yah, itu kan saya ikut kohor jadi direcord sama kohor lalu saya dirujuk ke puskesmas sempur, dirujuk ke puskesmas sempur sama dokter sempur saya dikasih glimepiride...”

(WM, NH, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, tidak patuh)

Beberapa pasien menolak untuk digunakan insulin yang disuntikkan ke dalam tubuh karena merasa bahwa hal tersebut mengganggu dan membuat rasa tidak nyaman (Aronson, 2012; Hanson *et al.*, 2014). Jika dilihat berdasarkan teori yang ada, penggunaan insulin memang ditujukan pada pasien dengan hiperglikemik berat atau yang memang tidak dapat merespon penggunaan obat antidiabetik oral.

“...kalau udah benar-benar tinggi kan harusnya diinsulin saya nggak mau karena saya takut juga kan disuntik jadi akhirnya ada pembimbingan kalau buat diet gitu yah tapi saya waktu itu memang ah buat apa the diet udah...”

(WM, SM, Pasien Diabetes Komplikasi, dewasa, tidak patuh)

Pasien dapat merasakan efek yang berbeda saat kondisi menggunakan obat dan tidak (Vluggen *et al.*, 2018). Kondisi tersebut dapat dirasakan sebagai bentuk keuntungan yang didapatkan oleh pasien ketika menggunakan obat. Efek yang dianggap positif dapat mendorong pasien untuk mau minum obat. Kondisi tersebut

tentunya sangat mempengaruhi kepatuhan berobat pasien (Salama and Saudi, 2020).

“...beda gitu kalau nggak minum mah biasanya kan kamar mandi gitu yah, tapi sekarang minum obat itu tapi suka ke kamar mandi terus kalau malam kayaknya nggak tahu nih obat ininya darahnya gulanya kalau naik lagi gitu...”

(WM, W, Pasien Diabetes Komplikasi, dewasa, tidak patuh)

“...Mudah-mudahan sih tapi alhamdulillah lah kalau misalkan lagi di lab ke puskesmas gitu yah nggak nggak ini, nggak nggak tinggi gitu, bagus bu dipertahankan katanya gitu suka begitu sih makanya dokter ya mudah-mudahan sih mudah-mudahan sih karena minum obat juga akhirnya stabil gitu loh...”

(WM, M, Pasien Diabetes Komplikasi, dewasa, patuh)

Dalam penelusuran masalah juga ditemukan suatu kondisi tertentu, bahwa pasien melakukan pengaturan obat yang diminumnya secara mandiri. Dalam hal ini pasien memang minum obatnya, namun nyatanya jenis obat yang dimaksud tidak dikonsultasikan terlebih dahulu dengan tenaga kesehatan atau meminum obatnya secara rutin hanya jika mengalami gejala saja (Arif, 2020). Tentu dalam mempertanyakan masalah kepatuhan ini, perlunya definisi operasional yang kuat, dan tidak dapat ditanyakan secara langsung pada pasien karena berimbas pada munculnya bias.

“...selama kemarin saya pandemi terus puasa juga saya kurangi obat mas, jadi saya obatnya cuma sekali aja minum gitu kan, tapi alhamdulillah saya cek gula saya normal, Jadi saya itu selama puasa kemarin tergantung makanan yang mau saya makan mas, misalnya saya makanannya agak agak ada manis-manis saya makannya glimepirida tapi kalau misalkan saya makannya biasa-biasa aja gitu kan saya minum metformin aja...”

(WM, ES, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, tidak patuh)

Pola Pikir Kepatuhan dan Pandangan Pasien

Pada beberapa situasi, ketidakpatuhan timbul akibat pasien melakukan penolakan atau penyangkalan terhadap penyakit diabetes melitus yang dideritanya (Guénette *et al.*, 2015; Salama and Saudi, 2020). Hal ini tentu lebih kepada bagaimana faktor personal sangat berperan penting dalam membuat seseorang menjadi patuh atau tidak. Dalam situasi seperti ini, memberikan pengetahuan secara lebih dalam pada pasien untuk mau memulai pengobatannya dan menjaga kepatuhan diperlukan dalam konteks konsultasi antara tenaga kesehatan dan pasien. Tenaga

kesehatan harus dapat memberikan dampak dalam rangka mengubah pola pikir pada pasien, sehingga dapat diikuti dengan perubahan perilaku pasien untuk patuh (Newman *et al.*, 2018).

