

**HUBUNGAN HIPERTENSI DAN DIABETES MELLITUS TERHADAP
TERJADINYA GAGAL GINJAL KRONIK**

Study Penelitian Analitik Observasional Di Rumah Sakit Roemani

Muhammadiyah Semarang

Periode 1 Januari 2008 - 31 Desember 2008

Karya Tulis Ilmiah

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Shofiyana

01.206.5293

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2010

KARYA TULIS ILMIAH
HUBUNGAN HIPERTENSI DAN DIABETES MELLITUS TERHADAP
TERJADINYA GAGAL GINJAL KRONIK

Study Penelitian Analitik Observasional Di Rumah Sakit Roemani
Muhammadiyah Semarang

periode 1 Januari 2008 – 31 Desember 2008

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

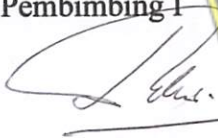
Shofiyana

01.206.5293

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 25 Februari 2010
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

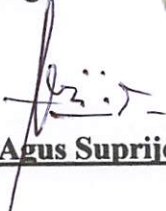


Prof. Dr. H. Djoehari, M.M

Anggota Tim Penguji

dr. HM. Sangi Abduh, Sp.PD

Pembimbing II



dr. HM. Agus Suprijono, Mkes

dr. H. Mutarom, M.Kes

Semarang, Februari 2010

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,

Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, Sp. And

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah rabbil 'alamin, segala puji bagi Allah SWT atas berkah, rahmat serta nikmat-Nya yang tak ternilai berupa kesehatan, kesempatan, kesabaran dan kemudahan sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan Judul "Hubungan Hipertensi dan Diabetes Mellitus terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik". Sholawat serta salam tak lupa penulis haturkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW, beserta keluarga dan sahabat – sahabatnya, serta semua para pengikutnya.

Penulis menyadari banyak keterbatasan yang penulis miliki dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini. Namun akhirnya dapat terselesaikan berkat izin Allah SWT, bimbingan, motivasi, bantuan serta doa dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis . mengucapkan terima kasih sebesar – besarnya kepada :

1. DR. Dr. H. Taufiq R. Nasihun, M. Kes, Sp. And, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Prof. Dr. H. Djoehari, M.M dan Dr. HM. Agus Suprijono, Mkes, selaku dosen pembimbing pertama dan pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dengan penuh pengertian dan kesabaran kepada penulis.

3. Dr. HM.Saugi Abduh, Sp.PD dan Dr. H. Muhtarom, M. Kes, selaku Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Direktur Utama, Kepala Bagian Tata Usaha dan Kepala Bagian Catatan Medik beserta seluruh Staff Catatan Medik Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang.
5. Orang tua tersayang bapak Sujono dan ibu Mahmudah, adekku fian dan nanda serta keluarga besar di Demak, terimakasih atas kasih sayang yang berlimpah serta doa yang tiada terputus dalam mengiringi langkah penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari sempurna, karena itu saran dan kritik yang bersifat membangun dari berbagai pihak sangat penulis harapkan.

Akhir kata penulis berharap semoga Karya Tulis ini bisa bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, Febuari 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
INTISARI	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan umum	4
1.3.2. Tujuan khusus	4
1.4. Manfaat penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
1. Gagal Ginjal Kronik	6
1.1. Definisi	6
1.2. Etiologi	6
1.3. Patofisiologi	7

1.4. Gejala dan Gambaran Klinik	8
1.5. Kriteria Diagnosis	9
2. Hipertensi	11
2.1 Definisi	11
2.2 Epidemiologi	11
2.3. Etiologi	11
2.4. Klasifikasi	13
2.5. Kriteria Diagnosis	13
2.6. Hubungan Hipertensi dan Gagal Ginjal Kronik	14
3. Diabetes Mellitus	15
3.1. Definisi	15
3.2. Klasifikasi	16
3.3. Patogenesis	17
3.4. Gejala Klinik	20
3.5. Kriteria Diagnosis	21
3.6. Hipertensi pada pasien Diabetes Mellitus	23
3.6. Hubungan Diabetes Mellitus dan Gagal Ginjal Kronik	24
4. Kerangka teori	26
5. Kerangka konsep	27
6. Hipotesis	27
BAB III METODE PENELITIAN	28
1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	28

2. Variable dan Definisi Operasional	28
3. Populasi dan Sampel Penelitian	29
4. Instrumen Penelitian	31
6. Tempat dan Waktu Penelitian	32
7. Analisis Hasil	33

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Penelitian	34
2. Pembahasan	38

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

1. Simpulan	43
2. Saran	44

DAFTAR PUSTAKA	45
----------------------	----

LAMPIRAN	48
----------------	----



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.1. Klasifikasi penyakit Ginjal Kronik Berdasarkan Derajat Penyakit	10
Tabel 2.1. Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa	13
Tabel 3.1. Kriteria diagnosis Diabetes Meliitus	22
Tabel 4.1 Gambaran Distribusi hipertensi.....	30
Tabel 4.2. Gambaran Distribusi Diabetes Mellitus	31
Tabel 4.3. Gambaran Distribusi Hipertensi terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik	31
Tabel 4.4. Gambaran Distribusi Diabetes Mellitus terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik	32
Tabel 4.5. Gambaran Distribusi Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik.....	32
Tabel 4.6. RP, P* dan IK untuk hipertensi , Diabetes mellitus dan Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama	33

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Daftar Hasil Penelitian	47
Lampiran 2. Hasil Uji Cross Tab dan Chi Square Hipertensi	
* Gagal Ginjal Kronik	50
Lampiran 3. Hasil Uji Cross Tab dan Chi Square Diabetes Meliitus	
* Gagal Ginjal Kronik	51
Lampiran 4. Hasil Uji Cross Tab dan Chi Square Keduanya (Hipertensi dan Diabetes Meliitus secara bersama-sama)	
* Gagal Ginjal Kronik	51
Lampiran 5. Hasil Rasio Prevalensi dan Interval kepercayaan	52
Lampiran 6. Hasil Uji Regresi Logistik Metode Backward Stepwise	53



INTISARI

Gagal Ginjal Kronik merupakan suatu keadaan klinis kerusakan ginjal yang progresif dan irreversibel dari berbagai penyebab. Di Indonesia penyebab gagal ginjal kronik yang paling banyak adalah diabetes mellitus dan hipertensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Hubungan Hipertensi dan Diabetes Mellitus terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang Periode 1 Januari 2008 – 31 Desember 2008.

Penelitian analitik observasional dengan rancangan riset *cross sectional* ini menggunakan 122 sampel. Data diperoleh dari rekam medik di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang. Sampel dipilih sesuai kriteria inklusi yaitu semua pasien yang dilakukan pemeriksaan tekanan darah, gula darah dan creatinin serum serta kriteria eksklusi Pasien dengan Gangguan metabolik lain (gout), Obstruksi traktus urinarius (batu ginjal), Peradangan ginjal (glomerulonefritis). Kemudian untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antar variabel digunakan uji *Chi Square* yang dilanjutkan dengan menghitung RP dan IK, sedangkan untuk melihat prediktor yang paling berpengaruh data dianalisis dengan *Regresi logistik*

Hasil penelitian penderita Hipertensi dan Diabetes Mellitus lebih banyak terkena Gagal Ginjal Kronik dari pada penderita yang tidak terkena Hipertensi dan Diabetes Mellitus. Hasil rasio prevalensi untuk Hipertensi didapatkan RP : 2,215, dengan IK : 1,035 – 4,738, untuk Diabetes Mellitus didapatkan RP : 2,065 dengan IK : 1,138 – 3,748, dan untuk Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi secara bersama-sama pada satu penderita didapatkan RP : 2,430 dengan IK : 1,508 – 3,915. *Regresi logistic* didapatkan nilai p Hipertensi dan Diabetes Mellitus masing-masing 0,001 dan 0,000.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan Hipertensi dan Diabetes Mellitus terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik.

Kata kunci : Hipertensi, Diabetes Mellitus, Gagal Ginjal Kronik

BAB I

PENDAHULUAN

1. LATAR BELAKANG

Gagal ginjal kronik merupakan suatu keadaan klinis kerusakan ginjal yang progresif dan irreversibel dari berbagai penyebab . Penyebab gagal ginjal kronik antara lain diabetes mellitus, hipertensi, glomerulonefritis, penyakit ginjal polikistik, serta penyakit ginjal obstruktif (Wilson, 2006). Di Indonesia hipertensi masih menjadi penyebab utama terjadinya penyakit gagal ginjal kronik setelah diabetes mellitus. Hipertensi yang lama dapat menyebabkan kerusakan organ antara lain jantung dan ginjal (Lubis 2006). Sedangkan pada diabetes mellitus, hiperglikemia kronik berhubungan erat dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, salah satunya adalah ginjal. Bukti epidemiologi menunjukkan pada suatu keyakinan bahwa tanpa prevensi dan terapi efektif, diabetes mellitus secara global meningkat (Gustaviani, 2006). Semakin meningkatnya insiden hipertensi dan diabetes mellitus meningkat pula insidensi gagal ginjal kronik. Hipertensi dan diabetes mellitus secara bersama-sama menyumbangkan separuh lebih dari seluruh insiden gagal ginjal kronik di Indonesia (Guyton, 2005).

