

HUBUNGAN ANTARA PENYAKIT ARTERI PERIFER DENGAN FAKTOR RISIKO KARDIOVASKULAR PADA PASIEN DM TIPE 2

¹Maria Simatupang
²Karel Pandelaki
2Agnes L. Panda

¹Kandidat Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
²Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP. Prof. Dr. R.D Kandau Manado
Email: ikaveronika_simatupang@ymail.com

Abstract: Peripheral arterial disease (PAD) is one of the complications that occurs in patients with type 2 diabetes mellitus due to the process of atherosclerosis. Age, hypertension, obesity, LDL cholesterol, and smoking are the cardiovascular risk factors that can be found in diabetes patients. Ankle brachial index (ABI) is a simple way to confirm the diagnosis of PAD. This study used a cross sectional design. The subjects numbered 100 patients with type 2 diabetes mellitus who were examined in the Metabolic Endocrine Clinic of Prof. Dr. R.D Kandou Hospital. Data of variables were based on the patients' medical records, interviews about smoking, and blood pressures measured on legs and arms in a supine position. A Chi-square test showed that there was a correlation between blood pressure and ABI values ($P = 0.049$). Moreover, there was no correlation between risk factors of age ($P = 0.144$), obesity ($P = 0.488$), LDL cholesterol ($P = 0.197$), and smoking ($P = 0.512$) with ABI values. Multivariate analysis showed that there was a significant correlation between blood pressures and ABI values ($P = 0.037$). **Conclusion:** From all the examined cardiovascular risks, the most correlated with the incidence of PAD in patients with type 2 diabetes mellitus was blood pressure.

Keywords: cardiovascular risk factors, PAD, type 2 diabetes mellitus

Abstrak: Penyakit Arteri Perifer (PAP) merupakan salah satu komplikasi yang terjadi pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) akibat proses aterosklerosis. Usia, hipertensi, obesitas, kadar kolesterol LDL dan merokok merupakan faktor risiko kardiovaskular yang dapat ditemukan pada pasien diabetes. *Ankle Brachial Index* (ABI) merupakan cara sederhana untuk mendiagnosis PAP. Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*. Subjek dalam penelitian ini berjumlah 100 pasien DMT2 yang melakukan pemeriksaan di Poliklinik Endokrin Metabolik RSUP Prof.Dr.R.D. Kandou Manado. Pengukuran variabel berdasarkan pada catatan rekam medik pasien, anamnesis riwayat merokok, dan pengukuran nilai tekanan darah kaki maupun tangan dalam posisi berbaring. Uji chi-square menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara tekanan darah dan nilai ABI ($P = 0,049$), sedangkan faktor risiko usia ($P = 0,144$), obesitas ($P = 0,488$), kolesterol LDL ($P = 0,197$) dan riwayat merokok ($P = 0,512$) tidak didapati adanya hubungan. Analisis multivariat, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang sangat bermakna antara tekanan darah dengan nilai ABI ($P = 0,037$). **Simpulan:** Dari semua faktor risiko kardiovaskular yang di teliti, tekanan darah yang paling berhubungan dengan kejadian PAP pada pasien DMT2.

Kata kunci: DMT2, faktor risiko kardiovaskular, PAP

Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit kronik dan kompleks yang melibatkan berbagai defek patofisiologis.¹ Manifestasi komplikasi kronik dapat terjadi pada tingkat pembuluh darah kecil (mikrovaskular) dan pembuluh darah besar (makrovaskular) yaitu pembuluh darah serebral, pembuluh darah koroner, dan pembuluh darah perifer.^{1,2}

Indonesia kini telah menduduki peringkat keempat jumlah penyandang DM terbanyak setelah Amerika Serikat, China, dan India.³ WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang diabetes yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang yaitu di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.^{3,4}

Tingkat keparahan DMT2 berperan penting dalam terjadinya Penyakit Arteri Perifer (PAP).⁵ DMT2 akan meningkatkan risiko baik PAP asimtomatik maupun PAP simpomatik sebesar 1,5-4 kali lipat dan berhubungan dengan kejadian kardiovaskular dan mortalitas pada individu dengan PAP.⁵ Sekitar 75% penyandang DMT2 akhirnya meninggal karena penyakit vaskular.⁶

