

Chronic Kidney Disease pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Martin Paskal Giovani

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. DM merupakan penyakit kronis yang masih menjadi masalah utama dalam dunia kesehatan di Indonesia. Peningkatan jumlah pasien diabetes yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang dengan kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Angka kesakitan dan kematian pada DM meningkat di berbagai negara, hal ini selain dikaitkan dengan insidensi yang sangat cepat meningkat dan progresivitas penyakitnya juga disebabkan faktor ketidaktahuan baik penderita maupun dokter sendiri, atau penderita pada umumnya datang sudah disertai dengan komplikasi yang lanjut dan berat. Hiperglikemia ini dihubungkan dengan kelainan pada disfungsi endotel, sebagai cikal bakal terjadinya mikroangiopati maupun makroangiopati. Komplikasi makrovaskuler antara lain yaitu penyakit jantung koroner/stroke/ dislipidemia, penyakit pembuluh darah perifer, dan hipertensi. Komplikasi mikroangiopati antara lain yaitu retinopati, nefropati, dan neuropati. Nefropati diabetik DM tipe 2, merupakan penyebab nefropati paling banyak sebagai penyebab terjadinya Chronic Kidney Disease (CKD). Kerusakan ginjal yang spesifik pada DM mengakibatkan perubahan fungsi penyaring, sehingga molekul-molekul besar seperti protein dapat lolos ke dalam kemih (albuminuria). Simpulan, diabetes mellitus dapat berkomplikasi menjadi nefropati diabetika hingga berakhir menjadi kegagalan ginjal. [J Agromed Unila 2015; 2(3):242-247]

Kata kunci: *chronic kidney disease*, diabetes mellitus, nefropati diabetikum

Chronic Kidney Disease in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases with characteristic hyperglycemia that occurs due to abnormalities in insulin secretion, insulin action or both. DM is a chronic disease that is still a major problem in health in Indonesia. Increasing the number of diabetic patients is large enough in coming years with the increase in the number of people with diabetes in Indonesia from 8.4 million in 2000 to about 21.3 million in 2030. Morbidity and mortality in diabetes increased in many countries, this associated with increased incidence of very rapid progression of the disease and also due to ignorance factor both patients and doctors themselves, or people in general come already accompanied with advanced and severe complications. Hyperglycemia is associated with abnormalities in endothelial dysfunction, as a forerunner to the occurrence of microangiopathy and makroangiopati. Macrovascular complications among others, coronary heart disease/ stroke/dyslipidemia, peripheral vascular disease, and hipertension. Complications of microangiopathy are retinopathy, nephropathy, and neuropathy. Diabetic nephropathy is the cause most of chronic kidney disease (CKD). Specific renal damage in diabetes cause impairment in filter function, so that large molecules such as proteins can escape into the urine (albuminuria). Comclusion, diabetic nephropathy can arise progressive kidney failure. [J Agromed Unila 2015; 2(3):242-247]

Keywords: *chronic kidney disease*, diabetes mellitus, diabetic nephropathy

Korespondensi: Martin Paskal Giovani | Jl. Bumi Manti 4 No.59 Kampung Baru Unila | HP 082176073220
e-mail: mpgiovani20@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang merupakan suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang karena adanya peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal. Penyakit ini disebabkan gangguan metabolisme glukosa akibat kekurangan insulin baik secara absolut maupun relatif. Ada 2 tipe DM yaitu DM tipe 1 atau DM *juvenile*, yaitu DM yang umumnya didapat

sejak masa kanak-kanak dan DM tipe 2 yaitu DM yang didapat setelah dewasa.¹

Jumlah penderita diabetes mellitus pada tahun 2000 di Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita diabetes mellitus dengan prevalensi 8,4 juta jiwa. Urutan di atasnya adalah India (31,7 juta jiwa), China (20,9 juta jiwa), dan Amerika Serikat (17,7 juta jiwa). Diperkirakan terjadi peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030.²

Salah satu komplikasi dari DM yang tidak terkontrol dan merupakan penyebab kematian terbesar pasien DM adalah gagal ginjal kronis/*chronic kidney disease* (CKD). Gagal ginjal kronis adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif dan umumnya berakhir dengan ginjal.