“...Iya karena gimana yah perasaan sehat-sehat aja ya rasanya nggaj enak kenapa kok iya karena dia gimana ya perasaanku HP hp-an aja kenapa minum obat ya memang waktu itu dokter menganjurkan mau enak mau badan terasa sehat atau sakit pokoknya harus rutin katanya diminum obat hipertensinya itu setiap hari katanya. Tapi kadang-kadang gimana ya kok sehat minum obat ah nggak malah saya merasa takut gitu takutnya malah drop gitu...”

(WM, N, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, patuh)

Selain pada berbagai masalah di atas, pasien dapat saja menjadi tidak patuh karena mereka sering lupa minum obat. Di luar konsep kebiasaan, kelupaan dalam minum obat dapat saja menjadi suatu hal yang wajar terjadi, terlebih pada pasien dengan aktivitas yang padat, atau pada kondisi pasien yang telah mengalami penurunan daya ingat (Yadav *et al.*, 2020). Pasien dengan kondisi-kondisi sering lupa, tentu membutuhkan asuhan khusus. Asuhan khusus tersebut dapat berupa diingatkan oleh pihak keluarga terdekat, atau oleh kader dan tetangga sekitar untuk memberi perhatian pada pasien, jikalau pasien tinggal sendiri.

Ketidakpatuhan minum obat, dapat saja terjadi akibat pasien mendapatkan cerita atau mendengar pengalaman yang tidak menyenangkan terkait penggunaan obat yang diberikan kepadanya (Bennich *et al.*, 2020; Butler *et al.*, 2020). Faktor pengalaman ini dapat dikatakan cukup berpengaruh secara signifikan, terlebih ketika memang mereka merasakan ketakutan tertentu akibat merasakan secara sendiri efek samping penggunaan obat yang diberikan.

“... nah terus sejalan waktu, saya kan ikut kohor terus tuh, berat badan saya sempat 70 berapa yah waktu yah 72 kalau nggak salah, nah saya harus nurunin berat badan, saya harus nurunin berat badan sampai 65 minimal katanya gitu. Nah kan saya ngurangin tuh makan makanan karbo terutama yang saya kurangi, jadi glimepiride nya juga otomatis kalau saya minum yang 2 mg itu jadi gemetar akhirnya saya minum separuh aja gitu...”

(WM, NH, Pasien Diabetes Komplikasi, lansia, tidak patuh)

Rutinitas minum obat, tentu bukanlah suatu kegiatan yang akan berjalan setiap harinya. Seturut dengan dorongan psikologis, pasien dapat saja merasakan malas yang timbul karena jenuh

menggunakan hal tersebut setiap hari (Linmans *et al.*, 2015; Varming *et al.*, 2015). Rasa malas tersebut akan berlanjut, terlebih ketika pasien tidak merasakan perbedaan ketika menggunakan obat dengan saat mereka tidak menggunakan obat. Fenomena inilah yang memunculkan pernyataan bahwa pasien hanya ke fasilitas kesehatan jika mengalami sakit yang parah. Masalah tersebut hanya dapat diselesaikan dengan mendorong pasien untuk selalu menanamkan pola pikir preventif dalam mencegah perburukan (Zhou *et al.*, 2020). Kondisi stabil tersebut hanya didapatkan jika adanya interaksi yang intens antara tenaga kesehatan dengan pasiennya.

“...Pernah sih malasnya yah kalau malas aku gimana sih kita kan pengen sembuh mau malas juga kan suka ah nggak mau makan, kadang suka bosan gitu ya minum obat juga yah. Kadang mah suka bosan, nggak minum dulu ah gitu...”

(WM, L, Pasien Diabetes, dewasa, patuh)

“...saya teh pengennya nggak mau minum obat gitu, itu hanya perasaan saya aja itu mah kalau dokter mah waktu itu memang pernah ngasih satu karena nggak tinggi nah setelah itu kan tinggi terus jadi dikasihnya dua kali minumnya gitu loh. Jadi kalau saya mah yang minum satu atau dua kali karena memang saya malas minum obat gitu loh jadi saya ngatur-ngatur sendiri aja gitu loh...”