Pada DMT2, dapat ditemukan faktor risiko kardiovaskular seperti: resistensi insulin, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensi, dan obesitas viseral.⁷ Keadaan yang sangat multifaktorial ini menyebabkan insidens penyakit kardiovaskular pada DMT2 tinggi dan terus meningkat bila pengelolaannya tidak komprehensif.⁷ Mekanisme terjadinya PJK pada DMT2 sangat kompleks, salah satunya yaitu pembentukan lesi aterosklerotik.⁸ Prevalensi penyakit aterosklerosis perifer meningkat pada kasus DMT2, hiperkolesterolemia, hipertensi, hiperhomosisteinemia dan perokok.^{9,10}

Uji *Ankle Brachial Index* (ABI) digunakan untuk menjelaskan ada tidaknya PAP, dan juga digunakan untuk menilai tingkat keparahan PAP.^{9,11} Nilai ABI yang rendah berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi. Nilai ABI dapat menjadi prediktor yang akurat untuk pasien dengan PJK (seperti kadar kolesterol darah, kadar kalsium jantung, dan kadar C-reaktif

protein).¹¹

DMT2 dipercayai merupakan kontribusi terjadinya risiko peningkatan PAP. Pasien DM lebih sering mendapatkan faktor risiko tambahan PAP pada peningkatan tekanan darah, trigliserida, dan kolesterol (LDL), serta kelainan lipid lainnya. Tingkat keparahan DM sangat berperan penting dalam terjadinya PAP, yang juga berhubungan dengan kejadian kardiovaskular.⁵

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional* yang dilaksanakan di Poliklinik Endokrin Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado selama bulan November 2012.

Populasi ialah pasien DM tipe 2 (DMT2) yang datang melakukan pemeriksaan kesehatan rawat jalan di Poliklinik Endokrin Metabolik. Sampel ialah total populasi yang memenuhi kriteria inklusi selama periode yang ditentukan.

Kriteria pengambilan sampel terdiri dari kriteria inklusi, yaitu pasien DMT2 yang mencantumkan data lengkap, berupa usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, kadar kolesterol LDL, tekanan darah, dan riwayat merokok. Kriteria eksklusi, yaitu pasien dengan riwayat penyakit jantung dan pasien yang menolak menjadi responden.

Definisi operasional dan cara pengukuran variabel yaitu: usia berdasarkan tanggal lahir yang tercantum direkam medik; jenis kelamin dibedakan antara pasien laki-laki dan perempuan; obesitas berdasarkan pada rekam medik, pengukurannya berdasarkan pada Indeks Massa Tubuh (IMT)¹²; kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) berdasarkan rekam medik, tanpa penyakit kardiovaskular (<100 mg/dL) dan dengan penyakit kardiovaskular (<70 mg/dL)⁴; hipertensi berdasarkan rekam medik menurut kriteria *Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-VII)*,¹³ riwayat merokok didapatkan dari anamnesis; dan PAP melalui pengukuran ABI yaitu per-

bandingan antara tekanan darah sistolik *ankle* dan sistolik *brachial*, interpretasi nilai ABI menurut *American Collage of Cardiologi (ACC)/American Diabetes Association (ADA)*.^{14,15}

Analisis data dengan menggunakan program komputerisasi SPSS versi 20, dilakukan uji bivariat menggunakan chi-square, pemilihan variabel multivariat, uji multivariat menggunakan regresi logistik berganda, pengujian model akhir, interpretasi, dan penyajian data.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini jumlah pasien DMT2 yang berkunjung di Poliklinik Endokrin Metabolik selama periode November 2012 sebanyak 548 orang, dan diambil 100 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Terdapat 37 orang (84,1%) berusia ≤ 59 tahun dengan nilai ABI normal dan hanya 7 orang (15,9%) dengan nilai ABI tidak normal. Pada pasien usia lanjut (≥ 60 tahun) terdapat 41 orang (73,2%) dengan nilai ABI normal dan 15 orang (26,8%) dengan nilai ABI tidak normal. Nilai $P = 0,144$ menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara variabel usia dan nilai ABI.

Data penelitian ini memperlihatkan terdapat 34 orang (89,5%) dengan tekanan darah normal memiliki nilai ABI normal dan hanya terdapat 4 orang (10,5%) dengan ABI tidak normal, sedangkan pada pasien hipertensi terdapat 44 orang (71,0%) dengan ABI normal dan 18 orang (29,0 %) ABI tidak normal. Nilai $P = 0,025$ menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara variabel tekanan darah dan nilai ABI.

