

HUBUNGAN KADAR UREUM DAN KREATININ DENGAN TEKANAN DARAH
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT BUDI
KEMULIAAN KOTA BATAM TAHUN 2021

Kasih Purwati¹, Luis Yulia², Siti Aisah³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Batam, kasihpurwati@univbatam.ac.id

²Fakultas Kedokteran Universitas Batam, luisyulia@univbatam.ac.id

³Fakultas Kedokteran Universitas Batam, sitiaisyah127760@gmail.com

ABSTRACT

Background: Diabetes Mellitus is a chronic disease caused by high levels of sugar in the blood, diabetes mellitus can cause complications, one of which is diabetic nephropathy. Diabetic nephropathy causes kidney function to decrease so that blood levels of ureum and creatinine increase, which can cause blood pressure to increase.

Methods: This research method is an observational analytic with a cross sectional approach conducted at Budi Kemuliaan Hospital Batam City in February. The sampling technique was purposive sampling with a total sample size of 134 respondents. Bivariate analysis was carried out to determine the relationship between urea and creatinine levels with blood pressure in type 2 diabetes mellitus patients and analyzed with the Spearman Rho test which is useful for knowing the close relationship between one variable and another.

Results: From the Spearman Rho statistical test, for urea levels with blood pressure, the correlation coefficient (r) is 0.349 and $p < 0.05$, which means the correlation is weak. Creatinine levels with blood pressure also obtained a correlation coefficient (r) of 0.47 and ($p < 0.05$) which means the correlation is moderate. These results indicate that there is a positive relationship between urea and creatinine levels with blood pressure.

Conclusion: Based on this study, there is a relationship between urea and creatinine levels with blood pressure in patients with Type 2 Diabetes Mellitus at Budi Kemuliaan Hospital, Batam City.

Keywords: Urea levels, Creatinine levels, Blood pressure

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit kronik yang disebabkan oleh tingginya kadar gula dalam darah, diabetes melitus dapat menimbulkan komplikasi, salah satunya nefropati diabetik. Nefropati diabetik menyebabkan fungsi ginjal menurun sehingga kadar ureum dan kreatinin dalam darah meningkat sehingga bisa menyebabkan tekanan darah juga meningkat.

Metode: Metode penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan di Rumah Sakit Budi Kemuliaan Kota Batam pada bulan Februari. Teknik pengambilan yaitu *Purposive Sampling* dengan jumlah sampel sebanyak 134 responden. Analisa Bivariat dilakukan untuk mengetahui Hubungan Kadar Ureum dan Kreatinin dengan Tekanan Darah Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 serta dilakukan analisis dengan uji *Spearman Rho* yang berguna untuk mengetahui eratnya hubungan variabel satu dengan yang lain.

Hasil: Dari uji statistik *Spearman Rho*, untuk kadar ureum dengan tekanan darah didapatkan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,349 dan $p < 0,05$ yang berarti korelasinya lemah. Didapatkan juga kadar kreatinin dengan tekanan darah nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,47 dan ($p < 0,05$) yang berarti korelasinya sedang. Hasil tersebut menunjukkan terdapat hubungan yang positif antara kadar ureum dan kreatinin dengan tekanan darah.

Kesimpulan: Berdasarkan penelitian ini bahwa terdapat hubungan antara kadar ureum dan kreatinin dengan tekanan darah pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Budi Kemuliaan Kota Batam.

Kata kunci: Kadar Ureum, Kadar Kreatinin, Tekanan Darah

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus merupakan penyakit gangguan metabolik yang disebabkan oleh gagalnya organ pankreas dalam memproduksi hormon insulin secara memadai. Berdasarkan penyebabnya Diabetes Melitus digolongkan menjadi tiga jenis, diantaranya Diabetes Melitus tipe 1, tipe 2 dan dan Diabetes Gestasional (Kemenkes RI, 2020). Diabetes Melitus merupakan satu dari empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia dikarenakan jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir (Riskesdas, 2020).

Menurut International Diabetes Federation atau disingkat dengan (IDF) pada tahun 2019 jumlah penderita Diabetes Melitus di seluruh dunia mengalami peningkatan menjadi 436 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia yang menderita Diabetes Melitus dengan prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama di tahun 2019 dan diprediksi akan mencapai 578 juta di tahun 2030. Asia Tenggara dengan prevalensi DM pada penduduk umur 20-79 tahun sebesar 11,3%. IDF telah mengidentifikasi 10 negara dengan jumlah penderita DM tertinggi di dunia pada tahun 2019, Indonesia berada di peringkat ke tujuh, yaitu sebanyak 10,7 juta (Riskesdas, 2020).

Dari data (Riset Kesehatan Dasar, 2018) Provinsi dengan prevalensi tertinggi yaitu DKI Jakarta sebesar 3,4%. Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta menempati posisi ke tiga tertinggi di Indonesia. Sedangkan provinsi Kepulauan Riau sendiri menempati posisi ke-21 dengan jumlah masyarakat yang mengidap penyakit Diabetes semakin tahun mengalami peningkatan hampir 0,95% dari jumlah penduduk provinsi Kepri yang saat ini hampir 2 juta penduduk yaitu hampir 600 jiwa lebih.² Berdasarkan Profil Kesehatan Dinas Kesehatan Kota Batam diperoleh data penyakit Diabetes Melitus sebagai berikut: tahun 2019 berjumlah 10.224 kasus, tahun 2020 berjumlah 10.622

kasus, 2021 berjumlah 14.806 kasus, ini menunjukkan terjadi peningkatan penderita Diabetes Melitus setiap tahunnya.