Hipertensi merupakan masalah kesehatan yang penting dalam masyarakat. Dalam dua dekade terakhir terjadi peningkatan presentase pasien hipertensi yang mendapat pengobatan dari 36% menjadi 73% dan presentasi

pasien dengan tekanan darah terkontrol dari 16% menjadi 55% (Lubis, 2006). Sedangkan diabetes mellitus saat ini dapat dikatakan dijumpai diseluruh dunia. Penelitian epidemiologi di Indonesia tahun 1995, kekerapan diabetes mellitus berkisar 1,4% sampai 1,6% di berbagai daerah. Penelitian terakhir antara tahun 2001 sampai 2005 di daerah Depok didapatkan prevalensi diabetes mellitus sebesar 14,7%. Demikian juga di Makasar tahun 2005 mencapai 12,5% (Suyono,2006). Semakin meningkatnya insiden hipertensi dan diabetes mellitus meningkat pula insidensi gagal ginjal kronik. Di Indonesia insidens gagal ginjal kronik diperkirakan sekitar 40-60 kasus perjuta penduduk per tahun. Sedangkan di Amerika Serikat, data tahun 1995-1999 menyatakan insiden penyakit gagal ginjal kronik diperkirakan 100 kasus perjuta penduduk per tahun, dan angka ini meningkat sekitar 8% setiap tahunnya. Di Malaysia dengan populasi 18 juta, diperkirakan terdapat 1800 kasus gagal ginjal baru per tahunnya (Suwitra, 2006).

Pada tahun-tahun terakhir, secara bersama-sama diabetes dan hipertensi telah diketahui sebagai penyebab utama gagal ginjal kronik sebanyak 70 % (Guyton, 2005). Pada hipertensi peningkatan sistem rennin angiotensin aldosteron menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah juga memacu hipertrofi dan proliferasi otot polos (O'ccolan, 2006). Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan pada arteriol di seluruh tubuh ditandai dengan fibrosis dan sklerosis dinding pembuluh darah (Wilson, 2006). Hal itu juga terjadi pada pembuluh darah ginjal yang secara terus menerus dapat mengakibatkan iskemik pada glomerulus (Isselbacher, 2000).

Sedangkan pada diabetes mellitus, peningkatan glukosa yang menahun akan menimbulkan kerusakan pada ginjal. Hal ini disebabkan oleh faktor infeksi berulang yang sering timbul pada penderita diabetes mellitus dan adanya mikroangiopati diabetic pada ginjal (Harrison, 2000).

Menurut Suwitra 2006, penyebab pertama penyakit ginjal tahap akhir di Indonesia, dengan rincian sebagai berikut: Glomerulonefritis 46,39%, Diabetes Mellitus 18,65%, Obstruksi dan Infeksi 12,85%, Hipertensi 8,46% dan sebab lain 13,65%. Menurut Sukandar 2006, etiologi gagal ginjal yang mengalami terapi hemodialisis dengan rincian sebagai berikut: Glomerulonefritis 39,64%, Nefropati diabetika 17,54%, Hipertensi 15,72%, Nefrolithiasis 13,44%, Ginjal polikistik 2,51% , Nefropati lupus 0,23% dan sebab yang tidak diketahui 10,39% (Wilson, 2006). Ada penelitian yang dilakukan Eva supartini 2005 pada salah satu rumah sakit di Tegal ditemukan dari penderita hipertensi sebanyak 198 orang ditemukan penderita gagal ginjal kronik sebanyak 99 orang. Dengan metode analisa perhitungan ratio prevalensi di temukan angka sebesar 3,03. Menurut United States Renal Data System 1991, hipertensi merupakan 29,9% penyebab gagal ginjal yang memerlukan terapi dialysis atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2006). Pada tahun 2003 di Rumah Sakit Muhammadiyah Semarang dari 200 total populasi didapatkan penderita Diabetes mellitus mencapai 110 orang, dan penderita gagal ginjal kronik sebesar 70 orang (35%) (Dewi, 2003).

Berdasarkan latar belakang diatas maka diadakan penelitian mengenai hubungan Hipertensi dan Diabetes Mellitus terhadap terjadinya gagal ginjal

kronik di RS. Roemani Muhammadiyah Semarang periode 1 Januari – 31 Desember 2008

2. PERUMUSAN MASALAH

Bagaimana hubungan Hipertensi dan Diabetes Mellitus terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik di RS. Roemani Muhammadiyah Semarang?

3. TUJUAN PENELITIAN

3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan Hipertensi dan Diabetes Mellitus terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik di RS. Roemani Muhammadiyah Semarang

3.2. Tujuan Khusus

3.2.1. Mengetahui distribusi gagal ginjal kronik pada penderita Hipertensi di RS. Roemani Muhammadiyah Semarang Periode 1 Januari 31 Desember 2008

3.2.2. Mengetahui distribusi gagal ginjal kronik pada penderita Diabetes Mellitus di RS. Roemani Muhammadiyah Semarang Periode 1 Januari 31 Desember 2008

3.2.3. Mengetahui faktor yang paling dominan dari kedua faktor tersebut terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik di RS. Roemani Muhammadiyah Semarang

4. MANFAAT

4.1. Manfaat teoritis

4.1.1. Memberi informasi ilmiah hubungan Hipertensi dan Diabetes Mellitus terhadap terjadinya Gagal Ginjal kronik untuk menambah pengetahuan dan memperkaya wawasan keilmuan.

4.2. Manfaat praktis

4.2.1. Diharapkan dapat meningkatkan pelayanan kesehatan dalam mencegah komplikasi Gagal Ginjal Kronik



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. Gagal Ginjal Kronik

1.1. Definisi

Gagal ginjal kronis adalah suatu proses patologis dengan etiologi yang beragam, yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal stadium akhir (Suwitra, 2006). Gagal ginjal kronis adalah penurunan fungsi ginjal yang bersifat persisten dan ireversibel (Mansjoer, 2005).

Sedangkan menurut Sidabutar dkk (2004) Gagal Ginjal Kronik adalah suatu sindrom klinis yang disebabkan penurunan fungsi ginjal yang bersifat menahun, berlangsung progresif, dan cukup lanjut. Hal ini terjadi apabila laju filtrasi glomerular (LFG) kurang dari 50 ml/menit.

1.2. Etiologi

Gagal ginjal kronis merupakan keadaan klinis kerusakan ginjal yang progresif dan ireversibel yang berasal dari berbagai penyebab. Angka perkembangan penyakit ginjal kronis ini sangat bervariasi.

Menurut Wilson (2006) penyebab gagal ginjal kronik adalah:

- 1.2.1. Penyakit infeksi tubulointerstitial: Pielonefritis akut dan Refluks nefropati
- 1.2.2. Penyakit peradangan: glomerulonefritis

- 1.2.3. Penyakit vaskuler hipertensif: nefrosklerosis benigna, nefroslerosis maligna, stenosis arteria renalis
- 1.2.4. Gangguan jaringan ikat: lupus erimatosus sistemik, poliartritis nodosa,
- 1.2.5. Gangguan kongenital dan herediter: penyakit ginjal polikistik, asidosis tubulus ginjal
- 1.2.6. Penyakit metabolik: Diabetes Mellitus, gout, hiperparatiroidisme, amiloidosis
- 1.2.7. Nefropati toksik: penyalahgunaan analgesic
- 1.2.8. Nefropati obstruktif: pembesaran prostate, batu ginjal, dan lain-lain

Walaupun begitu banyak penyakit yang dapat menimbulkan Gagal Ginjal kronis, namun hasil akhirnya sama yaitu penurunan jumlah nefron fungsionalnya (Guyton,2005).