Penurunan fungsi ginjal terjadi secara berangsur-angsur dan *irreversible* yang akan berkembang terus menjadi gagal ginjal terminal/*end stage renal disease* (ESRD). Adanya kerusakan ginjal tersebut dapat dilihat dari kelainan yang terdapat dalam darah, urin, pencitraan, atau biopsi ginjal. Gagal ginjal kronis merupakan masalah kesehatan yang mendunia dengan angka kejadian yang terus meningkat, mempunyai prognosis buruk, dan memerlukan biaya perawatan yang mahal.^{4,5}

Dua penyebab utama penyakit gagal ginjal kronis adalah DM tipe 1 dan tipe 2 (44%) dan hipertensi (27%). Faktor risiko CKD antara lain pasien dengan DM atau hipertensi, obesitas atau perokok, usia lebih dari 50 tahun, individu dengan riwayat DM, dan hipertensi, serta penyakit ginjal dalam keluarga.⁶

Di Amerika Serikat, data tahun 1995-1999 menyatakan insiden CKD diperkirakan 100 kasus per juta penduduk per tahun, dan angka ini meningkat sekitar 8% setiap tahunnya. Di Malaysia, diperkirakan terdapat 1.800 kasus baru gagal ginjal per tahunnya. Di negara-negara berkembang lainnya, diperkirakan sekitar 40-60 kasus per juta penduduk per tahun.³

Isi

Diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang masih menjadi masalah utama dalam dunia kesehatan di Indonesia. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2010⁷, DM adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Lebih dari 90 persen dari semua populasi diabetes adalah diabetes melitus tipe 2 yang ditandai dengan penurunan sekresi insulin karena berkurangnya fungsi sel beta pankreas secara progresif yang disebabkan oleh resistensi.^{2,3}

Peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar DM tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yaitu faktor risiko yang tidak

dapat diubah, faktor risiko yang dapat diubah, dan faktor lain. Menurut ADA (2010)⁷ bahwa DM berkaitan dengan faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan DM (*first degree relative*), umur ≥ 45 tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional, dan riwayat lahir dengan berat badan rendah ($<2,5$ kg). Faktor risiko yang dapat diubah meliputi obesitas berdasarkan indeks masa tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m² atau lingkar perut ≥ 80 cm pada wanita dan ≥ 90 cm pada laki-laki, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemi, dan diet tidak sehat. Faktor lain yang terkait dengan risiko diabetes adalah penderita *polycystic ovary syndrome* (PCOS), penderita sindrom metabolik memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya, memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler seperti stroke, penyakit jantung koroner, atau *peripheral arterial diseases* (PAD), konsumsi alkohol, faktor stres, kebiasaan merokok, jenis kelamin, konsumsi kopi, dan kafein.⁷

Diagnosis DM ditegakkan dengan mengadakan pemeriksaan kadar glukosa darah. Untuk penentuan Diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler tetap dapat dipergunakan dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan WHO, sedangkan untuk pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan pemeriksaan glukosa darah kapiler. Kriteria diagnosis DM menurut ADA (2015)⁸ dapat dilihat pada Tabel 1.

Saat ini, banyak orang masih menanggapi penyakit DM merupakan penyakit orang tua atau penyakit yang hanya timbul karena faktor keturunan. Namun, setiap orang dapat mengidap DM baik tua maupun muda. Tingginya kadar glukosa darah secara terus menerus atau berkepanjangan dapat menyebabkan komplikasi diabetes.⁹

Semua individu yang berisiko tinggi terjangkiti diabetes tipe 2 dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan oportunistik oleh dokter, perawat, apoteker, dan dengan pemeriksaan sendiri. Perubahan gaya hidup (mencapai berat badan yang sehat dan kegiatan olahraga yang

Tabel 1. Kriteria Diagnosis DM⁸

Kriteria Diagnosis DM	
a.	Gejala klasik DM + Kadar 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. Gejala klasik adalah: poliuria, polidipsia, polifagia, dan berat badan turun tanpa sebab.
b.	Gejala klasik DM + Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/ dl (7.0 mmol/L). Puasa adalah pasien tak mendapat kalori sedikitnya 8 jam.
c.	Kadar glukosa darah 2 jam PP ≥ 200 mg/ dl (11,1 mmol/L) TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gr glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.

Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok TGT atau GDPT tergantung dari hasil yang diperoleh:
TGT : glukosa darah plasma 2 jam setelah beban antara 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L)
GDPT : glukosa darah puasa antara 100 – 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)

moderat) dapat ikut mencegah berkembangnya diabetes tipe 2 pada mereka yang berisiko tinggi. hal ini merupakan intervensi awal bagi semua orang yang berisiko terjangkiti diabetes tipe2 dan juga menjadi fokus dari pendekatan kesehatan penduduk.¹⁰

Tingginya kadar glukosa darah secara terus menerus atau berkepanjangan dapat menyebabkan komplikasi diabetes. Komplikasi mikroangiopati antara lain yaitu retinopati, nefropati, dan neuropati. Komplikasi ini timbul akibat penyumbatan pada pembuluh darah kecil khususnya kapiler. Nefropati diabetika (ND) merupakan salah satu komplikasi paling serius dari penyakit yang sebagian besar dapat menyebabkan gagal ginjal tahap akhir. Nefropati diabetik ditandai dengan adanya proteinuri persisten ($>0,5$ gr/24 jam), terdapat retinopati, dan hipertensi. Dengan demikian upaya preventif pada nefropati adalah kontrol metabolisme dan kontrol tekanan darah.¹¹

Terdapat 5 fase nefropati diabetika. Fase 1 adalah hiperfiltrasi dengan peningkatan *glomerular filtration rate* (GFR), *albumin excretion rate* (AER), dan hipertropi ginjal. Fase 2 ekresi albumin relatif normal (<30 mg/24 jam) pada beberapa penderita mungkin masih terdapat hiperfiltrasi yang mempunyai risiko lebih tinggi dalam berkembang menjadi nefropati diabetik. Fase 3, terdapat mikro albuminuria (30-300 mg/24 jam). Fase 4, *Dipstick* positif proteinuria, ekresi albumin >300 mg/24 jam, pada fase ini terjadi penurunan GFR dan hipertensi. Fase 5 merupakan ESRD, dialisis biasanya dimulai ketika GFR sudah turun sampai 15 ml/mnt.⁸

Saat ini , telah diketahui bahwa ND terjadi karena infiltrasi sel imunokompeten di glomeruli dan jaringan interstitial serta adanya

peningkatan sintesis khemokin dan mediator peradangan lainnya oleh sel glomerular dan tubular pada keadaan hiperglikemi. Keadaan hiperglikemik meningkatkan produksi sitokin, seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interleukin-1 β* (IL-1 β), melalui aktivasi protein kinase C, stress oksidatif dan pembentukan *advanced glycosylation end product* (AGEs). Pada gilirannya, TNF- α dan IL-1 β memacu ekspresi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan khemokin lainnya, yang diketahui sebagai *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted* (RANTES), pada sel mesangial manusia. Karena reseptor utama untuk MCP-1 dan RANTES yang diekspresikan pada permukaan monosit adalah masing-masing CCR2 dan CCR5, pengerahan monosit yang diperantarai CCR2 dan CCR5 serta diferensiasi menjadi makrofag pada glomerulus berperan penting pada patogenesis ND.¹²

Patogenesis terjadinya kelainan ginjal pada diabetes tidak dapat diterangkan dengan pasti. Pengaruh genetik, lingkungan, faktor metabolik, dan hemodinamik berpengaruh terhadap terjadinya proteinuria. Gangguan awal pada jaringan ginjal sebagai dasar terjadinya nefropati adalah terjadinya proses hiperfiltrasi-hiperperfusi membran basal glomeruli. Gambaran histologi jaringan pada ND memperlihatkan adanya penebalan membran basal glomerulus, ekspansi mesangial glomerulus yang akhirnya menyebabkan glomerulosklerosis, hyalinos arteri eferen dan eferen serta fibrosis tubulo interstitial. Tampaknya berbagai faktor berperan dalam terjadinya kelainan tersebut. Peningkatan glukosa yang menahun (glukotoksitas) pada penderita yang mempunyai predisposisi genetik merupakan

faktor-faktor utama ditambah faktor lainnya dapat menimbulkan nefropati. Glukotoksisitas terhadap basal membran dapat melalui 2 jalur.¹³