Peneliti juga melakukan survey pendahuluan dan di dapatkan data Dinas Kesehatan kota Batam dimana salah satu rumah sakit terbanyak penderita Diabetes Melitus adalah di Rumah Sakit Budi Kemuliaan Kota Batam, dimana pada tahun 2019 berjumlah 241 penderita, 2020 berjumlah 352 penderita, 2021 terdapat 482 penderita, ini menunjukkan terjadi peningkatan penderita diabetes melitus tipe 2 setiap tahunnya. Survey pendahuluan yang dilakukan peneliti di Rumah Sakit Budi Kemuliaan Batam didapatkan 10 penderita diabetes melitus tipe 2, dari 10 penderita tersebut terdapat 7 yang mengalami ureum dan kreatinin tinggi beserta tekanan darah tinggi, 3 diantaranya mengalami ureum dan kreatinin normal beserta tekanan darah normal.

Pada perjalanan penyakit Diabetes Melitus tipe 2 dapat menimbulkan berbagai komplikasi, baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler. Salah satu komplikasi mikrovaskuler yaitu nefropati diabetik. Nefropati diabetik adalah komplikasi yang sangat sering pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, prediktor independen mortalitas dan morbiditas kardiovaskular dan penyebab utama gagal ginjal di sebagian besar negara maju (Collard *et al*, 2018).

Nefropati diabetik ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang progresif, hipertensi, proteinuria, dan tanda-tanda insufisiensi ginjal kronik lainnya. Parameter untuk mengetahui fungsi ginjal dan progresi penyakit ginjal kronik adalah Laju Filtrasi Glomerulus (LFG), dimana penurunan LFG akan diikuti dengan kenaikan ureum dan kreatinin darah, karena kedua senyawa ini hanya dapat diekskresi oleh ginjal (Lutfiana N, 2019).

Ureum merupakan produk nitrogen terbesar yang dikeluarkan melalui ginjal yang berasal dari diet dan protein endogen yang telah difiltrasi oleh glomerulus dan sebagian direabsorpsi oleh tubulus. Ureum akan lebih

banyak lagi direabsorpsi pada keadaan di mana urin lambat atau terganggu (dehidrasi) yang akan menyebabkan oliguria. Kejadian ini akan merangsang terbentuknya hormone enzimatik yaitu renin. Renin yang telah diproduksi akan bekerja sama dengan hormon aldosterone dan angiotensin, lalu membentuk sistem renin-angiotensin aldosterone system (RAAS), akibatnya akan terjadi efek vasokonstriksi sehingga menyebabkan tekanan darah meningkat.

Menurunnya filtrasi glomerulus juga menyebabkan kadar kreatinin serum akan meningkat. Kreatinin merupakan produk metabolisme yang memiliki molekul lebih besar dari ureum dan pada dasarnya tidak permeabel terhadap membran tubulus. Oleh karena itu, kreatinin yang difiltrasi hampir tidak ada yang direabsorpsi, sehingga kreatinin ini mencerminkan kerusakan ginjal yang paling sensitif karena dihasilkan secara konstan oleh tubuh.

Hipertensi atau peningkatan tekanan darah yang terjadi akibat penyakit ginjal merupakan mekanisme umpan balik untuk menurunkan dan menyeimbangkan substansi yang keluar agar tekanan darah menjadi normal kembali, tetapi apabila kerusakan ginjal (*renal disease*) tidak diobati dengan baik, maka akan menambah berat penyakit hipertensi. Sehingga penanganan Hipertensi pada penyakit ginjal harus dilihat secara baik, karena keduanya saling berhubungan erat, dimana penyakit ginjal dapat menyebabkan hipertensi, dan hipertensi yang menetap dapat menyebabkan penyakit ginjal yang lebih memburuk lagi (Hall, 2013).

Beratnya pengaruh hipertensi pada ginjal tergantung dari tingginya tekanan darah dan lamanya menderita hipertensi. Makin tinggi tekanan darah dalam waktu lama makin berat komplikasi yang dapat ditimbulkan. Beberapa penelitian klinik menunjukkan hubungan erat tekanan darah dengan kejadian serta mortalitas kardiovaskuler, progresivitas nefropati, retinopati. Tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol merupakan salah satu penyebab peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam

darah. Kadar kreatinin yang tinggi delapan kali lebih umum ditemukan diantara para penderita hipertensi dibanding individu lain yang tekanan darahnya normal (Lilis, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya Valentina Mambararum Trihartati 2019, tentang Kadar Ureum dan Kreatinin pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2, didapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan Kadar Ureum dan Kreatinin pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Hasil serupa didapatkan oleh, Ela Melani pada tahun 2020 didapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan Kadar Ureum dan Kreatinin pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Penelitian selanjutnya dilakukan oleh Nurmalaris Amira 2014, Hubungan Tekanan Darah dan Lama Menderita Diabetes dengan Laju Filtrasi Glomerulus pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2 didapatkan hasil menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara Tekanan Darah dengan Laju Filtrasi Glomerulus.

Sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian tersebut karena dilihat dari komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 seperti gagal ginjal dan hipertensi cukup berat dan sering dijumpai pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2. Maka dari itu peneliti ingin melakukan penelitian lebih lanjut mengenai "Hubungan Kadar Ureum dan Kreatinin dengan Tekanan Darah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Budi Kemuliaan Kota Batam Tahun 2021.

SUBJEK DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien Diabetes Melitus Tipe 2 pada tahun 2021 di Rumah Sakit Budi Kemuliaan Kota Batam yang berjumlah 134 sampel. Teknik pengambilan sampel menggunakan *Purposive Sampling*. Teknik pengambilan data menggunakan data sekunder yaitu data rekam medis di Rumah Sakit Budi Kemuliaan Kota Batam Tahun 2021. Analisis data menggunakan *Spearman test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Analisis Univariat

1. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Kadar Ureum

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Kadar Ureum

Kadar Ureum	Frekuensi (f)	Persentase (%)
Normal	58	43,3
Tinggi	76	56,7
Total	134	100

Tabel 1 menunjukkan bahwa dalam penelitian ini dari sebanyak 134 sampel, didapatkan pasien dengan kadar ureum tinggi sebanyak 76 pasien (56,7%) dan kadar ureum normal sebanyak 58 pasien (43,3%).