1.3. Patofisiologi

Patofisiologi gagal ginjal kronik awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran

darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi sclerosis dan progresifitas tersebut. Aktivasi jangka panjang aksis renin-angiotensin-aldosteron, sebagian diperantarai oleh *growth factors* seperti *transforming growth factor (TGF- β)*. Hal lain yang dianggap berperan terjadinya progresifitas penyakit ginjal kronik adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemik, dislipidemia (Suwitra, 2006)

1.4. Gejala dan Gambaran klinis

Gagal ginjal kronis sesuai definisinya, berkembang secara lambat dan biasanya datang dengan letargi, malaise, anoreksia, dan mual. Pruritus menyeluruh sering ditemukan. Impotensi, menstruasi yang tidak teratur, dan hilangnya fertilitas adalah keluhan yang umumnya pada pasien dengan usia lebih muda (Rubenstein, 2007)

Gejala dan tanda Gagal Ginjal Kronik yaitu:

- 1.4.1. Elektrolit: Hipernatremi dan hiponatremi, hiperkalemi dan hipokalemi, asidosis metabolik
- 1.4.2. Metabolik dan endokrin: hipotermi, malnutrisi kalori-protein

- 1.4.3. Kalsium dan Rangka: hiperfosfatemia, dan hipokalsemi, hiperparatiroidisme sekunder.
- 1.4.4. Gastrointestinal: anoreksia, mual, muntah, fetor uremik, ulkus peptikum, gastroenteritis, perdarahan gastrointestinal, cegukan.
- 1.4.5. Kardiovaskuler: hipertensi, nyeri dada, sesak napas, gangguan irama jantung, edema.
- 1.4.6. Kulit: pucat, pruritus, hiperpigmentasi, ekimosis, urea frost
- 1.4.7. Otot dan syaraf: nyeri kepala, kelelahan, kram otot, iritabilitas otot, letargi, paralysis, *rest leg syndrome*, *burning feet syndrome*
- 1.4.8. Pernafasan: pernafasan kussmaul, dispneu, edema paru, pneumonitis.
- 1.4.9. Kemih: poliuri, berlanjut menjadi oliguri, kemudian anuria; nokturia.
- 1.4.10. Reproduksi: infertilitas, disfungsi seksual, dan amenore, hilangnya libido.
- 1.4.11. Hematologi: anemia, kecenderungan perdarahan, leukopeni dan peningkatan terhadap infeksi, splenomegali, trombositopeni.

(Harrison, 2000)

1.5. Kriteria Diagnosis

Menurut Suwitra (2006)

- 1.5.1. Terjadi kerusakan ginjal lebih dari 3 bulan, berupa kelainan structural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju

filtrasi glomerulus (LFG), dengan manifestasi: kelainan patologis, terdapat tanda kelainan ginjal, termasuk dalam kelainan komposisi darah atau urin, atau kelainan dalam pencitraan.

1.5.2. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) kurang dari 60 ml/menit/1,73m² selama 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

Pada keadaan tidak terdapat kerusakan ginjal lebih dari 3 bulan, dan LFG sama atau lebih dari 60 ml/menit/1,73m², tidak termasuk kriteria penyakit ginjal kronik.

Tabel 2-1 Klasifikasi penyakit Ginjal Kronik Berdasarkan Derajat Penyakit

Derajat	Penjelasan	LFG(ml/mn/1.73m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau ↑	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ ringan	60-89
3	Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ sedang	30-59
4	Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ berat	15-29
5	Gagal ginjal terminal	< 15 atau dialisis

(Probosujadi, 2006).

Selain hal diatas, gambaran laboratorium yang sangat menunjang diagnosa penyakit gagal ginjal kronik antara lain kenaikan kadar ureum dan kreatinin plasma (ureum > 40 mg/dl, kreatinin laki-laki >1,3 mg/dl, kreatinin perempuan >1,2 mg/dl), kenaikan biokimia darah (kenaikan kadar hemoglobin, kenaikan kadar asam urat, hiper/hipokalemia, hipophospatemia,

hiperkalsemia, asidosis metabolic), dan kenaikan urinalisis (proteinuria, hematuria, leukosituria) (Probosujadi, 2006).

2. Hipertensi

2.1. Definisi

Hipertensi adalah tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Mansjoer, 2005).

Hipertensi adalah penyakit multifaktorial yang timbul terutama karena interaksi faktor-faktor resiko tertentu. Faktor-faktor resiko tersebut seperti diet dan asupan garam, stress, ras, obesitas, merokok, dan genetik (Yogiantoro, 2006).

2.2. Epidemiologi

Data epidemologis menunjukkan bahwa dengan makin meningkatnya usia lanjut, maka jumlah pasien dengan hipertensi kemungkinan besar akan bertambah. Dimana baik hipertensi sistolik maupun kombinasi hipertensi sistolik dan diastolic sering timbul pada lebih dari separuh orang yang berusia lebih dari 65 tahun (Yogiantoro, 2006).

2.3. Etiologi

Berdasarkan penyebab hipertensi dibagi menjadi 2 golongan yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder (Lubis, 2006).

2.3.1. Hipertensi primer

Hipertensi primer adalah hipertensi yang tidak diketahui

penyebabnya.

2.3.2. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang penyebabnya sudah diketahui, antara lain :

2.3.2.1. Hipertensi pada penyakit ginjal

Hipertensi yang disebabkan oleh penyakit ginjal, contohnya hipertensi pada penyakit glomerulus akut, hipertensi pada penyakit vascular, hipertensi pada penyakit gagal ginjal kronik

2.3.2.2. Hipertensi renovaskular

Hipertensi renovaskular paling sering disebabkan oleh atherosclerosis dan dysplasia fibromuskular pada arteri renalis. Hal ini menyebabkan menurunnya rangsang baroreseptor di ginjal, akibatnya ginjal akan mengaktifkan system rennin angiotensin aldosteron

2.3.2.3. Pheocromositoma

Pheocromositoma adalah suatu keadaan dimana terdapat tumor pada medulla adrenal sehingga menyebabkan meningkatnya kadar katekolamin, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah dan peningkatan tekanan darah.

2.3.2.4. *Conn's syndrome*

Conn's syndrome adalah suatu keadaan dimana terdapat tumor pada korteks adrenal bagian zona glomerulosa yang menghasilkan aldosteron. Akibatnya akan meningkatkan retensi natrium dan air.

2.3.2.5. Hipertensi pada kehamilan

(Kapojos, 2004)

2.4. Klasifikasi

Menurut *The Sevent Report of the Join National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)* klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa terbagi menjadi :

Klasifikasi tekanan darah	TDS (mmHg)	TDD (mmHG)
Normal	<120	< 80
Prahipertensi	120-139	80-89
Hipertensi derajat 1	140-159	90-99
Hipertensi derjat 2	≥ 160	≥ 100

(Yogiantoro, 2006)

2.5. Kriteria Diagnosis

Diagnosis hipertensi diperoleh dengan cara anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (Lubis, 2006).

Anamnesis yang dilakukan meliputi tingkat hipertensi dan lama menderitanya, riwayat dan gejala penyakit yang berkaitan dan penyakit keluarga. Dalam pemeriksaan fisik dilakukan pengukuran tekanan darah pada posisi duduk di kursi setelah pasien istirahat selama 2 menit. Pengukuran dilakukan dua kali, dengan sela antara 1 sampai 5 menit.

Setelah itu di evaluasi berdasarkan kriteria hipertensi. Selain itu pemeriksaan penunjang meliputi : test darah rutin, glukosa darah, kolesterol total serum, kreatinin serum, kalium serum, serta elektrokardiogram (Yogiantoro, 2006).

2.6. Hubungan Hipertensi dan Gagal Ginjal Kronik

Hipertensi mungkin merupakan penyakit primer dan menyebabkan kerusakan pada ginjal, sebaliknya penyakit ginjal kronik dapat menyebabkan hipertensi (Wilson, 2006). Derajat gangguan fungsi ginjal dan jenis kelainan histologik yang terjadi, tergantung dari besarnya peningkatan tekanan darah (Sidabuntar, 2004). Pada gagal ginjal kronik, hipertensi oleh karena factor-faktor seperti berikut: retensi natrium, peningkatan system Renin Angiotensin Aldosteron akibat iskemik relative karena kerusakan regional, aktifitas simpatis, dan hiperparatiroid sekunder. Rennin dihasilkan oleh sel-sel junkstaglomerulus di ginjal dan akan merubah angiotensinogen menjadi angiotensin I, kemudian oleh pengaruh *angiotensin converting enzim (ACE)* diubah menjadi angiotensin II (Tessy, 2006). Hal tersebut juga dapat mengakibatkan vasokonstriksi dan juga memacu hipertrofi dan proliferasi otot polos vascular (O'collagan, 2006).

Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan struktur pada arteriol di seluruh tubuh, ditandai dengan fibrosis dan sklerosis dinding pembuluh darah (Wilson, 2006).