(WM, M, Pasien Diabetes, dewasa, tidak patuh)

Dari beragam fenomena yang terjadi terkait penggunaan obat-obat oleh pasien dalam mengatasi diabetes melitus tipe 2, dapat dilihat secara umum, bahwa faktor dominan yang paling berpengaruh dalam kepatuhan pasien adalah masalah perbandingan efikasi dan efek samping yang dirasakan oleh pasien. Pasien yang telah merasakan manfaat setelah menggunakan obat akan cenderung lebih patuh (Masica *et al.*, 2008). Mereka membutuhkan bukti nyata, dan hal ini tentunya akan turut berpengaruh pada tingkat kejenuhan dan rasa malas dalam menggunakan obat. Hal ini tentunya membutuhkan penanganan khusus oleh tenaga kesehatan terkait melalui konseling untuk menjaga motivasi pasien untuk patuh berobat.

Dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut untuk dapat melihat permasalahan secara lebih komprehensif. Hal tersebut dibutuhkan untuk melihat kendala yang dapat saja dialami oleh tenaga kesehatan untuk memberikan pelayanan terkait dengan kepatuhan pasien diabetes melitus tipe-2. Observasi terhadap beban kerja yang dimiliki oleh masing-masing tenaga kesehatan yang bersentuhan dengan pasien dalam melakukan pelayanan mungkin diperlukan,

sehingga akan dapat diketahui bagaimana tata cara memberikan pelayanan kesehatan optimal sesuai dengan kapasitas dari tenaga kesehatan yang ada, terutama apoteker untuk dapat turut berkontribusi dalam rangka meningkatkan kepatuhan berobat pasien diabetes melitus tipe-2 di fasilitas kesehatan primer.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa fenomena ketidakpatuhan yang terjadi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, diantaranya efek samping yang terjadi sebagai dampak penggunaan obat, rasa malas yang timbul akibat kejenuhan dalam menjalankan terapi, pandangan pribadi pasien tentang penggunaan obat antidiabetik itu sendiri, dan efikasi yang dirasakan pasien selama menjalankan terapi. Efek samping menjadi hal yang perlu menjadi perhatian karena dapat mempengaruhi kepatuhan secara signifikan. Pasien akan malas menggunakan obat ataupun jenuh akibat efek samping yang dirasakan. Sebanyak 60% pasien merasakan efek samping terhadap gastrointestinal, 16% pasien mengalami hipoglikemi, dan 50% pasien

DAFTAR PUSTAKA

Adams, A.J., Stolpe, S.F. 2016. Defining and Measuring Primary Medication Nonadherence: Development of a Quality Measure. *J. Manag. Care Spec. Pharm* (22): 516–523.

Akmal, M., Wadhwa, R. 2020. *Alpha Glucosidase Inhibitors*. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL).

American Diabetes Association. 2020. *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes*, in: *Standards of Medical Care in Diabetes - 2020*. American Diabetes Association, United States of America.

Aminde, L.N., Tindong, M., Ngwasiri, C.A., Aminde, J.A., Njim, T., Fondong, A.A., Takah, N.F. 2019. *Adherence to antidiabetic medication and factors associated with non-adherence among patients with type-2 diabetes mellitus in two regional hospitals in Cameroon*. *BMC Endocr. Disord*.

Apostolova, N., Iannantuoni, F., Gruevska, A., Muntane, J., Rocha, M., Victor, V.M. 2020. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol* (34).

Arif, N. 2020. Illness Belief dan Illness Representation pada Pasien Diabetes Mellitus: Study Phenomenology. *J. Med. Karya Ilm. Kesehat* (5).

Armalia, N., Herawati, T. 2020. Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) Pada Penderita Diabetes Mellitus : Tinjauan Literatur. *Real Nurs. J.* (3) 95–105.

Aronson, R. 2012. The Role of Comfort and Discomfort in Insulin Therapy. *Diabetes Technol. Ther* (14) 741–747.

Artasensi, A., Pedretti, A., Vistoli, G., Fumagalli, L. 2020. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules* (25).

Bennich, B.B., Munch, L., Overgaard, D., Konradsen, H., Knop, F.K., Røder, M., Vilsbøll, T., Egerod, I. 2020. Experience of

mengalami kenaikan berat badan. Manfaat yang dirasakan oleh pasien pasca penggunaan obat dapat memberikan motivasi dalam mengonsumsi obat yang sejalan dengan itu akan meningkatkan kepatuhan pada pasien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Tim Kohort, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang telah memperantarai penulis dengan informan penelitian. Penulis juga berterima kasih kepada staff kesehatan yang bertugas di wilayah Bogor Tengah yang telah terlibat aktif dalam memverifikasi data pasien untuk menjadi informan penelitian. Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para pasien yang telah bersedia menjadi informan aktif dan bersedia menyediakan waktunya. Penulis juga berterimakasih kepada Badan Pengembangan Sumber Daya Manusia Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang telah bersedia mendanai sehingga proses penelitian dapat berjalan lancar.

family function, family involvement, and self-management in adult patients with type 2 diabetes: A thematic analysis. *J. Adv. Nurs* (76) 621–631.