Hal ini disebabkan karena pada penderita diabetes melitus tipe 2 terjadi suatu resistensi insulin atau berkurangnya efektifitas biologis dari insulin akibat kekurangan insulin maka glukosa tidak dapat diubah menjadi glikogen sehingga kadar gula darah meningkat (hiperglikemi). Ginjal tidak dapat menahan hiperglikemi, sehingga apabila terjadi hiperglikemi maka ginjal tidak bisa menyaring dan mengabsorpsi sejumlah glukosa dalam darah. Adanya gangguan pada ginjal dapat mengakibatkan peningkatan ureum yang dibuang di dalam darah sehingga kadar ureum tinggi mendominasi dan terbanyak pada penelitian ini. Ureum merupakan substansi yang dibuang ginjal dari tubuh sehingga dapat mengukur fungsi ginjal.

Diabetes Melitus dimana tidak diimbangi dengan pola perilaku hidup sehat bisa berdampak pada masalah gangguan ginjal yang serius. Gangguan ginjal dapat terdeteksi dari adanya perubahan nilai kadar ureum. Ureum merupakan produk sisa metabolik dari protein. Berasal dari protein makanan menjadi asam amino yang sebagian besar dijadikan oleh bakteri kemudian di pecah menjadi amoniak. Di hati amoniak di ubah menjadi ureum yang masuk ke sirkulasi dan dilanjutkan oleh ginjal untuk dieksresikan dalam urine, apabila terjadi kerusakan atau terjadinya gangguan fungsi ginjal maka kadar ureum dalam darah akan meningkat dan meracuni tubuh (Ferguson *et al*, 2016).

Hiperglikemia pada pasien diabetes melitus tipe 2 menjadi penyebab awal terjadinya gangguan pada ginjal dengan adanya perubahan pada membran basalis glomerulus yaitu proliferasi dari sel-sel mesangium, sehingga terjadi glomerulosklerosis. Indikator fungsi ginjal adalah dengan menilai laju filtrasi glomerulus, dan apabila nilai ini mengalami penurunan maka kadar ureum akan meningkat (McFarlane *et al*, 2018).

Faktor yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar ureum pada penderita diabetes melitus yaitu adanya penyakit komplikasi gagal ginjal kronik dan hipertensi sehingga terjadinya peningkatan kadar ureum. Terjadi penurunan kadar ureum bisa disebabkan karena adanya gangguan fungsi hati dan kurangnya asupan protein. Sedangkan kadar ureum normal pada penderita diabetes melitus dikarenakan pasien diabetes melitus mengikuti pola hidup sehat seperti mengontrol kadar gula darah dan tidak mengkonsumsi berbagai macam obat yang menyebabkan rusaknya fungsi ginjal (Bamanikar *et al*, 2016).

Hal ini sejalan dengan pemeriksaan kadar ureum pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang diteliti Syahlani pada tahun 2016, didapatkan hasil pemeriksaan kadar ureum tinggi berjumlah 22 orang (55%) dari jumlah sampel 40 orang, dan yang normal berjumlah 18 orang (45%). Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Ela Melani pada tahun 2020, didapatkan hasil pemeriksaan kadar ureum tinggi 51,6 % dan dan normal berjumlah 48,3 %.

2. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Kadar Kreatinin

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Kadar Kreatinin

Kadar Kreatinin	Frekuensi (f)	Persentase (%)
Normal	69	51,5
Tinggi	65	48,5
Total	134	100

Tabel 2 menunjukkan bahwa dalam penelitian ini dari sebanyak 134 sampel, didapatkan pasien dengan kadar kreatinin normal sebanyak 69 pasien (51,5%) dan kadar kreatinin tinggi sebanyak 65 pasien (48,5%).

Hasil diatas menunjukkan bahwa tinggi rendahnya kreatinin dalam darah digunakan sebagai indikator penting dalam menentukan apakah pasien diabetes melitus tipe 2 mengalami gangguan fungsi ginjal, sehingga pemeriksaan kreatinin serum berfungsi sebagai indikator perjalanan penyakit DM yang berpotensi mengalami gagal ginjal.

Peningkatan kadar kreatinin serum pasien diabetes melitus dimulai dengan adanya mikroalbuminuria atau proteinuria dimana proses tersebut merupakan komplikasi kronis penderita diabetes melitus. Komplikasi kronis biasanya terjadi 10-15 tahun setelah awitan diabetes (Smeltzer, 2013).

Perkembangan penyakit diabetes melitus menjadi gagal ginjal akhir juga diduga dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain genetik, diet, dan kondisi medik seperti hipertensi dan kadar gula darah yang tinggi dan tidak terkontrol. Hipertensi sistemik menyebabkan hiperfiltrasi dan abnormalitas hemodinamik yang meningkatkan perkembangan kerusakan glomeruli dan nefropatik diabetik (Decroli E, 2019).

Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Hal ini dikarenakan konsentrasi dalam plasma dan ekskresinya di urin dalam 24 jam relatif konstan. Kadar kreatinin darah yang lebih besar dari normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal. Kreatinin adalah produk metabolisme yang memiliki molekul lebih besar dari ureum dan pada dasarnya tidak permeable terhadap membran tubulus.

Oleh karena itu, kreatinin yang difiltrasi hampir tidak ada yang direabsorpsi, sehingga sebenarnya semua kreatinin yang difiltrasi oleh glomerulus akan diekskresikan ke dalam urin. Namun sejumlah kecil kreatinin disekresikan oleh tubulus, sehingga jumlah kreatinin yang diekskresikan dalam urin sedikit melebihi jumlah yang difiltrasi (Irawati, 2016).

