

Korelasi Antara Kadar Hemoglobin dan Gangguan Fungsi Ginjal pada Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang

Clara Adelia Wijaya¹, Yulianto Kusnadi², Nyayu Fauziah Zen³

1. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
2. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Rumah Sakit Moh. Hoesin
3. Bagian Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jalan Dr. Moh. Ali Kompleks RSMH Palembang, 30126, Indonesia.
Telepon/Fax: +62711316671/+62711373438

E-mail: raraadel@gmail.com

Abstrak

Penderita Diabetes Melitus (DM) di dunia mencapai 382 juta jiwa dan diperkirakan akan semakin meningkat dalam 25 tahun mendatang. Komplikasi kronik DM adalah gangguan fungsi ginjal dengan angka kejadian yang tinggi sebesar 20-40% yang dapat menghambat pembentukan eritropoietin sebagai pembentuk Hb dan menyebabkan anemia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui korelasi antara kadar hemoglobin dan gangguan fungsi ginjal pada DM tipe 2 di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional* yang menggunakan data sekunder berupa rekam medik tahun 2013 di Bagian Penyakit Dalam RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Populasi penelitian adalah 125 orang dan dengan *purposive sampling* didapati sampel 46 orang. Prevalensi anemia pada DM tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal adalah 80%, sebagian besar berjenis kelamin perempuan, banyak pada usia >45 tahun dan pada pasien dengan gangguan ginjal sedang. Hasil uji korelasi antara kadar Hb dan gangguan fungsi ginjal menggunakan analisis Spearman menunjukkan $r = 0,353$ dan $p = 0,016$ serta regresi linier didapatkan persamaan $Hb = 8,797 + 0,03LFG$ ($R \text{ square} = 11,5\%$, $p = 0,012$). Terdapat korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang lemah antara kadar hemoglobin dan gangguan fungsi ginjal pada DM tipe 2 yang berarti semakin rendah nilai LFG atau semakin berat gangguan fungsi ginjal, maka kadar Hb pun akan semakin rendah.

Kata kunci: DM tipe 2, gangguan fungsi ginjal, anemia

Abstract

The Correlation Between Haemoglobin and Renal Function Impairment in Type 2 Diabetes in RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Diabetes mellitus (DM) patients in the world has reached 382 million and is expected to increase to 55% in 25 years. Chronic diabetes can lead to complications that may impair renal function which has a high incidence in the amount of 20-40%. Because of this, there is also impaired formation of erythropoietin as forming haemoglobin and may cause anemia. The purpose of this study was to determine the correlation between haemoglobin levels and renal function impairment in type 2 diabetes patients in RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. This study was an analytical observational study with cross sectional design using secondary data obtained from medical records of 2013 in Department of Internal Medicine RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. The population was 125 patients. By using purposive sampling, the sample size was 46. The prevalence of anemia in type 2 Diabetes Mellitus patients with renal dysfunction was 80%, mostly female, age more than 45 years old, and those with moderate renal impairment. Based on the results of correlation between haemoglobin levels and renal function impairment using Spearman analysis, it was found that $r = 0.353$, $p = 0.016$, and linear regression equation $Hb = 8,797 + 0,03LFG$ ($R \text{ square} = 11,5\%$, $p = 0.012$). There is a positive correlation with a weak correlation between haemoglobin levels and renal function impairment in type 2 diabetes which means that the lower the value of LFG or more severe renal function impairment, the lower the Hb level would be.

Keywords: Type 2 DM, Renal function Impairment, Anemia

1. Pendahuluan

Diketahui telah terjadi pergeseran pola penyakit secara epidemiologi dari penyakit menular ke penyakit tidak menular yang secara global meningkat di dunia dan secara nasional menempati sepuluh besar penyebab kematian. Salah satunya adalah Diabetes Melitus (DM).¹ Di penghujung 2013, *International Diabetes Federation (IDF)* merilis data 382 juta jiwa (8,3%) masyarakat dunia mengidap DM, namun 175 juta kasus (46%) tidak terdiagnosis. Diperkirakan akan terjadi peningkatan 55% dalam kurun waktu 25 tahun mendatang.²

DM merupakan penyakit kronik dan dapat menimbulkan komplikasi kronik salah satunya nefropati (gangguan fungsi ginjal) yang angka kejadiannya belum dapat diperkirakan dengan pasti namun diprediksikan cukup tinggi sekitar 20-40%.^{3,4} Salah satu cara yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal adalah dengan menilai Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) atau *Glomerular Filtration Rate (GFR)*, dihitung dari jumlah kadar kreatinin yang menunjukkan kemampuan fungsi ginjal menyaring darah. Komplikasi dari gangguan fungsi ginjal yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas secara bermakna salah satunya adalah anemia.^{5,6}