Butler, A.M., Georges, T., Anderson, B.J. 2020. *Family Influences*, in: *Delamater, A.M., Marrero, D.G. (Eds.), Behavioral Diabetes: Social Ecological Perspectives for Pediatric and Adult Populations*. Springer International Publishing. Cham.

Coll, A.P., Chen, M., Taskar, P., Rimmington, D., Patel, S., Tadross, J.A., Cimino, I., Yang, M., Welsh, P., Virtue, S., Goldspink, D.A., Miedzybrodzka, E.L., Konopka, A.R., Esponda, R.R., Huang, J.T.-J., Tung, Y.C.L., Rodriguez-Cuenca, S., Tomaz, R.A., Harding, H.P., Melvin, A., Yeo, G.S.H., Preiss, D., Vidal-Puig, A., Vallier, L., Nair, K.S., Wareham, N.J., Ron, D., Gribble, F.M., Reimann, F., Sattar, N., Savage, D.B., Allan, B.B., O'Rahilly, S. 2020. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature* (578): 444–448.

Dey, S., Choudhury, B., Sharanya, S. 2020. Diabetes and its Complication Prediction using Multi-Task Learning. *Int. J. Innov. Technol. Explor. Eng.* 9, 1426–1430. <https://doi.org/10.35940/ijitee.E2821.039520>

Goodman, L.S., Brunton, L.L., Chabner, B., Knollmann, B.C. 2011. *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill. New York.

Guénette, L., Lauzier, S., Guillaumie, L., Giguère, G., Grégoire, J.-P., Moisan, J. 2015. Patients beliefs about adherence to oral antidiabetic treatment: a qualitative study. *Patient Prefer. Adherence* 9: 413–420.

Hamilton, M.J., McEniery, J.A., Osborne, J.M., Coulthard, M.G. 2019. Implementation and strength of root cause analysis recommendations following serious adverse events involving paediatric patients in the Queensland public health system

between 2012 and 2014. *J. Paediatr. Child Health* (55):1070–1076.

Hanson, P., Pandit, M., Menon, V., Roberts, S., Barber, T.M. 2014. Painful fat necrosis resulting from insulin injections. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep* 2014.

Hu, Y., Chen, Y. 2020. Overview of Type 2 Diabetes Drugs on the Market. *J. Biosci. Med.* 8(8):1 - 14.

International Diabetes Federation. 2019. *IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019*. International Diabetes Federation.

Katzung. 2015. *Basic and clinical pharmacology (intl ed)*. Mcgraw-hill Education. Europe.

Li, M., Shen, Q., Lu, W., Chen, J., Yu, L., Liu, S., Nie, X., Shao, L., Liu, Y., Gao, S., Hu, R. 2020. Development and evaluation of controlled release of metformin hydrochloride for improving the oral bioavailability based on a novel enteric osmotic pump capsule. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* (60) 102054. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102054>

Linmans, J.J., Knottnerus, J.A., Spigt, M. 2015. How motivated are patients with type 2 diabetes to change their lifestyle? A survey among patients and healthcare professionals. *Prim. Care Diabetes* (9):439–445.

Makkulawu, A., Setiadi, A.P., Rahardjo, T.B.W., Setiawan, E. 2018. The Development of a Questionnaire on Factors Affecting Non Adherence Behavior among Indonesian Elderly Population. *Pharm. Sci. Res. PSR* (5):49–57–57.

Masi, G.N.M., Yulia, N., Masfuri, N. 2020. Motivasi Melakukan Self Monitoring Blood Glucose Dengan Diabetes Self Management Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *J. KEPERAWATAN* (8). DOI: <https://doi.org/10.35790/jkp.v8i1.36598>

Masica, A.L., Touchette, D.R., Dolor, R.J., Schumock, G.T., Kliethermes, M.A., Rodgers, P.T., Craft, J.L., Choi, Y.-K., Lux, L.J., Smith, S.R. 2008. *Evaluation of a Medication Therapy Management Program in Medicare Beneficiaries at High Risk of Adverse Drug Events: Study Methods*, in: *Henriksen, K., Battles, J.B., Keyes, M.A., Grady, M.L. (Eds.), Advances in Patient Safety: New Directions and Alternative Approaches (Vol. 4: Technology and Medication Safety), Advances in Patient Safety*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD).