Kreatinin merupakan produk penguraian kreatin. Kreatin disintesis di hati dan terdapat pada hampir semua otot rangka sehingga individu dengan massa otot besar dapat memiliki nilai yang lebih tinggi. Peningkatan dua kali lipat kadar kreatinin serum mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%. Menurunnya filtrasi glomerulus menyebabkan kadar kreatinin serum akan meningkat. Kreatinin serum ini mencerminkan kerusakan ginjal yang paling sensitif karena dihasilkan secara konstan oleh tubuh. Berdasarkan teori faktor yang mempengaruhi meningkatnya plasma kreatinin dalam darah antara lain diet tinggi protein, dan yang mempengaruhi menurunnya plasma kreatinin dalam darah adalah diet rendah protein dan berkurangnya massa otot (Chadijah S, 2011).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Nurhayati pada tahun 2019 bahwa dari 64 penderita diabetes melitus tipe 2 diperoleh kadar kreatinin serum normal sebanyak 33 orang (51,6%), kadar kreatinin serum tinggi sebanyak 25 orang (39,1%), dan kadar kreatinin serum rendah sebanyak 6 orang (9,4%).

3. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Tekanan Darah

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Tekanan Darah

Tekanan Darah	Frekuensi (f)	Persentase (%)
Normal	34	25,4
Prehipertensi	23	17,2
Hipertensi Stadium 1	38	28,4
Hipertensi Stadium 2	39	29,1
Total	134	100

Tabel 3 menunjukkan bahwa dalam penelitian ini dari sebanyak 134 sampel, didapatkan pasien dengan tekanan darah hipertensi stadium 2 sebanyak 39 pasien (29,1%), tekanan darah hipertensi stadium 1 sebanyak 38 pasien (28,4%), tekanan darah normal sebanyak 34 pasien (25,4%), dan tekanan darah prehipertensi sebanyak 23 pasien (17,2 %).

Hal ini disebabkan oleh kadar gula dalam darah yang terus menerus tinggi dapat merusak pembuluh darah melalui berbagai mekanisme pada tingkat jaringan, sel dan biokimia menimbulkan stres oksidatif, aktivasi *protein kinase C (PKC)*, *reseptor advanced glycated end product (RAGE)*, sehingga menyebabkan *vasokonstriksi*, aktivasi respon peradangan dan trombosis. Kerusakan sel-sel endotel akibat hiperglikemi mencetuskan reaksi imun dan inflamasi sehingga akhirnya terjadi pengendapan trombosit, makrofag, dan jaringan fibrosis serta proliferasi sel otot polos pembuluh darah yang merupakan awal terjadinya lesi aterosklerosis. Terjadinya aterosklerosis pada pembuluh darah dalam jangka panjang dapat memicu peningkatan tekanan darah (Sari G, 2017).

Peningkatan tekanan darah pada keadaan hiperglikemi merupakan suatu proses yang kompleks, hormon insulin berperan penting terhadap perkembangan hipertensi, pasien hipertensi dengan DM dijumpai gangguan transport glukosa yang mengakibatkan glukosa serum meningkat dan menstimulasi pankreas untuk memproduksi insulin, peningkatan insulin berkontribusi terhadap hipertensi melalui peningkatan pengaktifan simpatis atau dengan stimulasi hipertrofi sel otot polos vaskular yang meningkatkan resistensi pembuluh darah. Hipertrofi vaskular dapat terjadi akibat efek mitogenik langsung dari insulin atau melalui peningkatan sensitivitas faktor pertumbuhan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang berasal dari platelet (Jelantik, 2014).

Pada keadaan hiperglikemi dan resisten insulin terjadi penurunan nitrit oksida (NO)

sebagai vasodilator yang pada keadaan normal pembuluh darah akan selalu mensintesis NO. faktor pertumbuhan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang berasal dari platelet.¹⁵ Pada keadaan hiperglikemi dan resisten insulin terjadi penurunan nitrit oksida (NO) sebagai vasodilator yang pada keadaan normal pembuluh darah akan selalu mensintesis NO. Pembentukan NO oleh sintesis *enzimatik L-arginin* dikatalisis oleh *nitrit oxide synthase (NOS)*, penurunan NO terjadi akibat adanya penurunan NOS yang terjadi akibat penurunan ketersediaan substratnya yakni *L-arginin*. Keadaan ini menyebabkan pembuluh darah *vasokonstriksi* sehingga terjadi hipertensi. Faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan tekanan darah adalah faktor keturunan, usia, jenis kelamin, stres fisik dan psikis, kegemukan, pola makan tidak sehat, konsumsi garam yang tinggi, kurangnya aktivitas fisik, penyakit lain, dan merokok (Damayanti, 2018).

Salah satu komplikasi dari tingginya tekanan darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah kerusakan ginjal. Hipertensi dan kerusakan ginjal saling mempengaruhi. Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan ginjal, sebaliknya gagal ginjal kronik dapat menyebabkan hipertensi. Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan struktur pada arteriol di seluruh tubuh, ditandai dengan fibrosis dan hialinisasi dinding pembuluh darah. Organ sasaran utama adalah jantung, otak, ginjal, dan mata. Pada ginjal, arteriosklerosis akibat hipertensi lama menyebabkan nefrosklerosis (Masi G, 2018).

Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan Dewa Gede pada tahun 2019, bahwa dari 45 responden diperoleh responden dengan kondisi hiperglikemia sebanyak 17,8% dan mengalami hipertensi tahap 1 sebesar 66,7% serta hipertensi tahap 2 sebesar 33,3%. Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Cut Firdina pada tahun 2016, bahwa dari 317 populasi pasien diabetes melitus tipe 2 didapatkan 233 pasien (73,5%) menderita hipertensi.