Alur metabolik (*metabolic pathway*) diawali dengan hiperglikemia, glukosa dapat bereaksi secara proses non enzimatis dengan asam amino bebas menghasilkan AGE's. Peningkatan AGE's akan menimbulkan kerusakan pada glomerulus ginjal. Terjadi juga akselerasi jalur poliol, dan aktivasi protein kinase C. Pada alur poliol terjadi peningkatan sorbitol dalam jaringan akibat meningkatnya reduksi glukosa oleh aktivitas enzim aldose reduktase. Peningkatan sorbitol akan mengakibatkan berkurangnya kadar inositol yang menyebabkan gangguan osmolaritas membran basal.¹³

Alur hemodinamik diawali dengan gangguan hemodinamik sistemik dan renal pada penderita DM yang terjadi akibat glukotoksisitas yang menimbulkan kelainan pada sel endotel pembuluh darah. Faktor hemodinamik diawali dengan peningkatan hormon vasoaktif seperti angiotensin II. Angiotensin II juga berperan dalam perjalanan ND. Angiotensin II berperan baik secara hemodinamik maupun non-hemodinamik. Peranan tersebut antara lain merangsang vasokonstriksi sistemik, meningkatkan tahanan kapiler arteriol glomerulus, pengurangan luas permukaan filtrasi, stimulasi protein matriks ekstra selular, serta stimulasi *chemokines* yang bersifat fibrogenik. Hipotesis ini didukung dengan meningkatnya kadar prorenin, aktivitas faktor von Willebrand dan trombomodulin sebagai penanda terjadinya gangguan endotel kapiler. Hal ini juga yang dapat menjelaskan mengapa pada penderita dengan mikroalbuminuria persisten, terutama pada DM tipe 2, lebih banyak terjadi kematian akibat kardiovaskular dari pada akibat GGT. Peran hipertensi dalam patogenesis *diabetic kidney disease* masih kontroversial, terutama pada penderita DM tipe 2 karena hipertensi dapat dijumpai pada awal, bahkan sebelum diagnosis diabetes ditegakkan. Hipotesis mengatakan bahwa hipertensi tidak berhubungan langsung dengan terjadinya nefropati tetapi mempercepat progresivitas ke arah ESRD pada penderita yang sudah mengalami *diabetic kidney disease*.¹³

Dari kedua faktor di atas maka akan terjadi peningkatan TGF beta yang akan

menyebabkan proteinuria melalui peningkatan permeabilitas vaskuler. TGF beta juga akan meningkatkan akumulasi ekstraseluler matrik yang berperan dalam terjadinya ND.¹³ Pada saat jumlah nefron mengalami pengurangan yang berkelanjutan, filtrasi glomerulus dari nefron yang masih sehat akan meningkat sebagai bentuk kompensasi. Hiperfiltrasi yang terjadi pada sisa nefron yang sehat lambat laun akan menyebabkan sklerosis dari nefron tersebut.¹³

Mekanisme terjadinya peningkatan laju filtrasi glomerulus pada nefropati diabetik ini masih belum jelas benar, tetapi kemungkinan disebabkan oleh dilatasi arteriol aferen oleh efek yang tergantung glukosa, yang diperantarai hormon vasoaktif, IGF-1, *nitric oxide* (NO), prostaglandin, dan glukagon. Efek langsung dari hiperglikemi adalah rangsangan hipertrofi sel, sintesis matrik ekstraseluler, serta produksi TGF- β yang diperantarai oleh aktivasi protein kinase-C (PKC) yang termasuk dalam *serine-threonin kinase* yang memiliki fungsi pada vaskuler seperti kontraktilitas, aliran darah, proliferasi sel, dan permeabilitas kapiler. Hiperglikemia kronik dapat menyebabkan terjadinya glikasi non-enzimatis asam amino dan protein (reaksi Maillard dan Browning). Pada awalnya, glukosa akan mengikat residu asam amino secara non-enzimatis menjadi basa Schiff glikasi, lalu terjadi penyusunan ulang untuk mencapai bentuk yang lebih stabil tetapi masih reversibel dan disebut sebagai produk amadori. Jika proses ini berlanjut terus, akan terbentuk AGE's (*advance glycosilation end-products*) yang ireversibel. AGEs diperkirakan menjadi perantara bagi beberapa kegiatan seluler seperti ekspresi *adhesion molecules* yang berperan dalam penarikan sel-sel mononuklear juga pada terjadinya hipertrofi sel, sintesis matriks ekstraseluler serta inhibisi sintesis NO. Proses akan berlanjut terus sampai terjadi ekspansi mesangium dan pembentukan nodul serta fibrosis tubulointerstitialis. Hipertensi yang timbul bersama dengan bertambahnya kerusakan ginjal, juga akan mendorong sklerosis pada ginjal pasien diabetes.¹⁵