Mertes, B., Gödde, S., Piorowski, M., Kramer, G., Müller, U.A., Kuniss, N. 2020. Successful Treatment with Bedtime Basal Insulin Added to Metformin without Weight Gain or Hypoglycaemia over Three Years. *J. Clin. Med* (9): 1153. doi: 10.3390/jcm9041153

Newman, P.M., Franke, M.F., Arrieta, J., Carrasco, H., Elliott, P., Flores, H., Friedman, A., Graham, S., Martinez, L., Palazuelos, L., Savage, K., Tymeson, H., Palazuelos, D. 2018. Community health workers improve disease control and medication adherence among patients with diabetes and/or hypertension in Chiapas, Mexico: an observational stepped-wedge study. *BMJ Glob. Health* (3) e000566. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000566.

Padhi, S., Nayak, A.K., Behera, A. 2020. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed.*

Pharmacother (131) 110708. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110708

Provilus, A., Abdallah, M., McFarlane, S.I. 2011. Weight gain associated with antidiabetic medications. *Therapy* 8(2): 113 - 120.

Rajkanna, J., Martin, D., Whittle, L., Oyibo, S. 2013. Hypoglycaemia in hospital: a re-audit and root cause analysis using a hypoglycaemic events reporting system: Hypoglycaemia in hospital. *Pract. Diabetes* (3): 336–338.

Salama, H.M., Saudi, R.A. 2020. Effect of patients beliefs about medications on adherence to drugs in diabetic patients attending family medicine outpatient clinic in Ismailia, Egypt. *J. Diabetes Metab. Disord.* 19(2):951 - 958.

Scheen, A.J. 2016. Will delayed release metformin provide better management of diabetes type 2? *Expert Opin. Pharmacother* (17): 627–630.

Setyoadi, S., Ahsan, A., Abidin, A.Y. 2013. Hubungan Peran Kader Kesehatan Dengan Tingkat Kualitas Hidup Lanjut Usia. *J. Ilmu Keperawatan J. Nurs. Sci* (1): 183–192.

Shaha KC., Sultana S., Saha SK., Shahidullah SM., Jyoti BK. 2019. Patient Characteristics Associated With Medication Adherence to Anti-Diabetic Drugs. *Mymensingh Med. J. MMJ* (28): 423–428.

Sheikhrabori, A., Dehghan, M., Ghaedi, F., Khademi, G.R. 2017. Complementary and Alternative Medicine Usage and Its Determinant Factors Among Diabetic Patients: An Iranian Case. *J. Evid.-Based Complement. Altern. Med* (22): 449–454.

Soelistijo, S.A., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K.W., Kusnadi, Y., Budiman, Ikhsan, R., Sasiarini, L., Sanusi, H. 2019. *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa*. PB PERKENEI. Jakarta. Indonesia.

Varming, A.R., Hansen, U.M., Andrésdóttir, G., Husted, G.R., Willaing, I. 2015. Empowerment, motivation, and medical adherence (EMMA): the feasibility of a program for patient-centered consultations to support medication adherence and blood glucose control in adults with type 2 diabetes. *Patient Prefer. Adherence* (9):1243–1253.

Vluggen, S., Hoving, C., Schaper, N.C., de Vries, H. 2018. Exploring beliefs on diabetes treatment adherence among Dutch type 2 diabetes patients and healthcare providers. *Patient Educ. Couns.* (101):92–98.

Yadav, D.K., Karki, S., Mishra, A., Yadav, S., Ghimire, A. 2020. Drug Adherence and Self-management Practices among Diabetic Population in Letang. *Nepal. Int. J. Ther. Appl* (37) 7: 3-9.

Yuxin, H., Cuiping, J., Wen, T., Jieyuzhen, Q., Xiaoming, T., Qin, G., Haidong, W., Jiao, S., Zhijun, B. 2020. Comparison of gastrointestinal adverse events with different doses of metformin in the treatment of elderly people with type 2 diabetes. *J. Clin. Pharm. Ther* (45): 470–476.

Zhou, X., Siegel, K.R., Ng, B.P., Jawanda, S., Proia, K.K., Zhang, X., Albright, A.L., Zhang, P. 2020. Cost-effectiveness of Diabetes Prevention Interventions Targeting High-risk Individuals and Whole Populations: A Systematic Review. *Diabetes Care* (43):1593–1616.