B. Analisis Bivariat

1. Hubungan antara Kadar Ureum dengan Tekanan Darah

Tabel 4. Analisis Hubungan Kadar Ureum dengan Tekanan Darah Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Kadar Ureum	Tekanan Darah										P Value
	Normal		Pre-hipertensi		Hipertensi Stadium 1		Hipertensi Stadium 2		Total		
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
Normal	22	37,9	13	22,4	15	25,9	8	13,8	58	100	0,000
Tinggi	12	15,8	10	13,2	23	30,3	31	40,8	76	100	
Total	34		23		38		39		134		

Berdasarkan Tabel 4 diatas hasil analisis hubungan kadar ureum dengan tekanan darah, didapatkan kadar ureum tinggi dengan hipertensi stadium 2 sebanyak 31 pasien (40,8%) sedangkan kadar ureum tinggi dengan hipertensi stadium 1 sebanyak 23 pasien (30,3%), kadar ureum normal dengan tekanan darah normal sebanyak 22 pasien (37,9%) sedangkan kadar ureum normal dengan hipertensi stadium 1 sebanyak 15 pasien (25,9%), kadar ureum normal dengan prehipertensi sebanyak 13 pasien (22,4%) sedangkan kadar ureum tinggi dengan tekanan darah normal sebanyak 12 pasien (15,8%), kadar ureum tinggi dengan prehipertensi sebanyak 10 pasien (13,2%) sedangkan kadar ureum normal dengan hipertensi stadium 2 sebanyak 8 pasien (13,8%).

Dari hasil uji statistik dengan *spearman rho* antara variabel kadar ureum dengan tekanan darah *p-value* sebesar 0,000 (<0,05), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa H01 ditolak, dimana terdapat hubungan antara kadar ureum dengan tekanan darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 dan diperoleh nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,349 yang berarti interpretasi nilai (r) korelasinya lemah, kemudian koefisien bertanda positif menunjukkan terdapat hubungan positif antara kadar ureum dengan tekanan darah. Hubungan kedua variabel searah yang apabila tekanan darah normal maka kadar ureum rendah Begitu

sebaliknya, apabila tekanan darah tinggi maka kadar ureum tinggi.

Pada perjalanan penyakit diabetes melitus tipe2 terjadi penurunan fungsi selbeta pankreas

pankreas dan peningkatan insulin yang berlanjut sehingga terjadi hiperglikemia kronik dan segala dampaknya. Hiperglikemia kronik ini semakin merusak sel beta secara gradual di satu sisi dan memperburuk resistensi insulin di sisi lain, sehingga penyakit diabetes melitus tipe 2 semakin progresif dan dapat menimbulkan berbagai komplikasi, baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler. Pada komplikasi mikrovaskuler yaitu mengenai pembuluh darah kecil didalam ginjal mengalami kematian, disebut dengan nefropati. Salah satu indikator fungsi ginjal adalah dengan menilai *Glomeruler Filtration Rate* (GFR). GFR memberikan informasi tentang jumlah jaringan ginjal yang berfungsi, apabila nilai GFR mengalami penurunan maka kadar ureum akan meningkat (Alfonso, 2016).

Ureum merupakan produk nitrogen terbesar yang dikeluarkan melalui ginjal yang berasal dari diet dan protein endogen yang telah difiltrasi oleh glomerulus dan sebagian direabsorpsi oleh tubulus. Ureum akan lebih banyak lagi direabsorpsi pada keadaan di mana urin lambat atau terganggu (dehidrasi) yang akan menyebabkan oliguria. Kejadian ini akan merangsang terbentuknya hormone enzimatik yaitu renin (dikeluarkan oleh sel granular apparatus jukstraglomerulus). Renin yang telah

diproduksi akan dibawa oleh darah yang dapat berikatan dengan angiotensinogen menjadi *angiotensin I*, *angiotensin I* yang terbentuk dapat dirubah menjadi *angiotensin II* oleh ACE (*angiotensin converting enzim*) yang diproduksi di jaringan paru maupun di sel endotel pembuluh darah. *Angiotensin II* dapat mengaktifkan AT1 Reseptor akibatnya akan terjadi efek vasokonstriksi yang kuat pada pembuluh darah, rangsangan aldosteron yang menyebabkan retensi Na dan Air, meningkatnya inflamasi, meningkatnya oksidatif stress yang menurunkan kadar NO, dan meningkatnya fibrosis. *Angiotensin converting enzim* yang ada dalam darah juga mempunyai efek menurunkan bradikinin dan *Nitric Oxide* (NO) yang menambah terjadinya efek Vasokonstriksi (Sheerwood L, 2014).

Angiotensin II juga tidak hanya dihasilkan oleh renin, tetapi juga oleh non renin yaitu dapat diproduksi langsung oleh angiotensinogen dan *angiotensin I* tanpa ACE (melalui enzim chymase). Rangsangan Aldosteron oleh *angiotensin II* akan menyebabkan retensi natrium dan air. Angiotensin II juga mempunyai efek meningkatkan risiko terjadinya *atherosclerosis* akibat meningkatnya inflamasi. Sehingga pada akhirnya efek keseluruhan akan menyebabkan meningkatnya tekanan darah atau hipertensi (Sheerwood L, 2014).

Hipertensi atau peningkatan tekanan darah yang terjadi akibat penyakit ginjal merupakan mekanisme umpan balik untuk menurunkan dan menyeimbangkan substansi yang keluar agar tekanan darah menjadi normal kembali, tetapi apabila kerusakan ginjal (*renal disease*) tidak diobati dengan baik, maka akan menambah berat penyakit hipertensi. Sehingga penanganan hipertensi pada penyakit ginjal harus dilihat secara baik, karena keduanya saling berhubungan erat, dimana penyakit ginjal dapat menyebabkan hipertensi, dan hipertensi yang menetap dapat menyebabkan penyakit ginjal yang lebih memburuk lagi (Hall, 2013).

