

FAKTOR RISIKO KEJADIAN NEFROPATI DIABETIKA STADIUM 3-5

Sri Wahyuningsih¹, Heri Nugroho Hario Seno², Suhartono¹, Suharyo Hadisaputro Adi¹, Mateus Sakundarno¹

¹Program Studi Magister Epidemiologi Sekolah Pasca Sarjana, Universitas Diponegoro

²Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

sriwahyuningsih_r@yahoo.com

ABSTRAK

Nefropati diabetika merupakan penyebab utama kejadian gagal ginjal. Prevalensi di negara-negara Asia sangat tinggi. Sebanyak 20%-40% penderita diabetes akan berkembang menjadi nefropati diabetika, jika tidak dilakukan pencegahan dengan pengelolaan faktor risikonya. Namun penelitian tentang faktor risiko nefropati diabetika di Indonesia masih jarang dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor risiko tersebut. Desain penelitian ini adalah studi kasus kontrol dengan jumlah sampel 43 kasus dan 43 kontrol. Kasus adalah penderita diabetes dengan komplikasi nefropati diabetika stadium 3-5 dan kontrol adalah penderita diabetes dengan nilai eGFR>60ml/menit/1,73m² dengan proteinuria negatif. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* pada pasien diabetes yang dirawat inap. Variabel bebas meliputi riwayat keluarga menderita penyakit vaskuler, lama menderita diabetes, riwayat obesitas, kadar gula darah puasa, kadar kolesterol total, status hipertensi, kebiasaan merokok, status hiperurisemia, kualitas tidur, pola konsumsi obat dan aktifitas fisik. Data diolah secara univariat, bivariat dan multivariat menggunakan regresi logistik berganda. Hasil analisis regresi logistik berganda menunjukkan bahwa yang terbukti merupakan faktor risiko kejadian nefropati diabetika stadium 3-5 adalah hiperurisemia (OR 9,36; 95%CI: 3,035-28,863) dan hipertensi (OR 3,75; 95%CI:1,090-12,934). Hipertensi dan hiperurisemia merupakan faktor yang dapat diperbaiki, sehingga penderita diabetes disarankan untuk mengendalikan tekanan darah dan kadar asam uratnya sedini mungkin untuk mencegah komplikasi nefropati diabetika.

Kata kunci: Nefropati diabetika, Faktor risiko

THE RISK FACTORS OF DIABETIC NEPHROPATHY IN STAGE 3-5

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is a major cause of kidney failure. The prevalence in Asian countries is very high. As many as 20% -40% of diabetics will develop into diabetic nephropathy, if not prevented by managing risk factors. However, research on the risk factors for diabetic nephropathy in Indonesia is still rare. This study aimed to determine the risk factors for diabetic nephropathy. The study design was a case control study with a total sample of 43 cases and 43 controls. The cases were diabetics with stage 3-5 of diabetic nephropathy and the controls were diabetics with eGFR> 60ml / minute / 1.73m² with negative proteinuria. Sampling used consecutive sampling technique in hospitalized diabetic patients. Independent variables were family history of vascular disease, duration of diabetes, history of obesity, fasting blood sugar levels, total cholesterol levels, hypertension status, smoking habits, hyperuricemia status, sleep quality, medicines consumption patterns and physical activity. Data was processed in univariate, bivariate and multivariate using multiple logistic regression. The results of multiple logistic regression analysis showed that the significant risk factors for stage 3-5 of diabetic nephropathy were hyperuricemia (OR 9.36; 95% CI: 3.035-28.863) and hypertension (OR 3.75; 95% CI: 1.090-12.934). Hypertension and hyperuricemia are modifiable risk factors, so that diabetic patients are advised to control their blood pressure and uric acid levels as soon as possible to prevent the diabetic nephropathy.

Keywords: Diabetic nephropathy, risk factors.

PENDAHULUAN

Nefropati diabetika merupakan komplikasi yang umum diderita oleh penderita diabetes, baik diabetes tipe 1 maupun tipe 2. Nefropati diabetika didefinisikan sebagai tampilan klinis makroalbuminuria persisten (>300 mg dalam pengumpulan urin 24 jam) atau mikroalbuminuria dan abnormalitas fungsi ginjal yang ditunjukkan oleh abnormalitas serum kreatinin. Abnormalitas serum kreatinin dihitung dengan klirens kreatinin atau *glomerular filtration rate* (GFR)(Ahmad, 2015).