Nefrosklerosis arterioler tampak pada pasien yang hipertensi untuk periode waktu yang panjang. Meskipun arteri yang besar dapat menunjukkan adanya perubahan aterosklerosis, patologi yang khas dalam arteriola efferent, yang mempunyai dinding menebal yang disebabkan oleh deposisi bahan eusinofilik homogen. Bahan ini tersusun dari protein plasma dan lemak yang disimpan dalam dinding arterioler akibat cedera endotel, sehingga tekanan hidrolis intraluminar meningkat (Isselbacher, 2000). Akibatnya penyempitan lumen vascular, dengan konsekuensi terjadi cedera iskemik pada glomerulus dan tubulus ginjal (Isselbacher, 2000).

Hilangnya glomeruli dan seluruh fungsi nefron dicerminkan oleh penurunan progresif baik pada aliran darah ginjal maupun laju filtrasi glomerulus (Guyton, 2005). Urinalisis biasanya normal, kadang-kadang ada proteinuria. Gangguan GFR ditandai dengan terlihat dari peninggian ureum kreatinin (Sidabutar, 2004).

3. Diabetes Mellitus

3.1. Definisi

Diabetes mellitus termasuk penyakit metabolik yang disebabkan karena gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin atau keduanya. Penyakit metabolik ini berlangsung progresif dan manifestasi gangguan glukosa dan lipid, disertai dengan komplikasi kronik penyempitan pembuluh darah, akibatnya

terjadi kemunduran fungsi organ–organ tubuh yaitu kerusakan mata, otak, jantung ginjal dan pembusukan kaki (Darmono, 2007).

3.2. Klasifikasi

Menurut PERKENI, 2006 Diabetes Mellitus diklasifikasikan menjadi:

3.2.1. DM tipe 1 atau *Insulin Dependen DM (IDDM)*

Destruksi sel beta umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut bisa autoimun dan idiopatik

3.2.2. DM tipe 2 atau *Non Insulin Dependen DM (NIDDM)*

Bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai predominan gangguan sekresi insulin disertai resistensi insulin

3.2.3. DM tipe lain

Defek genetik fungsi sel beta, defek genetik fungsi insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang, sindrom genetik lain yang berkaitan dengan Diabetes Mellitus

3.2.4. *Malnutrition Related DM (MRDM)*

3.2.4.1. *Fibrocalculos Pancreatic Diabetes (FCPD)*

3.2.4.2. *Protein Defician Pancreatic Diabetes (PDPD)*

MRDM biasanya terdapat di Negara- Negara berkembang dan kaitannya dengan defisiensi nutrisi.

3.2.5. *Impaired Glukose Tolerance (IGT)*

Menunjukkan adanya hiperglikemia pada Test Toleransi Glukosa Oral tetapi ada di daerah perbatasan, yaitu di atas nilai normal dibawah nilai diagnosis untuk DM.

3.2.6. Gestasional Diabetes Mellitus (GDM)

Terjadi hiperglikemia hanya pada waktu kehamilan.
(Djoehari, 1997)

3.3. Patogenesis

Badan memerlukan bahan untuk membentuk sel baru dan mengganti sel rusak. Disamping itu juga memerlukan energi. Hal itu berasal dari makanan yang kita makan sehari-hari, yang berasal dari karbohidrat, protein dan lemak. Energi dalam sel diperlukan adanya glukosa, bila glukosa terganggu masuk kedalam sel atau produksi insulin yang mengatur metabolisme karbohidrat berkurang atau tidak ada maka secara primer metabolisme karbohidrat terganggu dan kemudian mengganggu metabolisme lemak dan protein. Banyak glukosa dalam darah tidak bisa masuk dalam sel sehingga terjadi hiperglikemia dan glukosuria. Akibat hiperglikemia timbul keluhan poliuria, polidipsi, berat badan menurun, kelemahan organ tubuh (Gustaviani, 2006).

Insulin di keluarkan oleh sel beta yang sangat berperan dalam mengatur kadar glukosa darah agar tidak melebihi ambang batas maksimal. Bila insulin yang diproduksi pankreas terganggu

secara absolut maupun relatif maka terjadi hiperglikemia yang kronis yang dimunculkan keluhan dan gejala-gejala DM. Sering keluhan tidak dilaporkan sampai timbul komplikasi kronis sebagai gejalanya antara lain makrovaskular dan mikrovaskular, bahkan sering menimbulkan komplikasi akut yang sering menimbulkan kematian (Djoehari, 1997).

Dalam keadaan normal, kira-kira 50% glukosa yang dimakan mengalami metabolisme sempurna menjadi CO₂ dan air, 5% diubah menjadi glikogen dan kira-kira 30-40 % diubah menjadi lemak. Pada diabetes melitus semua proses tersebut terganggu, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga energi terutama diperoleh dari metabolisme protein dan lemak (Graner, 2003).

3.3.1. Diabetes Melitus Tergantung Insulin (DMTI)

Tipe I merupakan bentuk diabetes mellitus yang berat dan disertai ketosis pada kasus-kasus yang tidak ditangani. Tipe ini paling sering dijumpai pada usia muda tetapi dapat pula menyerang orang dewasa non obese (Gustaviani, 2006).

Patofisiologi DM tipe 1 kelainan terletak pada sel beta pancreas tidak mampu sintesis dan sekresi insulin dalam kualitas dan kuantitas yang cukup, bahkan kadang-kadang tidak ada sekresi insulin sama sekali. Jadi, terdapat kekurangan insulin secara absolut. Pada DM tipe 1 biasanya reseptor insulin di jaringan

perifer kualitas dan kuantitasnya cukup atau normal. Pada diabetes tergantung insulin muncul, sebagian besar sel beta pankreas sudah rusak. Proses perusakan ini muncul hampir pasti karena autoimun.

3.3.2. Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin (DMTTI)

Kasus Diabetes Mellitus yang banyak dijumpai adalah Diabetes Mellitus tipe 2, yang umumnya mempunyai latar belakang kelainan yang diawali dengan terjadinya resistensi insulin. Awalnya resistensi insulin ini belum menyebabkan diabetes secara klinis. Pada saat tersebut sel beta pancreas masih bisa mengkompensasi keadaan ini dan terjadi hiperinsulinemia dan glukosa darah masih normal atau baru sedikit meningkat. Kemudian setelah terjadi ketidakanggapan sel beta pancreas, baru akan terjadi diabetes mellitus secara klinis. Yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah yang memenuhi kriteria diagnosis diabetes mellitus (Suyono, 2006).

Patogenesis terjadinya disfungsi sel beta pada DM tipe 2 pada dasarnya adalah peningkatan resistensi insulin pada jaringan. Banyak proses yang dapat menimbulkan resistensi insulin, diantaranya faktor genetik, berbagai faktor lingkungan seperti kegemukan, inaktivitas fisik, masukan makanan yang berlebihan, beberapa macam obat dan proses menua (Hadisaputro, 2007).

Baik DM tipe 1 maupun DM tipe 2 kadar glukosa darah jelas meningkat dan bila kadar itu melewati batas ambang ginjal,

maka glukosa itu akan keluar melalui urin, maka akan menjadi glukosuria (Suyono, 2006).

3.4. Gejala klinik

Gejala dan tanda penyakit Diabetes Mellitus dapat digolongkan menjadi gejala akut dan gejala kronis. Gejala akut awalnya timbul polifagi, polidipsi, poliuri. Pada fase ini penderita menunjukkan berat badan yang terus bertambah karena pada saat ini jumlah insulin masih mencukupi. Bila ini tidak cepat diobati lama-kelamaan mulai timbul gejala yang disebabkan kurangnya insulin yaitu polidipsi dan poliuri sedangkan polifagi sudah mulai berkurang. Berat badan turun dengan cepat (5-10kg dalam 2-4 minggu). Kadang disertai dengan mual jika kadar glukosa darah melebihi 500 mg/dl. Jika kadar glukosa darah melebihi 600 mg/dl dapat mengakibatkan *koma diabetik* (Tjokprawiro, 2001)

Volume urin meningkat akibat diuresis osmotik dan kehilangan air yang disebut poliuri, kejadian ini selanjutnya akan menimbulkan dehidrasi (hiperosmolaritas) sehingga rasa haus bertambah dan timbul gejala banyak minum (polidipsi). Glikosuria menyebabkan kehilangan kalori 4,1 kkal setiap gram karbohidrat. Keadaan ini diperberat dengan hilangnya jaringan otot dan adiposa akan mengakibatkan penurunan berat badan yang hebat (Granner, 2003)

Gejala kronik timbul beberapa bulan atau beberapa tahun menderita Diabetes Mellitus. Gejala yang sering timbul berupa kesemutan, kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal dikulit, capai, mudah mengantuk, penglihatan kabur, pruritus vulvae, impotensi, pada ibu hamil sering mengalami keguguran, kematian janin, berat badan bayi lahir lebih dari 4 kg (Tjokroprawiro, 2001)

Pada orang normal glukosa tidak pernah ditemukan diurin, tapi pada penderita Diabetes Mellitus dimana terjadi peningkatan glukosa darah yang melebihi batas ambang ginjal (diatas 180 mg/dl) maka ginjal tidak dapat mereabsorpsi dan sebaliknya akan dikeluarkan melalui urin. Keadaan ini disebut glukosuria (Guyton, 2007).