Salah satu komplikasi dari tingginya tekanan darah pada pasien diabetes melitus tipe

2 adalah kerusakan ginjal. Hipertensi dan kerusakan ginjal saling mempengaruhi. Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan ginjal, sebaliknya gagal ginjal kronik dapat menyebabkan hipertensi. Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan struktur pada arteriol di seluruh tubuh, ditandai dengan fibrosis dan hialinisasi dinding pembuluh darah. Organ sasaran utama adalah jantung, otak, ginjal, dan mata. Pada ginjal, arteriosklerosis akibat hipertensi lama menyebabkan nefrosklerosis. Gangguan ini merupakan akibat langsung iskemia karena penyempitan lumen pembuluh darah intrarenal. Penyumbatan arteri dan arteriol akan menyebabkan kerusakan glomerulus dan atrofi tubulus, sehingga seluruh nefron rusak, yang menyebabkan terjadinya gagal ginjal kronik. Hipertensi mengakibatkan perubahan kadar ureum melebihi normal oleh karena proses abnormal sel ginjal. Penyakit ginjal dan hipertensi dapat menjadi penyakit ginjal kronik, Penyakit gagal ginjal kronik ditandai dengan abnormalitas struktur ataupun penurunan fungsi ginjal (Masi G, 2018).

Selain tekanan darah, terdapat faktor lain yang menentukan kadar ureum dalam darah diantaranya peningkatan katabolisme protein jaringan disertai dengan keseimbangan nitrogen yang negatif, seperti terjadi demam, penyakit yang mengakibatkan atrofi, tirotoksikosis, koma diabetika atau setelah trauma ataupun operasi besar. Pemecahan protein plasma yang berlebihan, seperti pada penderita leukemia, pelepasan protein lekosit menyebabkan uream plasma yang tinggi. Obat Triamteren (Dyrenium), Antibiotik (Basitrasin, Sefaloridin dan lain-lain (Joyce *et al*, 2014).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Kanwar pada tahun 2015 terhadap 603 penderita DM tipe 2 memperoleh hasil bahwa 58,3% dari DM tipe 2 menunjukkan peningkatan kadar ureum. Pada penelitian yang dilakukan Yadaf pada tahun 2014, terdapat hubungan positif dan signifikan antara peningkatan kadar ureum darah dengan semakin lama dan berat stadium hipertensi.

2. Hubungan Kadar Kreatinin dengan Tekanan Darah

Tabel 5. Analisis Hubungan Kadar Kreatinin dengan Tekanan Darah Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Kadar Kreatinin	Tekanan Darah								Total		P Value
	Normal		Pre-hipertensi		Hipertensi Stadium 1		Hipertensi Stadium 2				
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
Normal	27	39,1	18	26,1	15	21,7	9	13,0	69	100	0,000
Tinggi	7	10,8	5	7,7	23	35,4	30	46,2	65	100	
Total	34		23		38		39		134		

Berdasarkan Tabel 5 diatas hasil analisis hubungan kadar kreatinin dengan tekanan darah, didapatkan kadar kreatinin tinggi dengan hipertensi stadium 2 sebanyak 30 pasien (46,2%) sedangkan kadar kreatinin normal dengan tekanan darah normal sebanyak 27 pasien (39,1%), kadar kreatinin tinggi dengan hipertensi stadium 1 sebanyak 23 pasien (35,4%) sedangkan kadar kreatinin normal dengan prehipertensi sebanyak 18 pasien (26,1%), kadar kreatinin normal dengan hipertensi stadium 1 sebanyak 15 pasien (21,7%) sedangkan kadar kreatinin normal dengan hipertensi stadium 2 sebanyak 9 pasien (13,0%), kadar kreatinin tinggi dengan tekanan darah normal sebanyak 7 pasien (10,8%) sedangkan kadar kreatinin tinggi dengan prehipertensi sebanyak 5 pasien (7,7%).

Dari hasil uji statistik dengan *spearman rho* antara variabel kadar kreatinin dengan tekanan darah *p-value* sebesar 0,000 (<0,05), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa H_0 ditolak, dimana terdapat hubungan antara kadar kreatinin dengan tekanan darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 dan diperoleh nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,470 yang berarti interpretasi nilai (r) korelasinya sedang, kemudian koefisien bertanda positif menunjukkan terdapat hubungan positif antara kadar kreatinin dengan tekanan darah. Hubungan kedua variabel searah yang apabila kadar kreatinin normal maka tekanan darah

rendah. Begitu sebaliknya, apabila kadar kreatinin tinggi maka tekanan darah tinggi.

Sama halnya dengan pembahasan mengenai kadar ureum yang tinggi pada pasien diabetes melitus tipe 2, kadar kreatinin berhubungan dengan laju filtrasi glomerulus, dengan rendahnya nilai filtrasi maka tinggi kadar kreatinin. Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Hal ini dikarenakan konsentrasi dalam plasma dan ekskresinya di urin dalam 24 jam relatif konstan. Kadar kreatinin darah yang lebih besar dari normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Sukandar E, 2013).

Kreatinin adalah produk metabolisme yang memiliki molekul lebih besar dari ureum dan pada dasarnya tidak permeabel terhadap membran tubulus. Oleh karena itu, kreatinin yang difiltrasi hampir tidak ada yang direabsorpsi, sehingga sebenarnya semua kreatinin yang difiltrasi oleh glomerulus akan diekskresikan ke dalam urin. Namun sejumlah kecil kreatinin disekresikan oleh tubulus, sehingga jumlah kreatinin yang diekskresikan dalam urin sedikit melebihi jumlah yang difiltrasi (Irawati, 2016).

Kreatinin merupakan produk penguraian kreatin. Kreatin disintesis di hati dan terdapat pada hampir semua otot rangka sehingga individu dengan massa otot besar dapat memiliki nilai yang lebih tinggi. Ada beberapa

faktor yang mempengaruhi peningkatan plasma kreatinin, antara lain diet tinggi kreatinin dari daging atau suplemen kaya kreatinin. Menurunnya sekresi kreatinin akibat kompetisi dengan asam keton, anion organik (pada uremia), atau obat (*simetidin, sulfa*) (Effendi, 2014).