Pada penelitian ini terdapat 12 orang (75,0 %) dengan IMT normal yang memiliki nilai ABI normal, dan hanya 4 orang (25,0 %) dengan nilai ABI tidak normal. Sampel obesitas ditemukan 66 orang (78,6 %) dengan nilai ABI normal dan 18 orang (21,4 %) dengan nilai ABI tidak normal. Nilai $P = 0,448$ menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara variabel IMT dan nilai ABI.

Data penelitian ini memperlihatkan

terdapat 7 orang (63,6%) dengan kadar kolesterol LDL normal memiliki nilai ABI normal, sedangkan pasien dengan nilai ABI tidak normal hanya 4 orang (36,4%). Pasien dengan kadar kolesterol LDL meningkat terdapat 71 orang (79,8%) dengan nilai ABI normal dan 18 orang (20,2 %) dengan nilai ABI tidak normal. Nilai $P = 0,197$ menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar kolesterol LDL dan nilai ABI.

Pada penelitian ini terdapat 48 orang (78,7%) yang tidak merokok memiliki nilai ABI normal, sedangkan 13 orang (21,3%) yang tidak merokok memiliki nilai ABI tidak normal. Pasien dengan riwayat merokok terdapat 30 orang (76,9%) dengan nilai ABI normal dan 9 orang (23,1%) dengan nilai ABI tidak normal. Nilai $P = 0,512$ menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara variabel riwayat merokok dan nilai ABI.

Mendahului uji terhadap seluruh variabel, dilakukan seleksi variabel yang memenuhi syarat untuk dilanjutkan dalam model multivariat. Hasil seleksi dihitung berdasarkan uji regresi logistik berganda yang menunjukkan bahwa semua variabel bisa diikutsertakan dalam model multivariat (Tabel 1).

Hasil model awal multivariat menunjukkan bahwa nilai $P < 0,05$ hanya terdapat pada variabel tekanan darah, sedangkan variabel yang lain tidak berhubungan bermakna (Tabel 2).

Pada pemodelan selanjutnya dikeluarkan variabel dengan nilai P paling tinggi, dalam hal ini variabel jenis kelamin, IMT, riwayat merokok, kadar kolesterol LDL, usia dan disertai dengan perubahan nilai *Odd Ratio* (OR) sesudah masing-masing variabel dikeluarkan. Tidak terdapat perubahan > 10 % dari setiap variabel yang dikeluarkan, berarti masing-masing variabel ini tetap dimasukkan karena tidak berpengaruh besar terhadap perubahan OR variabel lain sehingga pemodelan terus berlanjut. Model akhir dari analisis multivariat memperlihatkan bahwa tekanan darah berpengaruh paling dominan dibandingkan variabel lain (Tabel 3).

Tabel 1. Seleksi variabel yang memenuhi syarat untuk model multivariat berdasarkan regresi logistik berganda.

| variabel | Nilai P | Syarat $P < 0,05$ dengan toleransi $P < 0,25$ | keterangan |
|-----------------|---------|---|---|
| Jenis kelamin | 0,906 | ditolak | Tetap dimasukan mengingat variabel cukup substansial dalam aspek klinis |
| Riwayat merokok | 0,836 | ditolak | Tetap dimasukan mengingat variabel cukup substansial dalam aspek klinis |
| IMT | 0,755 | ditolak | Tetap dimasukan mengingat variabel cukup substansial dalam aspek klinis |
| Usia | 0,187 | Diterima/lolos | |
| Tekanan darah | 0,024 | Diterima/lolos | |
| LDL | 0,247 | Diterima/lolos | |

Tabel 2. Model awal multivariat.

| Variabel | Nilai P | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|-----------------|---------|---------------|--------------------|--------|
| | | | Lower | Upper |
| Jenis Kelamin | ,999 | 515782921,145 | ,000 | . |
| Riwayat Merokok | ,999 | 588377332,833 | ,000 | . |
| IMT | ,903 | ,921 | ,245 | 3,459 |
| Usia | ,166 | 2,111 | ,734 | 6,076 |
| Tekanan Darah | ,049 | 3,319 | 1,003 | 10,978 |
| Kolesterol LDL | ,344 | ,510 | ,127 | 2,057 |
| Konstanta | ,999 | ,000 | | |

Tabel 3. Model akhir multivariat.

| Variabel | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|--------------|------|--------|--------------------|--------|
| | | | Lower | Upper |
| TekananDarah | ,037 | 3,477 | 1,077 | 11,229 |
| Konstanta | ,000 | ,118 | | |