3.5. Kriteria Diagnosis

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai (Gustaviani, 2006).

Diagnosis DM awalnya dipikirkan dengan adanya gejala khas berupa polifagi, poliuri, polidipsi, lemas dan berat badan turun. Gejala lain yang mungkin dikeluhkan pasien adalah kesemutan, gatal, mata kabur, dan impotensi pada pria serta pruritus vulva pada wanita (Mansjoer, 2005).

Menurut Gustaviani 2006, kriteria diagnosis DM sebagai

berikut :

	Bukan DM(mg/dl)	Belum pasti DM (mg/dl)	DM (mg/dl)
Kadar glukosa darah sewaktu			
Plasma vena	<110	100-199	≥ 200
Darah kapiler	<90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa			
Plasma vena	<110	100-125	≥ 126
Darah kapiler	<90	90-99	≥ 100

Kriteria Diabetes Mellitus untuk dewasa yang tidak hamil dapat

dilakukan dengan tiga cara yaitu:

- 3.5.1. Gejala khas Diabetes Mellitus didapatkan hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L). Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.
- 3.5.2. Gejala khas Diabetes Mellitus didapatkan hasil pemeriksaan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L). Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya delapan jam.
- 3.5.3. Kadar glukosa darah 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan dalam air.

Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal Diabetes Mellitus, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok TGT (Toleransi Glukosa Terganggu) yaitu glukosa darah plasma 2 jam setelah beban antara 140-199 mg/dl (7.8-11.0 mmol/L) atau GDPT (Glukosa

Darah Puasa Terganggu) yaitu glukosa darah puasa antara 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L) tergantung dari hasil yang diperoleh (Gustaviani, 2006)

Guna pencegahan terhadap diabetes mellitus, pendekatan terhadap masyarakat dan pendekatan terhadap individu beresiko tinggi efektif. Pada golongan individu beresiko tinggi termasuk didalamnya individu yang berumur lebih dari 40 tahun, gemuk, hipertensi, riwayat keluarga diabetes mellitus, riwayat melahirkan bayi lebih dari 4 kilogram, riwayat diabetes mellitus saat kehamilan dan dislipidemia (Suyono, 2006)

3.6. Hipertensi pada Pasien Diabetes Mellitus

Penelitian epidemiologis sampai saat ini menyatakan bahwa Hipertensi lebih banyak dijumpai pada pasien Diabetes Mellitus daripada tidak Diabetes Mellitus. Angka kekerapannya sekitar 40% (Suyono, 2004)

Hal tersebut disebabkan karena resistensi insulin yang lama. Pada penelitian terbaru menyebutkan adanya peningkatan kadar amilin pada individu yang mempunyai riwayat resistensi insulin dan hipertensi. Dimana amilin dapat mengaktifkan sistem rennin angiotensin aldosteron akibatnya terjadi peningkatan kadar rennin dan aldosteron (Shahab, 2006).

3.7. Hubungan Diabetes Mellitus dan Gagal Ginjal Kronik

Gangguan awal pada jaringan ginjal sebagai dasar terjadinya nefropati adalah terjadinya proses hiperfiltrasi membrane basal glomerulus. Tampak berbagai faktor yang berperan dalam terjadinya kelainan tersebut. Peningkatan glukosa yang menahun pada penderita yang mempunyai predisposisi genetic merupakan factor-faktor utama yang menimbulkan nefropati. Peningkatan glukosa yang menahun terhadap membrane basal glomerulus dapat melalui 2 jalur, yaitu

3.7.1. Alur metabolik

Glukosa dapat bereaksi secara proses non-enzimatik dengan asam amino bebas menghasilkan AGE's (*advance glykossylation end-product*). Peningkatan AGE's akan menimbulkan kerusakan pada glomerulus ginjal.

3.7.2. Alur poliol

Terjadi peningkatan sorbitol dalam jaringan akibat meningkatnya reduksi glukosa oleh aktivitas enzim aldose reduktase. Peningkatan sorbitol akan mengakibatkan gangguan osmolaritas membrane basal.

(Roesli, 2004).

Penderita DM mempunyai tujuh belas kali lebih mudah mengalami gangguan fungsi ginjal. Semuanya ini disebabkan oleh factor infeksi berulang yang sering timbul pada DM dan adanya factor penyempitan

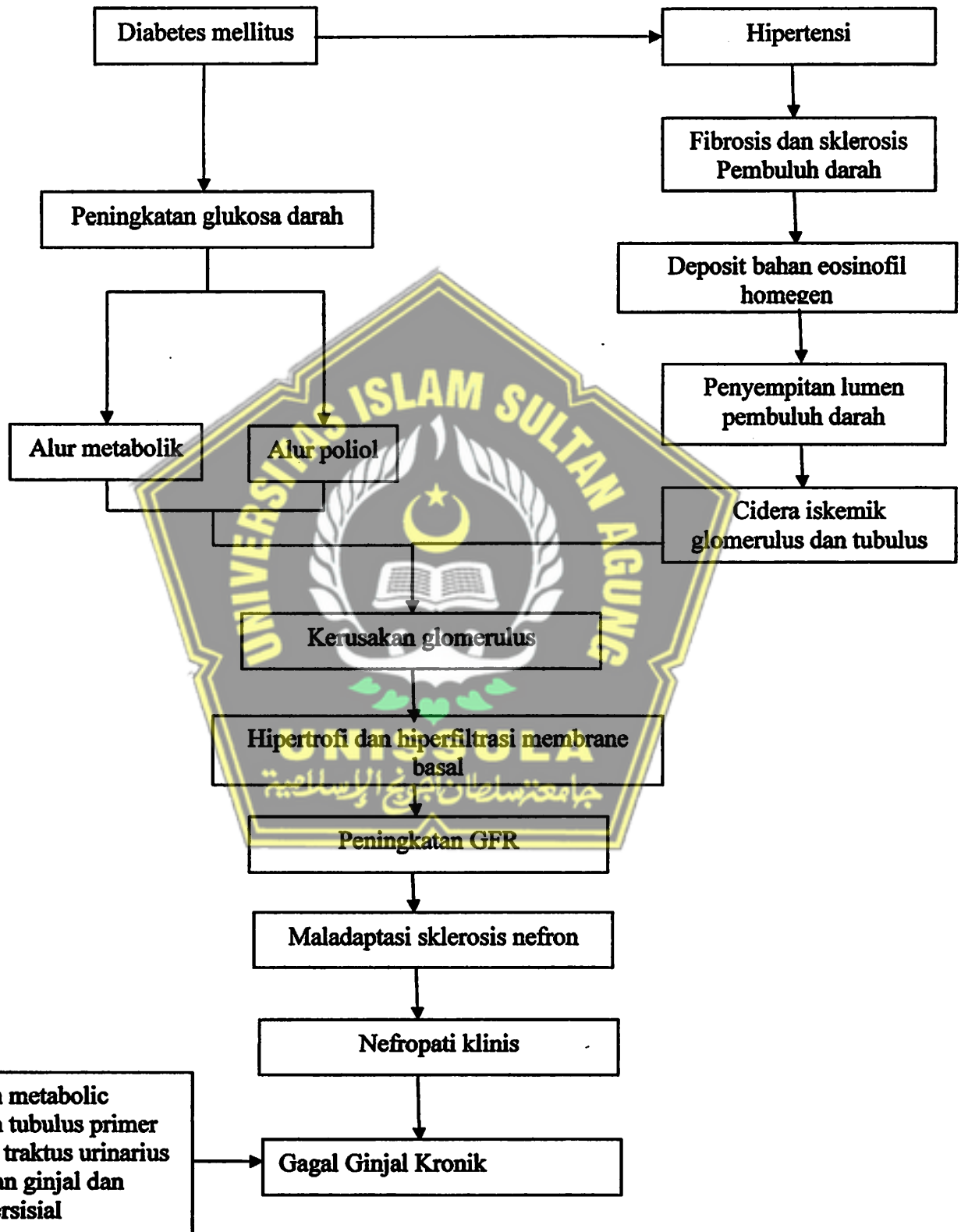
pembuluh darah kapiler yang disebut mikroangiopati diabetik pada ginjal yang disebut Nefropati Diabetik (Harrison, 2000).