Peningkatan dua kali lipat kadar kreatinin serum mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%, demikian juga peningkatan tiga kali lipat mengisyaratkan penurunan fungsi ginjal sebesar 75%. Menurunnya filtrasi glomerulus, menyebabkan klirens kreatinin akan menurun dan kadar kreatinin serum akan meningkat. Kadar kreatinin, kadar urea nitrogen darah juga biasanya meningkat. Kreatinin serum ini mencerminkan kerusakan ginjal yang paling sensitif karena dihasilkan secara konstan oleh tubuh (Ela M, 2020).

Peningkatan tekanan darah yang terjadi akibat penyakit ginjal merupakan mekanisme umpan balik untuk menurunkan dan menyeimbangkan substansi yang keluar agar tekanan darah menjadi normal kembali. Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan ginjal, sebaliknya gagal ginjal kronik dapat menyebabkan hipertensi. Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan struktur pada arteriol di seluruh tubuh, ditandai dengan fibrosis dan hialinisasi dinding pembuluh darah. Pada ginjal, arteriosklerosis akibat hipertensi lama menyebabkan nefrosklerosis. Gangguan ini merupakan akibat langsung iskemia karena penyempitan lumen pembuluh darah intrarenal. Penyumbatan arteri dan arteriol akan menyebabkan kerusakan glomerulus dan atrofi tubulus, sehingga seluruh nefron rusak, yang menyebabkan terjadinya gagal ginjal kronik (Masi G, 2018).

Kadar kreatinin serum yang rendah menggambarkan menurunnya volume otot skeletal. Pada pasien diabetes melitus tipe 2 otot skeletal merupakan target jaringan terhadap insulin, dan terjadi resistensi terhadap insulin. Penurunan volume otot skeletal akan

mengakibatkan menurunnya target insulin. Hal ini menjelaskan, mengapa pada penderita diabetes melitus tipe 2 memiliki kadar serum kreatinin yang rendah (Harita, 2009).

Hasil pemeriksaan kreatinin bisa saja mendapatkan nilai kreatinin yang lebih tinggi dari nilai kreatinin normal. Nilai kreatinin yang tinggi bisa disebabkan oleh beberapa kondisi. Kondisi yang pertama yaitu kondisi normal, dimana hasil pemeriksaan kreatinin dapat lebih tinggi dari nilai normal apabila seseorang banyak mengkonsumsi daging, suplemen protein atau sumber protein lainnya dan berolahraga dengan intensitas yang sangat tinggi. Namun biasanya, peningkatan nilai kreatinin karena hal-hal tersebut tidak akan terlalu tinggi dibandingkan apabila peningkatan nilai kreatinin yang dikarenakan suatu penyakit. Kondisi yang kedua yaitu dehidrasi, Sekitar 60-70% dari tubuh terdiri dari cairan. Kebutuhan cairan tubuh yang tercukupi memelihara semua organ agar dapat berfungsi dengan baik, salah satunya adalah ginjal. Dehidrasi berat dapat menyebabkan kerusakan ginjal dan meningkatkan kadar kreatinin. Kondisi yang ketiga yaitu penyakit ginjal, kadar kreatinin yang lebih tinggi dari normal dapat merupakan gejala penyakit ginjal seperti *Glomerulonefritis*, *Pielonefritis*, penyakit ginjal kronik dan gagal ginjal. Kondisi yang keempat yaitu sumbatan aliran urinasi, hal-hal yang dapat menyumbat dan mengganggu jalannya urinasi seperti pembesaran pada prostat dan batu ginjal dapat menyebabkan gangguan dari pembuangan kreatinin sehingga kadar kreatinin dapat meningkat. Kondisi yang kelima yaitu, efek samping obat, beberapa obat seperti *Cimetidine*, *Ranitidine* dan *Trimetoprim* dapat mengurangi sekresi atau pembuangan kreatinin pada urin sehingga menyebabkan kreatinin darah meningkat. Nilai kreatinin biasanya akan menjadi normal kembali setelah beberapa bulan menghentikan konsumsi obat-obatan tersebut. Kondisi yang terakhir yaitu gangguan aliran darah ke ginjal, Pasien yang mengalami syok, kekurangan cairan, atau *aterosklerosis* biasanya akan mengalami

gangguan aliran darah yang menuju ke ginjal. Akibatnya, pasien tersebut tidak memiliki nilai kreatinin normal (Sitti, 2018).

Pada penelitian yang dilakukan Apriani L pada tahun 2016 didapatkan korelasi yang sangat kuat antara hipertensi dengan kadar kreatinin, dengan nilai r 0,727. Nurhayati pada tahun 2019 mendapatkan dari 46 orang diabetes melitus tipe 2 yang hipertensi, sebanyak 22 orang (47,8%) dengan kadar kreatinin tinggi, sebanyak 20 orang (43,5%) dengan kadar kreatinin normal, dan sebanyak 4 orang (8,7%) dengan kadar kreatinin rendah.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di Rumah Sakit Budi Kemuliaan 2021, dapat disimpulkan bahwa :

1. Didapatkan pasien dengan kadar ureum tinggi sebanyak 56,7% dan kadar ureum normal sebanyak 43,3%.
2. Didapatkan pasien dengan kadar kreatinin normal sebanyak 51,5% dan kadar kreatinin tinggi sebanyak 48,5%.
3. Didapatkan tekanan darah hipertensi stadium 2 sebanyak 29,1%, tekanan darah hipertensi stadium 1 sebanyak 28,4%, pasien dengan tekanan darah normal sebanyak 25,4%, dan tekanan darah prehipertensi sebanyak 17,2%.
4. Terdapat hubungan signifikan antara hubungan kadar ureum dengan tekanan darah dengan nilai p -value 0,000 ($<0,05$) dan diperoleh nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,349 dan yang berarti interpretasi nilai (r) korelasinya lemah, kemudian koefisien bertanda positif menunjukkan terdapat hubungan positif antara kadar ureum dengan tekanan darah.
5. Terdapat hubungan signifikan antara hubungan kadar kreatinin dengan tekanan darah dengan nilai p -value 0,000 ($<0,05$) dan diperoleh nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,470 dan yang berarti interpretasi nilai (r) korelasinya sedang, kemudian koefisien bertanda positif menunjukkan terdapat hubungan positif antara kadar kreatinin dengan tekanan darah.