BAHASAN

PAP merupakan kondisi yang disebabkan oleh pengurangan aliran darah arteri perifer.¹⁵ Prevalensi PAP meningkat pada kasus hipertensi, DMT2, hiperkolesterolemia, hiperhomosisteinemia, perokok, dan juga meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Secara umum faktor risiko ini bekerja pada terjadinya aterosklerosis.^{5,9}

Hampir semua penelitian epidemiologi menunjukkan hubungan yang kuat antara hipertensi dengan PAP, dimana 50-92% didapati dengan hipertensi. Penelitian NHANES dan PARTNERS melaporkan hubungan PAP dengan hipertensi masing-masing 74% dan 92%.⁵ Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh penulis

menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara hipertensi dengan kejadian PAP. Hal ini sesuai dengan teori bahwa makin tinggi tekanan darah, makin besar risikonya.¹⁶

Prevalensi PAP meningkat tajam sesuai dengan penambahan usia, dari 3 % pada pasien <60 tahun hingga 20 % pada pasien >75 tahun. Pada *Framingham Heart Study* didapati usia ≥ 65 tahun meningkatkan risiko PAP. Meskipun PAP didapati juga pada usia ≤ 50 tahun, tetapi jumlah kasusnya sangat kecil.⁵ Pada penelitian ini didapatkan bahwa orang dengan usia yang lebih tua berisiko 1,881 kali mendapatkan PAP, walaupun nilai P menunjukkan hubungan yang tidak bermakna. Hal ini dapat

disebabkan karena kemungkinan variabel usia dipengaruhi oleh variabel lain.

Studi Framingham melaporkan bahwa kolesterol LDL merupakan suatu komponen aterogenik yang mempunyai dampak klinis pada penyakit kardiovaskular.¹⁷ Peningkatan kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol *very low density lipoprotein* (VLDL), dan trigliserida merupakan faktor risiko independen terjadinya PAP. NHANES melaporkan bahwa pada lebih dari 60% individu dengan PAP terdapat hiperkolesterolemia, sedangkan PARTNES menemukan prevalensi hiperlipidemia pada pasien PAP sebesar 77%.⁵ Pada penelitian ini didapatkan tidak terdapatnya hubungan bermakna antara kadar kolesterol LDL dengan kejadian PAP. Hal ini mungkin disebabkan karena penggunaan terapi obat antilipidemik pada pasien DMT2 yang dapat mempengaruhi kadar kolesterol LDL. Keterbatasan penelitian ini ialah pemberian obat antilipidemik pada pasien DMT2 tidak ditelusuri.¹⁸

Obesitas merupakan kontributor terhadap aterosklerosis koroner.¹⁹ Pada penelitian di Jepang menunjukkan bahwa obesitas sentral merupakan faktor penting untuk menentukan adanya resistensi insulin yang dihubungkan dengan komponen sindrom metabolik. Katzmarzyk et al. menunjukkan bahwa lingkar pinggang merupakan komponen utama terjadinya PAP dan risiko kardiovaskular lainnya ($P = 0,015$).¹⁹ Pada penelitian ini, tidak terdapat hubungan bermakna antara obesitas dan kejadian PAP. Hal ini dapat disebabkan karena keterbatasan penelitian ini yang hanya melakukan pengukuran berdasarkan Indeks Massa Tubuh [$IMT = \frac{BB}{TB^2}$ (kg/m²)].^{12,20}

Merokok merupakan hal yang paling penting dalam perkembangan penyakit aterosklerosis.¹⁵ Merokok dapat meningkatkan risiko PAP empat kali lipat. Perkembangan progresivitas PAP berhubungan dengan jumlah batang yang dihisap dan juga lamanya merokok.^{5,15} Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara merokok dan kejadian PAP. Hal ini dapat terjadi karena data yang diperoleh hanya berdasarkan pada riwayat merokok

pasien tanpa mengetahui jumlah dan lamanya pasien merokok. Sebagian besar pasien yang berobat jalan di Poliklinik Endokrin Metabolik yang didapatkan berdasarkan anamnesis pernah memiliki riwayat merokok, namun setelah meyangang DMT2 pasien mengurangi intensitas merokok. Sebagian pasien berhenti merokok sama sekali setelah meyangang DMT2. Penghentian rokok menghasilkan perbaikan tekanan darah di *ankle* dan mempunyai efek besar pada penurunan komplikasi, termasuk progresivitas PAP, infark otot jantung, dan mortalitas.¹⁵

SIMPULAN

Dari semua faktor risiko kardiovaskular yang diteliti, tekanan darah yang paling berhubungan dengan kejadian PAP pada pasien DMT2.