Anemia yang dapat terjadi akibat gangguan ginjal kronik yaitu anemia normokrom normositter yang penyebabnya bervariasi, namun penyebab utama diperkirakan karena terjadi defisiensi relatif dari eritropoietin.^{5,7} Keadaan hiperglikemia kronis dapat menyebabkan lingkungan hipoksia dalam interstitium ginjal, Adanya gangguan pada ginjal inilah berpengaruh pada LFG dan juga menandakan semakin sedikitnya nefron yang berfungsi sehingga terjadi gangguan produksi eritropoietin yang dihasilkan oleh sel fibroblas peritubular. Eritropoietin merangsang sumsum tulang untuk membuat sel darah merah, sehingga jika terjadi gangguan dalam pembentukannya, Hb tidak maksimal dibentuk dan terjadilah anemia.^{6,8,9} Dari data NHANES III didapati sekitar 13,5 juta jiwa pasien DM memiliki eLFG <50 ml/menit dan diantaranya sebanyak 800 ribu orang yang memiliki kadar hemoglobin (Hb) <11 g/dL.¹⁰

Penelitian mengenai hubungan kadar Hb dengan LFG pada pasien DM sebelumnya pernah dilakukan di Denpasar. Hasil uji korelasi antara LFG dengan Hb didapatkan hubungan positif yang bermakna ($p=0,000$). Ini berarti semakin berkurangnya LFG maka kadar Hb juga semakin turun.¹¹ Penelitian lain juga menyebutkan bahwa Prevalensi anemia berhubungan kuat dengan menurunnya LFG.⁹ Penelitian di Palembang mengenai korelasi antara kadar hemoglobin dan gangguan fungsi ginjal pada pasien DM tipe 2 belum didapati dengan jelas. Karena itulah, penelitian ini perlu dilakukan untuk

mencegah kasus DM dan mencegah terjadinya komplikasi lanjut pada pasien DM.

2. Metode

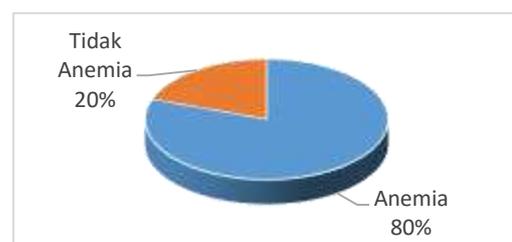
Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medik tahun 2013 yang diambil di rawat inap Bagian Penyakit Dalam RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Populasi penelitian adalah semua pasien DM tipe 2 dengan sampel penelitian pasien DM tipe 2 yang mengalami gangguan ginjal dan memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi.

Data yang diperoleh dilakukan validasi, pengkodean, rekapitulasi, dan tabulasi, kemudian dilakukan analisis statistik dengan menggunakan program IBM SPSS Statistics 21. Data kemudian disajikan dalam bentuk tabel dan diagram.

3. Hasil

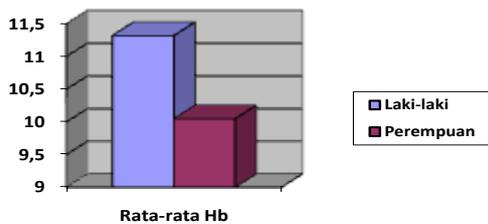
Dalam penelitian terdapat 46 pasien DM dengan gangguan fungsi ginjal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sebagian besar berjenis kelamin perempuan dengan jumlah 28 orang (60,9%) dan sisanya berjenis kelamin laki-laki sebanyak 18 orang (39,1%). Umur termuda pasien adalah 33 tahun dan umur tertua adalah 76 tahun. Rata-rata umur yaitu 55,61 tahun dengan standar deviasi 11,20. Distribusi umur berdasarkan kategori didapati sebagian besar diatas >45 tahun dengan 87% atau 40 orang sedangkan umur ≤ 45 tahun hanya 13% atau 6 orang. Berat badan pasien rata-rata 53,35 kg dengan standar deviasi 8,74. Berat badan terendah yaitu 35 kg dan berat badan tertinggi yaitu 80 kg. Kreatinin pasien berada pada kisaran 0,4 sampai 4 mg/dL. Nilai median kreatinin adalah 1,01, dengan persentil 25 sebesar 0,76 mg/dL dan persentil 75 sebesar 1,71 mg/dL. Nilai median kreatinin pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan yaitu sebesar 1,05, sedangkan pada perempuan sebesar 0,99 mg/dL.