SARAN

Diharapkan agar pasien diabetes melitus tipe 2 untuk rajin konsultasi ke dokter seawal mungkin dan mengontrol gula darah agar dapat mencegah terjadinya komplikasi kerusakan ginjal dan hipertensi. Diharapkan juga dapat melitus menambah pengetahuan dan wawasan bagi masyarakat tentang komplikasi diabetes tipe 2. Serta Diharapkan bagi peneliti lainnya agar dapat melakukan penelitian dengan metode yang lain, dan diharapkan dapat menggunakan tentang faktor-faktor lain yang berhubungan dengan diabetes melitus tipe 2 dengan terjadinya komplikasi terhadap ginjal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dr. Putra Hendra, Sp.PD., M.Biomed dan dr. Andi Ipaljri Saputra, M.Kes yang telah memberikan saran dan kritik pada penelitian ini. Ucapan terimakasih juga penulis ucapkan kepada Rumah Sakit Budi Kemuliaan Kota Batam.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfonso, A. A., & Mongan, A. E., (totodaftar2016). *Gambaran Kadar Kreatinin Serum Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis*. Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado.
- Bamanikar SA, Bamanikar AA, Arora A (2016). *Study of Serum urea and Creatinine in Diabetic and nondiabetic patients in in a tertiary teaching hospital. J. Clin Med Res, 2 (1): 12-15*.
- Black joyce. M & Jane Hokanse Hawks, (2014). *Medical Surgical Nursing vol 2*. Jakarta: Salemba
- Chadijah S. (2011). Perbedaan Status Gizi, Ureum Dan Kreatinin Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Dengan Diabetes Melitus Dan Non Diabetes Melitus Di Rsud Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Semarang
- Damayanti E. (2018). *Hubungan Nilai Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Anemia*

- Pada Pasien Diabetes Melitus*. Skripsi. Decroli E. (2019). *Diabetes Melitus Tipe II*. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Di Poliklinik Geriatri RSUD Ulin Banjarmasin.
- Didier Collard., Tom F., Ron JG., Liffert V., Bert-Jan H. van den Born. (2018). *Creatinine Rise During Blood Pressure Therapy and the Risk of Adverse Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*; American Heart Association, Inc.
- Effendi I (Ed).(2014). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi VI*. Jakarta: InternaPublishing.
- Ela Melani. (2020). *Gambaran Kadar Ureum Kreatinin Pada Penderita Diabetes Tipe-2 Di Rumah Sakit Otika Medika Serang Banten*.
- Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. (2016). *Change in estimated glomerular filtration rate and outcomes in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(3):240–4*.
- Hall JE, Granger JP, Hall ME, (2013). *The Kidney. Physiology and pathophysiology of Hypertension*. 5th Ed. USA: Elsevier Inc.
- Harita, N., Hayashi, T., Sato, K.K., Nakamura, Y., Yoneda, T., Endo, G., Kambe, H. (2009). *Lower Serum Kreatinin Is a New Risk Factor of Type-2 Diabetes*. *Diabetes Care*. 32: 424-426.
- Irawati. (Ed). (2016). *Guyton Dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12*. Jakarta: EGC.
- Jelantik, I. G. M. G., & Haryati E., (2014). *Hubungan Faktor Risiko Umur, Jenis Kelamin, Kegemukan dan Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe II di Wilayah Kerja Puskesmas Mataram*. Media Bina Ilmiah. Mataram.
- Kemenkes RI. (2020). Infodatin 2020 Diabetes
- Lilis A. (2016). Hubungan Tekanan Darah Dengan Kadar Kreatinin Pada Pasien Yang Berkunjung Di Rumah Sakit Santa Anna Kota Kendari. Skripsi
- Lutfiana N. (2019). *Hubungan Antara Asupan Nutrisi Dan Kualitas Tidur Dengan Peningkatan Kadar Ureum Kreatinin*. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Kudus.
- Masi G. (2018). *Perbandingan Kualitas Hidup Pasien Gagal Ginjal Kronik Dengan Comorbid Faktor Diabetes Melitus Dan Hipertensi Di Ruang Hemodialisa Rsup. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado*. Skripsi. Universitas Sam Ratulangi: Manado.
- McFarlane, P., Cherney, D., Gilbert, R. E., & Senior, P. (2018). *Chronic Kidney Disease in Diabetes*. *Canadian Journal of Diabetes*; Elsevier Inc.
- Melitus Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Riskesdas, 2020 Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. Pusat Data Dan Informasi Kementrian Kesehatan RI. Jakarta.
- Sari G. (2017). *Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Terjadinya Hipertensi Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II*. Universitas Diponegoro.
- Sheerwood L. (2014). *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem Edisi IX*. Jakarta: EGC.
- Sitti Hadijah. (2018). Analisis Perbandingan Hasil Pemeriksaan Kreatinin Darah dengan *Deproteinisasi dan Nondeproteinisasi Metode Jaffe Reaction*.
- Smeltzer, Suzanne C., Brenda G Bare. (2013). *Buku Ajar Medikal Bedah Edisi 8*. Jakarta : EGC.
- Sukandar E. (2013). *Nefrologi Klinik Edisi III Ilmu Penyakit Dalam FK UNPAD*.