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang faktor risiko kardiovaskular lain yang dapat mempengaruhi kejadian PAP pada pasien DMT2.

UCAPAN TERIMAKASIH

Disampaikan kepada Prof. Dr. dr. Karel Pandelaki, SpPD-KEMD sebagai Penguji I, Prof. dr. Linda Rotty, SpPD-KHOM sebagai Penguji II, dan kepada semua pihak yang baik secara langsung ataupun tidak langsung telah menumbuhkan ide atau gagasan sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cahyadi A. Terapi terbaru diabetes melitus tipe 2. Medika Jurnal Kedokteran Indonesia. 2010. Volume 36 (12). Available from: <http://jurnalmedika.com/edisi-tahun-2010/edisi-no-12-vol-xxxvi-2010/264-artikel-penyegar/470-terapi-terbaru-diabetes-melitus-tipe-2> [Accessed on Oct 19th 2012].
2. Waspadji S. Kaki diabetes. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I,

- Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III, edisi kelima. Jakarta: Interna publishing, 2009. h.1961.
3. Pdpersi. RI Ranking keempat jumlah penderita diabetes terbanyak dunia. 2011. URL: <http://pdpersi.co.id/content/news.php?mid=5&nid=618&catid=23> [Accessed on Oct 8, 2012].
 4. PB PERKENI. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta; 2011.
 5. **Rangkuti DM.** Hubungan kejadian penyakit arteri perifer dengan lamanya menjalani hemodialisi November 2007-Januari 2008 [Tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2008.
 6. **Schteingart DE.** Pankreas: Metabolisme glukosa dan diabetes melitus. Dalam: Price SA, Wilson LM, editors. Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, volume II, edisi keenam. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006.h.1263-70.
 7. **Permana H.** Pengelolaan hipertensi pada diabetes melitus tipe 2. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran.
 8. **Rayanti Y.** Hubungan glukosa darah puasa dengan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2 sebagai faktor resiko penyakit jantung koroner di Rumah Sakit Moh. Ridwan Meuraksa periode Juli 2010 - November 2011 [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran; 2011.
 9. **Antono D, Ismail D.** Penyakit arteri perifer. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, jilid II, edisi kelima. Jakarta: Interna publishing; 2009.h:1831-6.
 10. Vascular Disease Foundation. PAD risk factors. Available from: <http://vascular-disease.org/peripheral-artery-disease/pad-risk-factors/> [Accessed on Oct 20th 2012].
 11. Vascular Disease Foundation. Ankle-Brachial Index. Available from: <http://vascular-disease.org/peripheral-artery-disease/pad-diagnosis/ankle-brachial-index/> [Accessed on Oct 18th 2012].
 12. **Sugondo S.** Obesitas. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III (Edisi Kelima). Jakarta: Interna publishing, 2009; h.1973-77.
 13. **Yogiantoro M.** Hipertensi Esensial. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid II, edisi kelima. Jakarta: Interna publishing, 2009;h.1079
 14. **Ibrahim ZS.** Pengaruh senam kaki terhadap peningkatan sirkulasi darah kaki pasien diabetes melitus tipe 2 Di RSUP Fatmawati Jakarta Tahun 2012 [skripsi]. Jakarta: Universitas Pembangunan Nasional Veteran; 2012.
 15. **Sihombing B.** Prevalensi penyakit arteri perifer pada populasi penyakit diabetes melitus di Puskesmas Kota Medan Januari-Juli 2008. [Tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2008.
 16. **Brown CT.** Penyakit aterosklerotik koroner. Dalam: Price SA, Wilson LM, editors. Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit, volume 1(6). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2006; h.576-87.
 17. **Siregar J.** Perbandingan kadar LDL kolesterol pada DM tipe 2 dengan atau tanpa hipertensi [Tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2010.
 18. **Josten S, Mutmainnah, Hardjoeno.** Profil Lipid Penderita Diabetes Tipe 2. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. 2006;13(1):20-22.
 19. **Chaniago LS.** Penyakit Arteri Perifer pada Sindroma Metabolik [Tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2007.
 20. **Guyton AC, Hall JE.** Keseimbangan Diet; Aturan Pemberian Makanan; Obesitas dan Kelaparan; Vitamin dan Mineral. Dalam: Rachman LY, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N, editors. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Guyton & Hall, edisi 11. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2007; h.917.