Nefropati Diabetik adalah suatu sindrom klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara progresif disertai dengan gangguan sistemik termasuk hipertensi dan proteinuria. Nefropati Diabetik merupakan komplikasi DM dengan tanda awal adanya mikroalbuminuria (Gustaviani, 2006).

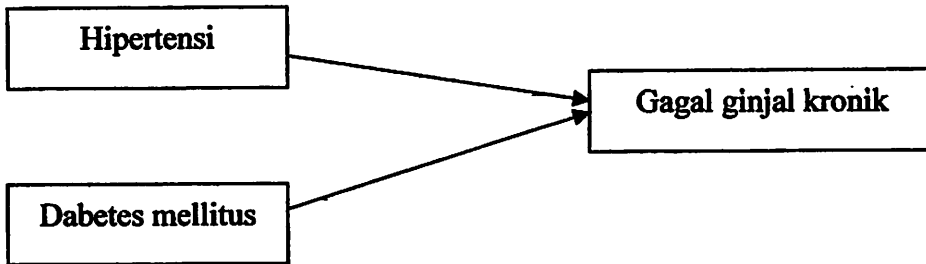
Menurut Hendromartono (2006) tahapan perjalanan Nefropati Diabetik ada 5 yaitu :

- Adanya hiperfiltrasi dan hipertrofi ginjal, pada awal diagnose DM ditegakkan
- Ditemukan adanya perubahan morfologik ginjal dan faal ginjal dengan peningkatan LFG, tahap ini bias berlangsung asimtomatik selama bertahun-tahun
- Kelainan berupa mikroalbuminemia yaitu albumin excretion rate (AER) antara 30-300 mg/24 jam
- Nefropati klinik, ditandai dengan proteinuria persisten atau AER > 300mg/24 jam. Pada tahap ini biasanya hipertensi sudah terjadi.
- Gagal ginjal terminal, biasanya setelah 10 tahun timbul proteinuria.

4. Kerangka Teori



5. Kerangka Konsep



6. Hipotesis

Hipertensi dan Diabetes Mellitus bersama-sama berpengaruh terhadap terjadinya insidensi Gagal Ginjal Kronik.



BAB III

METODE PENELITIAN

1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*

2. Variabel dan Definisi Operasional

2.1. Variabel

- 2.1.1. Variabel bebas : Hipertensi
Diabetes Mellitus
- 2.1.2. Variabel gantung : Gagal Ginjal Kronik

2.2. Definisi operasional:

2.2.1. Hipertensi

Pasien yang didiagnosis menderita hipertensi sesuai catatan medik, dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg.

Skala: Nominal

2.2.2. Diabetes Mellitus

Pasien yang didiagnosis menderita diabetes mellitus sesuai catatan medik, dengan ditandai meningkatnya kadar gula darah (gula darah sewaktu > 200 mg/dl)

Skala: Nominal

2.2.3. Gagal Ginjal Kronik

Pasien yang didiagnosis menderita gagal ginjal kronik sesuai catatan medik. Ditetapkan berdasarkan adanya penurunan laju filtrasi glomerulus $< 60 \text{ ml/menit/1,73m}^2$

Skala: Nominal

3. Populasi dan Sampel

3.1. Populasi

Populasi dari penelitian ini adalah seluruh pasien yang dirawat dibagian Penyakit Dalam RS. Roemani Muhammadiyah Semarang periode 1 Januari- 31 Desember 2008

3.2. Sampel

Sampel penelitian diambil dari seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

3.2.1. Kriteria inklusi

3.2.1.1. Semua pasien dengan catatan medik lengkap

3.2.1.2. Semua pasien yang dilakukan pemeriksaan tekanan darah

3.2.1.3. semua pasien yang dilakukan pemeriksaan gula darah

3.2.1.4. semua pasien yang dilakukan pemeriksaan creatinin serum

3.2.2. Kriteria eksklusi

3.2.2.1. Pasien dengan Gangguan metabolik lain (gout),
Obstruksi traktus urinarius (batu ginjal), Peradangan
ginjal (glomerulonefritis)

3.2.3. Besar sampel

Besar sample penelitian dapat dihitung dengan rumus :

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1Q_1} + \sqrt{P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan :

P_1 : proporsi efek standar (dari pustaka)

P_2 : proporsi efek yang diteliti (clinical jugment)

Z_α : tingkat kemaknaan (ditetapkan peneliti)

Z_β : power (ditetapkan peneliti)

Diketahui :

α : 0,05

Z_α : 1,96

Z_β : 0,842

P_1 : 0,50

P_2 : 0,30

P : $(0,50 + 0,30)/2 = 0,4$

Q : $1 - 0,4 = 0,6$

Q_1 : $1 - 0,50 = 0,50$

Q_2 : $1 - 0,3 = 0,70$

$$(Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2$$

$$n_1 = n_2 = \frac{\quad}{\quad}$$

$$(P_1 - P_2)^2$$

$$[1,96 \sqrt{2} \times \sqrt{0,4} \times \sqrt{0,6} + 0,842 \sqrt{(0,20 \times 0,80) + (0,35 \times 0,65)}]^2$$

$$n = \frac{\quad}{\quad}$$

$$(0,50 - 0,30)^2$$

$$n = 61$$

jadi $n_1 = 61$ dan $n_2 = 61$

jumlah total = 122 sample

4. Instrumen Penelitian

Sebagai instrumen penelitian adalah catatan medik dibagian Penyakit Dalam RS. Roemani Muhammadiyah Semarang periode 1 Januari 2008-31 Desember 2008

5. Cara Penelitian

5.1. Perencanaan

Dilakukan dengan menyusun studi pustaka, studi pendahuluan berupa pencarian informasi, merumuskan masalah, kemudian disusun dalam bentuk proposal.

5.2. Pelaksanaan

Meliputi:

5.2.1. Perizinan ke RS. Roemani Muhammadiyah Semarang

5.2.2. Pengumpulan data sekunder dari rekam medik pasien yang dirawat dibagian Penyakit Dalam RS. Roemani Muhammadiyah Semarang

5.2.3. Mencari data rekam medis pasien penderita Hipertensi dan Diabetes Mellitus dikelompokkan mana yang disertai dengan Gagal Ginjal kronik serta mana yang tidak disertai Gagal Ginjal Kronik

5.3. Tahap Pelaporan

Pada tahap awal, laporan penelitian disusun, dipresentasikan dalam bentuk Karya Tulis Ilmiah dan masukan setelah ujian Karya Tulis Ilmiah dijadikan bahan untuk penyempurnaan akhir.

6. Tempat dan Waktu Penelitian

6.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RS. Roemani Muhammadiyah Semarang

6.2. Waktu Penelitian

Bulan Desember 2009

7. Analisis Hasil

Data yang terkumpul pada penelitian ini kemudian dicoding untuk memudahkan dalam proses entry, tabulasi, serta dilakukan pengolahan data. Selanjutnya pengolahan data menggunakan SPSS 15. Window's.

Untuk menghitung distribusi hubungan Diabetes Mellitus dan Hipertensi terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik data dianalisis dengan analisis distribusi. Kemudian untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antar variabel digunakan uji Chi Square yang dilanjutkan dengan menghitung RP dan IK, sedangkan untuk melihat prediktor yang paling berpengaruh data dianalisis dengan Regresi logistik



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Penelitian

1.1. Gambaran Distribusi hipertensi dan Tidak Hipertensi

Dari 122 sampel yang diambil di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang didapatkan, 104 kasus (85,3 %) penderita Hipertensi dan 18 kasus (14,7 %) penderita tidak Hipertensi. Hal tersebut dapat dilihat dari tabel 4.1.

Tabel 4.1. Gambaran Distribusi hipertensi dan Tidak Hipertensi di bangsal penyakit dalam Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang tahun 2008

Variabel	Frekuensi	Presentase (%)
Hipertensi	104	85,3
Tidak hipertensi	18	14,7
Jumlah	122	100

1.2. Gambaran Distribusi Diabetes Mellitus dan Tidak Diabetes Mellitus

Dari 122 sampel yang diambil di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang didapatkan, 96 kasus (78,7 %) penderita Diabetes Mellitus dan 26 kasus (21,3%) penderita tidak Diabetes Mellitus. Hal tersebut dapat dilihat dari tabel 4.2.