Dari penelitian, didapatkan kadar Hb tertinggi adalah 15,1 g/dL dan kadar Hb terendah yaitu 6,3 g/dL. Rata-rata kadar Hb adalah 10,55 g/dL dengan standar deviasi senilai 2,07.



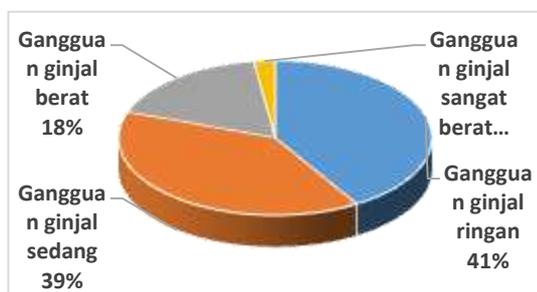
Gambar 1. Distribusi Kategori Kadar Hemoglobin

Dari Gambar 1, pasien yang mengalami anemia sebanyak 80,4% atau sebanyak 37 orang dan yang tidak anemia sebesar 19,6% atau 9 orang. Pasien yang anemia terdiri dari 13 laki-laki dan 24 perempuan. Rata-rata kadar Hb berdasarkan jenis kelamin didapati pada laki-laki rata-rata Hb sebesar 11,32 g/dL, sedangkan pada perempuan sebesar 10,05 g/dL seperti terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Rata-rata Kadar Hemoglobin

Laju filtrasi glomerulus pada pasien memiliki nilai median 54,3 ml/menit dengan persentil 25 sebesar 32,57 dan persentil 75 sebesar 75,46. Nilai terendah LFG pada pasien 11,5 ml/menit dan nilai tertinggi sebesar 89,2 ml/menit. Nilai LFG pada pasien menunjukkan derajat gangguan fungsi ginjal seperti pada Gambar 3.



Gambar 3. Distribusi Kategori LFG

Pasien yang mengalami gangguan ginjal sangat berat hanya 1 orang (2%), gangguan ginjal berat yaitu 8 orang (18%), gangguan ginjal sedang yaitu 18 orang (39%), dan yang terbanyak yaitu gangguan ginjal ringan sebanyak 19 orang (41%).

Tabel 1. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Kategori Gangguan Ginjal dengan Keadaan Anemia

LFG	Kategori Kadar Hb		Total	%
	A	TA		
Ringan	12	7	19	41,3
Sedang	18	0	18	39,1
Berat	7	1	8	17,4
Sangat berat	0	1	1	2,2
Total	37	9	46	100

Keterangan: A=Anemia ; TA=Tidak Anemia

Berdasarkan Tabel 1. dapat dilihat pasien dengan gangguan ginjal sedang yaitu LFG 30-59 mengalami anemia terbanyak yaitu sebanyak 18 orang (39,1%) dan tidak ada yang anemia. Selanjutnya gangguan ginjal ringan LFG 60-89 mengalami anemia sebanyak 12 orang (26,1%) dan yang tidak anemia sebanyak 7 orang (15,2%). Gangguan ginjal berat dengan LFG 15-29 mengalami anemia sebanyak 7 orang (15,2%) dan hanya 1 orang (2,2%) yang tidak. Namun ditemui pada 1 orang pasien (2,2%) dengan gangguan ginjal sangat berat tidak mengalami anemia.

Tabel 2. Hasil Analisis Bivariat

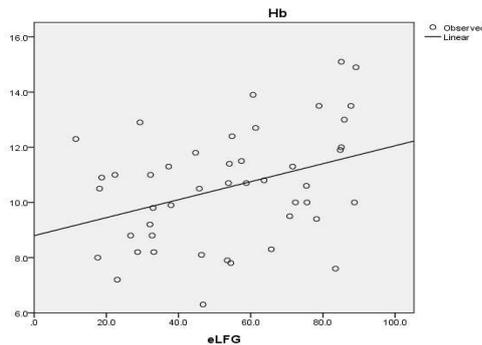
Kadar Hemoglobin	
LFG	r = 0,353 p = 0,016

Dari Tabel 2. dapat diketahui korelasi antara LFG dan kadar Hb dianalisis dengan uji non parametrik atau korelasi Spearman. Dari uji tersebut ditemukan ada korelasi positif bermakna dengan kekuatan korelasi yang lemah antara kadar Hb dan LFG (r = 0,353, p = 0,016).

Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat Regresi Linier

Langkah	Variabel	Koefisien	Koefisien korelasi	P
Langkah 1	Kreatinin	1,225	0,491	0,059
	LFG	0,069	0,781	0,004
	Konstanta	5,173		0,013
Langkah 2	LFG	0,033	0,367	0,012
	Konstanta	8,797		0,000

Pada uji regresi linier, diuji variabel untuk melihat pengaruhnya terhadap kadar Hb. Lalu dari kreatinin dan LFG yang paling berpengaruh terhadap kadar Hb adalah LFG (p = 0,004). Untuk melihat pengaruh LFG terhadap Hb juga didapatkan persamaan yaitu $Hb = 8,797 + 0,03LFG$ ($R-Square = 0,134$) seperti pada diagram pencar Gambar 4. di bawah. Untuk menilai kualitas persamaan hasil analisis regresi linier pengaruh LFG terhadap Hb, dilakukan uji ANOVA, didapatkan nilai p = 0,012 dan *adjusted R-square* 11,5%. Nilai ini berarti persamaan yang diperoleh layak digunakan dan mampu menjelaskan kadar hemoglobin sebesar 11,5%.



Gambar 4. Diagram pencar korelasi antara LFG dan kadar hemoglobin ($R\text{-square} = 0,134$; $p = 0,012$) dengan persamaan regresi $Hb = 8,797 + 0,03LFG$

4. Pembahasan

Gangguan fungsi ginjal pada DM tipe 2 dinilai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus yang dapat berakibat terjadinya fibrosis interstisium. Keadaan inilah yang salah satunya menyebabkan anemia pada pasien DM tipe 2. Dengan mendeteksi anemia secara cepat, perburukan pasien DM di kemudian hari dapat dicegah.

Dari 46 subjek penelitian, sebagian besar mengalami gangguan ginjal ringan. Sebagian besar pasien berjenis kelamin perempuan dan lebih banyak terjadi pada umur >45 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian Fitriyani yang menyebutkan perempuan lebih berisiko terkena DM karena penumpukan lemak dan aktivitas yang rendah yang juga dapat memicu gangguan fungsi ginjal.¹² Berbeda halnya dari penelitian yang dilakukan Marwanto di Surakarta yang menyebutkan bahwa laki-laki 1,4 kali lebih banyak mengalami gangguan ginjal pada DM.¹³ Hal ini didukung dengan teori-teori hormonal dan kromosom yang menyebutkan bahwa pada perempuan memiliki estradiol yang berfungsi sebagai aktivasi NO yang berperan dalam menjaga integritas pembuluh darah dari reaksi platelet dan leukosit.¹⁴ Sedangkan pada laki-laki, memiliki testosteron yang berfungsi meningkatkan proliferasi sel-sel mesangial, sintesis kolagen dan aktivasi sistem renin angiotensin sehingga berpengaruh pada kerusakan ginjal.¹⁵ Namun Maric dalam *American Society of Nephrology* menjelaskan bahwa ketiadaan testosteron juga berdampak pada penurunan fungsi dan perubahan patologis pada ginjal.¹⁶ Dalam penelitian ini pasien sebagian besar berjenis kelamin perempuan, sehingga distribusi penyakit berdasarkan jenis kelamin tidak dapat dijelaskan dengan pasti. Selain itu, sebagian besar berusia > 45 tahun sehingga kemungkinan telah terjadi perubahan hormonal, khususnya perempuan yang mengalami menopause sehingga risiko gangguan ginjal menjadi lebih tinggi.

Jika dilihat dari kelompok umur yang sebagian besar berusia >45 tahun, sesuai dengan penelitian Marwanto yang juga mendapatkan pasien terbanyak pada usia 45-65 tahun dan diantara usia tersebut lebih banyak terjadi pada perempuan.¹³ Pada usia >45 tahun, kemungkinan terjadinya penyakit metabolik lebih tinggi, didukung dengan fungsi organ yang telah menurun.

Prevalensi anemia pada penelitian ini sebesar 80,4% dan paling banyak terjadi pada pasien dengan gangguan ginjal sedang. Rata-rata kadar Hb pada perempuan lebih rendah daripada laki-laki. Ini bisa saja berhubungan dengan siklus menstruasi yang dialami wanita, namun karena sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin perempuan jadi belum tentu ada pengaruh antara jenis kelamin dengan keadaan anemia.