Lesi awalnya adalah hiperfiltrasi glomerulus (peningkatan laju filtrasi glomerulus) yang menyebabkan penebalan difus pada membran basal glomerulus, bermanifestasi sebagai mikroalbuminuria

(albumin dalam urin 30-300 mg/hari), merupakan tanda yang sangat akurat terhadap kerusakan vaskular secara umum dan menjadi prediktor kematian akibat penyakit kardiovaskular. Albumin persisten (albumin urin >300 mg/hari) awalnya disertai dengan GFR yang normal, namun setelah terjadi proteinuria berlebih (protein dalam urin >0,5 g/24 jam), GFR menurun secara progresif dan terjadi gagal ginjal.¹⁶

Ringkasan

DM adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Lebih dari 90 persen dari semua populasi diabetes adalah diabetes mellitus tipe 2 yang ditandai dengan penurunan sekresi insulin karena berkurangnya fungsi sel beta pankreas secara progresif yang disebabkan oleh resistensi insulin.

Hiperglikemia ini merupakan awal bencana bagi penderita DM, hal ini terbukti dan terjadi juga pada penderita dengan gangguan toleransi glukosa yang sudah terjadi kelainan komplikasi vaskuler, walaupun belum diabetes. Hiperglikemia ini dihubungkan dengan kelainan pada disfungsi endotel, sebagai cikal bakal terjadinya mikroangiopati maupun makroangiopati. Komplikasi mikroangiopati antara lain yaitu retinopati, nefropati dan neuropati.

Diabetes mellitus tipe 2, merupakan penyebab nefropati paling banyak sebagai penyebab terjadinya CKD. Kerusakan ginjal yang spesifik pada DM mengakibatkan perubahan fungsi penyaring, sehingga molekul-molekul besar seperti protein dapat lolos ke dalam kemih (albuminuria). Akibat nefropati diabetika dapat timbul kegagalan ginjal yang progresif.

Simpulan

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyebab nefropati paling banyak, sebagai penyebab terjadinya CKD.

Daftar Pustaka

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan Litbangkes Depkes RI; 2013.
2. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan

- diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB Perkeni; 2011.
3. Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid ke-3, Edisi ke-5. Jakarta: Pusat Penerbitan IPD FK UI; 2009.
4. Sharon K. Chronic kidney disease. *Critical Care Nurse*. 2006; 14:17-22.
5. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kautz T, Levin A, Steves M, et al., National kidney foundation guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003; 139:137-47.
6. Kamaludin A. Penyakit ginjal kronik. Jakarta: Bagian Ilmu Penyakit Dalam UPH; 2010.
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis. *Diabetes Care*. 2013; 36(Suppl 1):S13.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl 1):S8-S16.
9. Maulana M. Mengenal diabetes mellitus: panduan praktis menangani penyakit kencing manis. Jogjakarta: Penerbit Kata Hati; 2009.
10. Rakhmadany. Makalah diabetes melitus. Jakarta : Universitas Islam Negeri; 2010.
11. Gross JL, Azevedo SPD, Silvero SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T, et al., Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28:176-88.
12. Mlynarski WM, Placha GP, Wolkow PP, Bochenski JP, Warram JH, Krolewski AS, et al., Risk of diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with functional polymorphisms in RANTES receptor gene (CCR5) a sex-specific effect. *Diabetes*. 2005; 54:3331-5.
13. National Kidney and Urologic Diseases Informaion Clearinghouse. Kidney disease of diabetes [internet]. USA: NKUDIC; 2014 [diakses pada 7 Juli 2015]. Tersedia dari: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/kidney-disease/kidney-disease-of-diabetes/Pages/facts.aspx>
14. Prince SA. Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi ke-6. Jakarta: EGC; 2005.

15. Aru WS, Setiyohadi B, Alwi I, Marcellus S, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III. Edisi ke-5. Jakarta: UI; 2009.
16. Davey P. *At a galance medicine*. Jakarta: Erlangga; 2005.