Tabel 4.2. Gambaran Distribusi Diabetes Mellitus dan Tidak Diabetes Mellitus di bangsal penyakit dalam Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang tahun 2008

Variabel	Frekuensi	Presentase (%)
Diabetes Mellitus	96	78,7
Tidak Diabetes Mellitus	26	21,3
Jumlah	122	100

1.3. Gambaran Distribusi Hipertensi terhadap terjadinya Gagal Ginjal

Kronik

Tabel 4.3. Gambaran Distribusi hipertensi terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik

No	Variabel	GGK	Tidak GGK	Total
1.	Hipertensi	64 (61,5%)	40 (38,8%)	104 (100 %)
2.	Tidak Hipertensi	5 (27,8%)	13 (72,2 %)	18 (100%)
3.	Total	69	53	122

Dari total sample diatas diketahui, gambaran distribusi Hipertensi sebanyak 104 kasus dan gambaran distribusi Gagal Ginjal kronik sebesar 69 kasus. Jumlah penderita Hipertensi dengan Gagal Ginjal Kronik sebanyak 64 kasus (61,5%), Sedangkan penderita Hipertensi tanpa Gagal Ginjal Kronik sebanyak 40 kasus (38,8%). Penderita Gagal Ginjal kronik tanpa Hipertensi 5 kasus (27,8%), sedangkan yang tidak menderita Hipertensi dan Gagal ginjal sebanyak 13 kasus (72,2 %).

1.4. Gambaran Distribusi Diabetes Mellitus terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik

Tabel 4.4. Gambaran Distribusi Diabetes Mellitus terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik

No	Variabel	GGK	Tidak GGK	Total
1.	Diabetes Mellitus	61 (63,5%)	35 (36,5%)	96 (100 %)
2.	Tidak Diabetes Mellitus	8 (30,8 %)	18 (69,2 %)	18 (100%)
3.	Total	69	53	122

Dari total sample diatas diketahui, gambaran distribusi Diabetes Mellitus sebanyak 96 kasus dan gambaran distribusi Gagal Ginjal kronik sebesar 69 kasus. Jumlah penderita Diabetes Mellitus dengan Gagal Ginjal Kronik sebanyak 61 kasus (63,5%), Sedangkan penderita Diabetes Mellitus tanpa Gagal Ginjal Kronik sebanyak 35 kasus (36,5%). Penderita Gagal Ginjal kronik tanpa Diabetes Mellitus 8 kasus (30,8%), sedangkan yang tidak menderita Diabetes Mellitus dan Gagal ginjal sebanyak 18 kasus (69,2 %).

1.5. Gambaran Distribusi Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik

Tabel 4.5. Gambaran Distribusi Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik

No	Variabel	GGK	Tidak GGK	Total
1.	Hipertensi dan DM	56 (71,8%)	22 (28,2%)	78 (100 %)
2.	tidak Hipertensi dan DM	13 (29,5%)	31 (70,5 %)	44 (100%)
	Total	69	53	122

Dari total sample diatas diketahui, gambaran distribusi Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama sebanyak 78 kasus dan gambaran distribusi Gagal Ginjal kronik sebesar 69 kasus. Jumlah penderita Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama dengan Gagal Ginjal Kronik sebanyak 56 kasus (71,8%), Sedangkan penderita Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama tanpa Gagal Ginjal Kronik sebanyak 22 kasus (28,2%). Penderita Gagal Ginjal kronik tanpa Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama sebanyak 13 kasus (29,5%), sedangkan yang tidak menderita Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama terhadap dan Gagal ginjal sebanyak 31 kasus (70,5 %).

Tabel 4.6. RP, P* dan IK untuk hipertensi , Diabetes mellitus dan Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama

No	Keterangan	Rasio	P*	Interval kepercayaan
		Prevalensi (RP)		
1.	Hipertensi	2,215	0,008	1,035 – 4,738
2.	Diabetes mellitus	2,065	0,003	1,138 – 3,748
3.	Hipertensi dan DM	2,430	0,000	1,508 – 3,915

Interpretasi hasil analisis diatas menunjukkan RP untuk hipertensi : 2,215, diabetes mellitus : 2,065, dan Diabetes mellitus dan Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama : 2,430 , sedangkan untuk interval kepercayaan bagi Hipertensi berkisar antara 1,035 – 4,738 , Diabetes Mellitus berkisar antara 1,138 – 3,748 dan Diabetes mellitus

dan Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi bersama-sama berkisar antara 1,508 – 3,915 yang artinya angka tersebut tidak kurang dari 1 dan tidak mencakup angka 1, hal ini berarti variabel tersebut merupakan faktor risiko terhadap Gagal Ginjal Kronik. Selain kedua hal tersebut didapatkan pula p untuk semua variabel : $< 0,05$ yang bermakna bahwa antar masing-masing variabel menunjukkan ada hubungan yang signifikan terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik. Hasil ini juga menunjukkan bahwa H_1 diterima dan H_0 ditolak sehingga Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi secara bersama-sama berpengaruh terhadap terjadinya Gagal Ginjal Kronik.

Untuk mengetahui prediktor yang paling berpengaruh dilakukan uji regresi logistik. Hasil uji regresi logistik didapatkan nilai signifikansi Hipertensi adalah 0,001 dan Diabetes Mellitus adalah 0,000. Hasil tersebut menunjukkan bahwa Diabetes Mellitus merupakan prediktor dominan yang mempengaruhi terjadinya Gagal Ginjal Kronik.

4.2. Pembahasan

Dari hasil penelitian diatas didapatkan RP : 2,215 selain itu IK tidak mencakup angka 1 dan nilai p juga signifikan p: 0,008 untuk hipertensi, hal ini berarti hipertensi adalah sebagai faktor risiko terjadinya Gagal Ginjal Kronik. Dengan demikian dapat disimpulkan, penderita Hipertensi 2,2 kali lipat dapat terjadi Gagal Ginjal Kronik dibandingkan yang tidak terkena Hipertensi. Hal ini sesuai dengan teori yang dinyatakan oleh Wilson (2006). Pada gagal ginjal kronik, hipertensi

oleh karena factor-faktor seperti berikut: retensi natrium, peningkatan system Renin Angiotensin Aldosteron akibat iskemik relatif karena kerusakan regional, aktifitas simpatis, dan hiperparatiroid sekunder. Rennin dihasilkan oleh sel-sel junkstaglomerulus di ginjal dan akan merubah angiotensinogen menjadi angiotensin I, kemudian oleh pengaruh *angiotensin converting enzim (ACE)* diubah menjadi angiotensin II. Hal tersebut juga dapat mengakibatkan vasokonstriksi dan juga memacu hipertrofi dan proliferasi otot polos vascular (O'collagan, 2006). Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan struktur pada arteriol di seluruh tubuh, ditandai dengan fibrosis dan sklerosis dinding pembuluh darah (Wilson, 2006). Hal tersebut juga terjadi pada pembuluh darah ginjal. Akibatnya penyempitan lumen vascular, dengan konsekuensi terjadi cidera iskemik pada glomerulus dan tubulus ginjal (Isselbacher, 2000). Hilangnya glomeruli dan seluruh fungsi nefron dicerminkan oleh penurunan progresif baik pada aliran darah ginjal maupun GFR (Guyton, 2005). Gangguan GFR ditandai dengan terlihat dari peninggian ureum kreatinin (Sidabutar, 2004).

Penelitian ini sesuai dengan penelitian Eva Supriyanti di Tegal ditemukan dari penderita hipertensi sebanyak 202 orang ditemukan penderita gagal ginjal kronik sebanyak 99 orang. Dengan metode analisa perhitungan ratio prevalensi di temukan angka sebesar 3,03 (1996). Sedangkan dari penelitian Novianti Dyah (2007) di RSUD Semarang

didapatkan $RP : 2,407$, hasil ini lebih kecil dari penelitian Wulandari Ikha Septiana (2008) yang mendapatkan $RP : 2,95$.

Selain Hipertensi, Diabetes Mellitus juga sebagai faktor risiko kejadian Gagal Ginjal Kronik dengan RP sebesar 2,065 dan mempunyai nilai IK yang tidak mencakup angka 1 dan nilai $p : 0,003$. Dari hasil tersebut diketahui bahwa Diabetes Mellitus berpengaruh terhadap kejadian Gagal Ginjal Kronik , yang dimana penderita Diabetes Mellitus memiliki risiko 2,0 kali lipat untuk terjadi Gagal Ginjal Kronik dibandingkan dengan tidak Diabetes Mellitus. Ini dikarenakan Peningkatan glukosa yang menahun pada penderita yang mempunyai predisposisi genetic merupakan factor-faktor utama yang menimbulkan nefropati. Peningkatan glukosa yang menahun terhadap membrane basal glomerulus dapat melalui 2 jalur, alur metabolic dan alur poliol (Roesli,2004).