Dalam analisis bivariat menggunakan uji korelasi Spearman, didapatkan ada korelasi positif bermakna dengan kekuatan korelasi yang lemah antara kadar Hb dan LFG. Ini menunjukkan semakin menurun LFG, kadar Hb juga akan semakin rendah. Pada penelitian sebelumnya oleh Ayu, Sueka dan Widiyana, dengan menggunakan korelasi Pearson juga didapatkan hasil positif bermakna ($r = 0,76$, $p = 0,00$) dengan persamaan $Hb = 7,63 + 0,13LFG$ ($r = 0,58$, $p = 0,00$). Namun korelasi kedua variabel ini kuat.¹¹ Hal ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa pada kondisi hiperglikemi yang berlangsung lama, akan meningkatkan risiko kerusakan pada sel-sel di ginjal yang terlihat dari penurunan LFG, sel-sel yang ikut terlibat salah satunya yang berfungsi sebagai pembentuk eritropoietin yang berguna dalam produksi sel darah merah. Oleh karena itulah semakin rendah LFG atau semakin turun fungsi ginjal, semakin rendah pula kadar Hbnya karena aktivitas produksi EPO yang dihambat.⁶ Pendapat lain menyebutkan pada gangguan ginjal terjadi peningkatan regulasi sitokin inflamasi dan gangguan respon jaringan terhadap eritropoietin yang dapat menghambat transportasi zat besi dari penyimpanan di jaringan untuk eritroblas. Peningkatan kadar sitokin inflamasi seperti IL 6 meningkatkan produksi dan sekresi hepsidin, protein hati yang menghambat penyerapan zat besi usus dan mengganggu transportasi besi dari sistem retikuloendotelial ke sumsum tulang. Selain itu, eritropoietin, yang biasanya meningkatkan transportasi zat besi dari makrofag ke dalam aliran darah, juga terganggu.¹⁷

Dalam uji regresi linier, hanya kreatinin dan LFG yang dianggap berpengaruh secara bermakna, namun LFG memiliki pengaruh yang lebih kuat terhadap kejadian anemia. Kreatinin merupakan salah satu petanda fungsi ginjal dalam aktivitas filtrasi. Perbedaan kadar kreatinin dapat terjadi karena genetik, perubahan fisiologis dan psikologis. Dari penelitian Marwanto ini pula, kadar kreatinin laki-laki didapati lebih tinggi dari perempuan.¹³ Sama halnya dalam penelitian ini, kreatinin pada laki-laki memiliki nilai median yang lebih tinggi dari perempuan. Menurut laporan kasus Purnamasari dan Poerwantoro, selain kedua variabel tersebut, berat badan berlebih atau obesitas

juga akan berpengaruh pada keadaan anemia pasien gangguan fungsi ginjal. Berat badan berlebih akan mengeluarkan sitokin seperti TNF- α dan IL-6 yang dapat menyupresi produksi dan aktivitas eritropoietin pada sistem sel.¹⁸

Berdasarkan kategori Hb dan LFG, keadaan anemia sebagian besar terjadi pada pasien dengan LFG di bawah 60. Dari penelitian oleh McClellan, et al, terjadi peningkatan prevalensi sebanyak 48% ketika LFG 60 turun menjadi 15 ml/menit.⁹ Namun dalam penelitian ini didapati 1 pasien yang mengalami gangguan ginjal berat justru tidak mengalami anemia. Ini bisa saja terjadi karena kemungkinan pasien sebelumnya telah mendapat transfusi namun riwayatnya tidak dicantumkan secara lengkap dalam rekam medik. Atau kemungkinan lain, pasien sebelumnya telah mendapatkan eritropoietin eksogen sebagai pengganti defisiensi eritropoietin endogen. EPO diberikan sebagai stimulator sel-sel progenitor pembentukan Hb. Maka dari itu, terapi terhadap pasien perlu dilihat kembali. Satu hal lagi yang kemungkinan dapat menyebabkan Hb normal pada gangguan ginjal berat ini yaitu akibat terjadinya syok. Pada keadaan syok, keadaan pasien sulit dinilai. Terjadi hemokonsentrasi yaitu kebocoran plasma yang membuat pasien kehilangan cairan, sehingga kadar Hb yang sebenarnya rendah akan seolah-olah normal. Namun hal ini juga perlu melihat kembali status pasien.

5. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang, dapat disimpulkan bahwa pasien DM dengan gangguan fungsi ginjal banyak terjadi pada wanita dan pada usia >45 tahun. Prevalensi anemia pada pasien DM tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal sebanyak 80% dan terbanyak pada pasien dengan gangguan ginjal sedang yaitu LFG antara 30-59 ml/menit. Hasil uji korelasi antara kadar Hb dan gangguan fungsi ginjal dengan menggunakan uji Spearman menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif bermakna dengan kekuatan korelasi antar kedua variabel yang lemah. Ini berarti semakin rendah LFG atau semakin berat gangguan fungsi ginjal, maka kadar Hb pun akan semakin turun.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Yulianto Kusnadi, Sp.PD, K-EMD. dan dr. Nyayu Fauziah Zen, M. Kes. selaku pembimbing, kepada dr. Alwi Shahab, Sp.PD, K-EMD. selaku penguji, serta segala pihak yang telah ikut membantu dan memberikan dukungan dalam penyelesaian penelitian ini.

Daftar Acuan

1. Departemen Kesehatan. *Pedoman Pengendalian Diabetes Melitus dan Penyakit Metabolik.*

2. Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular, Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 2008
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Sixth Edition*, <http://www.idf.org/diabetesatlas>. 2013
3. Kurniawan, Indra. *Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Usia lanjut*. Majalah Kedokteran Indonesia, volume: 60, nomor: 12, Desember 2010. Klinik Usila, Puskesmas Pangkalbalam, Pangkalpinang, Kepulauan Bangka Belitung, Indonesia.
4. Probosari, Enny. Faktor Risiko Gagal Ginjal Pada Diabetes Melitus, <http://download.portalgaruda.org/article.php?article=72031&val=1248>. 2013
5. Artune, F, and T. Risler. Serum Erythropoietin Concentration and Responses to Anemia in Patients with or without Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2900-8.
6. Walaa, Saweins. *The Renal Unit at the Royal Infirmary of Edinburgh*. Scotland, Uk, Renal @ed.ac.uk. 2004
7. Mcdougal, et al. Corrects Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: result of randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 337-47.1
8. Singh, et al. Erythropoietic Stress and Anemia in Diabetes Mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2009 Apr;5(4):204-10. doi: 10.1038/nrendo.2009.17.
9. Mcclellan, WM, et al. The Prevalence of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-10.
10. Price, Elizabeth A., and Stanley R. Schrier. *Defining Anemia in The Older Adult*, <http://www.uptodate.com/contents/anemiain-the-older-adult>. 2014
11. Ayu, Nyoman Paramita, Ketut Suega, dan Gede Raka. Hubungan Antara Beberapa Parameter Anemia Dan Laju Filtrasi Glomerulus Pada Penyakit Ginjal Kronik Pradialisis. *Jurnal Penyakit Dalam* volume 11 no.3, September 2010. Denpasar, Indonesia.
12. Fitriyani. *Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Kecamatan Citangkil dan Kecamatan Pulo Merak Kota Cilegon*. Skripsi Kesehatan Masyarakat. Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia, 2012
13. Marwanto, Pigur Agus. *Proporsi Angka Kejadian Nefropati Diabetik Pada Laki-laki dan Perempuan Penderita Diabetes Melitus Tahun 2009 di RSUD dr. Moewardi Surakarta*. Skripsi Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah, Surakarta, Indonesia, 2009.
14. Neugarten, Joel. Gender and progression of renal disease *J Am Soc Nephrol* 2006 13:2807-2809.America.

15. Sullivan JC, Pollock DM, Pollock JS. *Sexual Dimorphism In The Regulation Of NOS 3 And Oxidative Stress In The Renal Cortex Of Spontaneously Hypertensive Rats (SHR)*. American Heart Association. America, 2007
16. Maric, Christine. *Protective Effect Of Testosterone In Diabetic Renal Disease. Center For The Study Of Sex Differences In Health, Aging And Disease*. American heart association. <http://av.conferencearchives.com/pdfs/070901/AB04020.pdf>
17. Mehdi, Uzma, and Robert D. Toto. 2009. Anemia, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care*. Jul 2009; 32 (7): 1320-1326, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699743/>
18. Purnamasari, Endah dan Bambang Poerwantoro. *Diabetes Melitus dengan Penyulit Kronis*. Laporan kasus, *Majalah Kesehatan Pharma Medika* 2011 vol:3, no:2