Penderita DM mempunyai tujuh belas kali lebih mudah mengalami gangguan fungsi ginjal. Semuanya ini disebabkan oleh factor infeksi berulang yang sering timbul pada DM dan adanya factor penyempitan pembuluh darah kapiler yang disebut mikroangiopati diabetik pada ginjal yang disebut Nefropati Diabetik yang lama kelamaan dapat terjadi Gagal Ginjal Terminal (Harrison, 2000).

Penelitian ini sesuai dengan penelitian Halimah di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang didapatkan Ratio Prevalensi sebesar 2,612 , sedangkan dari penelitian Dwi Anggraeni Puspo (2005)

di RSUD Semarang ditemukan dari penderita Diabetes Mellitus sebanyak 198 orang ditemukan penderita gagal ginjal kronik sebanyak 83 orang. Dengan metode analisa perhitungan ratio prevalensi di temukan angka sebesar 2,712.

Dari data diatas Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi secara bersama-sama juga berpengaruh terhadap kejadian Gagal Ginjal Kronik dengan RP sebesar 2,430 dan mempunyai nilai IK yang tidak mencakup angka 1 dan nilai $p : 0,000$. Dari hasil tersebut diketahui bahwa seseorang yang menderita yang memiliki Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi secara bersama-sama memiliki risiko 2,4 kali lipat untuk terjadi Gagal Ginjal Kronik. Hipertensi yang berlangsung lama serta di ikuti oleh peningkatan glukosa yang menahun yang terjadi secara bersama-sama menyumbangkan 70% dari insiden gagal ginjal kronik di Indonesia (Guyton, 2005).

Menurut Suwitra 2006, penyebab pertama penyakit ginjal tahap akhir di Indonesia, dengan rincian sebagai berikut: Glomerulonefritis 46,39%, Diabetes Mellitus 18,65%, Obstruksi dan Infeksi 12,85%, Hipertensi 8,46% dan sebab lain 13,65%.

Kekurangan pada penelitian ini adalah adanya salah satu atau dua faktor perancu yang tidak dapat saya ekslusikan karena keterbatasan informasi data di rekam medis. Adanya data rekam medik yang hilang, Hal ini yang menjadikan peneliti harus memilih lagi sampel baru, sebagai pengganti sampel yang hilang. Pada penelitian ini untuk variabel

hipertensi tidak dapat diketahui secara pasti terjadi sebelum gagal ginjal kronik atau sesudah gagal ginjal kronik.



BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

1. Simpulan

- 1.1. Didapatkan penderita Hipertensi di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang periode januari 2008 – januari 2009 memiliki kemungkinan 2,2 kali untuk terjadi Gagal Ginjal Kronik dibandingkan dengan penderita tidak Hipertensi
- 1.2. Didapatkan penderita Diabetes Mellitus di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang periode januari 2008 – januari 2009 memiliki kemungkinan 2,0 kali untuk terjadi Gagal Ginjal Kronik dibandingkan dengan penderita tidak Tidak Diabetes Mellitus
- 1.3. Didapatkan penderita Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang terjadi secara bersama-sama di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang periode januari 2008 – januari 2009 memiliki kemungkinan 2,4 kali untuk terjadi Gagal Ginjal Kronik dibandingkan dengan penderita tidak Hipertensi dan tidak Diabetes Mellitus
- 1.4. Didapatkan bahwa Diabetes Mellitus merupakan Faktor yang paling dominan terhadap terjadinya Gagal Ginjal kronik dari kedua factor diatas.

2. Saran

- 2.1. Diharapkan pada penelitian selanjutnya mencakup sampel yang memenuhi semua kriteria inklusi dan eksklusi .
- 2.2. Diharapkan pada peneliti lainnya dapat mengambil sampel penelitian di rumah sakit lain yang mempunyai data rekam medik lengkap.
- 2.3. Dilakukan penelitian dengan rancangan *cohort* atau *case control* untuk mengetahui secara pasti hipertensi terjadi sebelum Gagal Ginjal Kronik atau sesudah Gagal Ginjal Kronik



DAFTAR PUSTAKA

- Darmono, 2007, *Patofisiologi Komplikasi Vaskular Diabetes Mellitus*, Dalam Media Medika Indonesia, No.2, 53-55
- Djoehari, 1997, *Mengendalikan Makanan Sejak Muda Menghambat Timbulnya Diabetes Mellitus*, UNISSULA Semarang, hal 123-124
- Foster, D.W., 2000, *Diabetes Melitus dalam Harrison: Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*, Volume 5. EGC, Jakarta, 2212
- Guyton, A.C., Hall, J.E., 2005, *Fisiologi Kedokteran*, EGC, Jakarta, 426-448, 516-1235
- Granner, 2003, *Hormon Pancreas & traktus gastrointestinal*, dalam Biokimia Herper, EGC Jakarta, 585
- Gustaviaani, 2006, *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus*, dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III, Balai penerbit FKUI, Jakarta 1879
- Hadisaputro, 2007, *Epidemiologi dan Faktor-Faktor Risiko Terjadinya Diabetes Mellitus Tipe 2 dalam Diabetes mellitus di tinjau dari berbagai aspek penyakit dalam*, C.V. Agung Semarang, 346-349
- Harrison, 2000, *Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam Edisi 13 Volume 3*, EGC, Jakarta, 1476-1477
- Hendromartono, 2006, *Nefropati Diabetik*, dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III, Balai penerbit FKUI, Jakarta 1920
- Isselbacher, 2000, *prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam Edisi 13 Volume 3*, EGC, Jakarta, 1476-1477
- Kapojos, E, 2004, *Hipertensi Sekunder* dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I, Balai penerbit FKUI, Jakarta, 473-482
- Lubis, 2006, *Penyakit ginjal diabetik*, dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi 3, Balai penerbit FKUI, Jakarta, 545-546
- Mansjoer. A, 2005, *Diabetes Mellitus* dalam Kapita Selekta Kedokteran edisi 3 Jilid I, Media Aesculapius, Jakarta, 580-587
- Mansjoer. A, 2005, *Gagal Ginjal Kronik* dalam Kapita Selekta Kedokteran edisi 3 Jilid I, Media Aesculapius, Jakarta, 531-534

- Ocallaghan, chris, 2009, *Gagal Ginjal Kronik* dalam buku *At a Glance sistem ginjal edisi kedua*, Penerbit Erlangga, Jakarta, 92-95
- PERKENI, 2006, *Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe-2*, dalam *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe-2*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 3-5
- Probosudjadi, 2004, *Pemeriksaan Penunjang Pada Penyakit Ginjal* dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi 3*, Balai penerbit FKUI, Jakarta, 299-306
- Rubenstein, david, dkk, 2007, *kedokteran klinis*, Penerbit Erlangga, Jakarta, 232-237
- Roesli, R, 2001, *Nefropati Diabetik* dalam *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam*, jilid 2, 356-365
- Sastroasmoro, Soedigdo, 2002, *dasar-dasar penelitian klinis*, Sagung Seto, Jakarta, Hal. 102
- Shahab, A, 2006, *Komplikasi Kronik Diabetes Mellitus* dalam *buku ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 1916-1919
- Sidabuntar, 2004, *Gagal Ginjal Kronik* dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi 3*, Balai penerbit FKUI, Jakarta, 427-434
- Sugondo, 2006, *Farmakoterapi pada Pengendalian Glikemia DM tipe 2* dalam *buku ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 1882-1885
- Suharjono, 2004, *gagal ginjal kronik*, dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi ketiga Jilid II*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 427-434
- Suwitra, 2006, *Penyakit ginjal kronik*, dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 581-584
- Suyono, S, 2004, *Masalah diabetes mellitus di Indonesia*, dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I edisi ketiga*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta 571-585
- Suyono, 2006, *diabetes mellitus di Indonesia*, dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta 1874-1878
- Suyono, 2006, *kecenderungan peningkatan jumlah penyandang Diabetes Mellitus*, dalam *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta 1-5

Tjokroprawiro, Askandar, 2001, *Hidup Sehat Bahagia Bersama Diabetes Mellitus*, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta 1-6

Tisher, Craig, 1999, *buku saku nefrologi edisi 3*, EGC, jakarta, 44-55

Tessy, 2006, *Hipertensi pada Penyakit Ginjal* dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I edisi IV, Balai penerbit FKUI, Jakarta, 615-617

Waspadji, 2006, *Komplikasi Kronik Diabetes*, dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III, Balai penerbit FKUI, Jakarta 1906-1908

Wilson, 2006, *Gagal ginjal kronik*, dalam Patofisiologi, EGC, Jakarta, 813-843, 862-875

Yogiantoro, 2006, *Hipertensi Esensial* dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi IV, Balai penerbit FKUI, Jakarta, 610-614