Prevalensi nefropati diabetika bervariasi dari berbagai negara. Prevalensi nefropati diabetika semakin meningkat seiring dengan semakin meningkatnya kejadian diabetes melitus (DM). *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2014 secara global memperkirakan sekitar 422 juta (8,4%) penduduk dunia dengan usia di atas 18 tahun menderita diabetes(WHO, 2016). Prevalensi diabetes meningkat hampir dua kali lipat dibandingkan tahun 1980, dengan peningkatan tertinggi pada negara-negara berpendapatan menengah ke bawah. Prevalensi diabetes di Indonesia tahun 2017 mencapai 8,9%-11,1% pada penduduk usia 20-79 tahun(IDF, 2017). Hasil penelitian kohort di Kanada dari tahun 1990-2010 terhadap penderita diabetes tipe 1 diperoleh hasil insiden kumulatif nefropati diabetika sebesar 2,6%, 6,3% dan 11,9% pada 5, 10 dan 15 tahun pengamatan. Sedangkan prevalensi nefropati diabetika di Arab Saudi tahun 2013 sebesar 10,8%(Al-Rubeaan *et al.*, 2014). Di negara-negara Asia terutama Asia Tenggara nampak prevalensi yang lebih tinggi. Prevalensi di Malaysia tahun 2016 pada penderita DM tipe 2 sebesar 90,7%(Salwa Selim Ibrahim Abougambou, Ayman S. Abougambou, & Barghash, 2016). Sedangkan di Indonesia, berdasarkan hasil survei di Puskesmas tahun 2003 terhadap 770 pasien DM tipe 2 diperoleh angka prevalensi mikroalbumin/makroalbumin sebesar 80% dan 36% dari 433 pasien mengalami insufisiensi ginjal (Soegondo, Prodjosudjadi, & Setiawati, 2009).

Nefropati diabetika menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada diabetes tipe 1 dan 2 serta meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler terutama gagal jantung(Ahmad, 2015; Salinero-Fort *et al.*, 2016). Dari semua

sebab kematian pada pasien dengan nefropati diabetika hampir 20-40 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa nefropati(Thomas & Karalliedde, 2014). Studi kohort di Singapura tahun 2007-2013 pada penderita ginjal diabetik menunjukkan annual mortality rate sebesar 64,1 per 1000 penderita per tahun(Ang, Heng, Saxena, Liew, & Chong, 2016). Angka kematian ini meningkat seiring dengan tingkat keparahan penyakitnya. Nefropati diabetika juga merupakan penyebab utama gagal ginjal di berbagai negara yaitu sekitar 40%-60% (A. K. Lim, 2014). Sebuah studi di Oman yang menganalisis data penyakit gagal ginjal selama 3 dekade (1983-2013) menyebutkan bahwa nefropati diabetika merupakan penyebab kedua terbesar dari penyakit gagal ginjal yang menjalani terapi penggantian ginjal, yaitu sebesar 28% dan penyebab utama gagal ginjal yang menjalani dialisis, yaitu sebesar 46% (Ismaili *et al.*, 2017). Data dari *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2015 memperlihatkan bahwa hipertensi dan nefropati diabetika merupakan dua penyebab utama penyakit gagal ginjal kronik, yaitu masing-masing sebesar 44% dan 22% (PERNEFRI, 2015). Hasil penelitian tentang faktor risiko gagal ginjal di RSUD dr Soewondo Kendal dan RSUD Tugurejo Semarang menunjukkan hasil bahwa 25,8% penderita gagal ginjal kronik dengan usia dibawah 50 tahun yang menjalani dialisis disebabkan oleh penyakit diabetes(Ariyanto, 2016). Penderita nefropati diabetika yang telah mencapai gagal ginjal stadium akhir, maka penatalaksanaan yang dapat dilakukan adalah dengan dialisis seumur hidup atau dengan transplantasi ginjal(Ang *et al.*, 2016). Hal ini tentu berakibat pada menurunnya kualitas hidup penderita dan membutuhkan biaya perawatan yang sangat besar(John, 2016), sehingga berpengaruh pada kondisi ekonomi penderita.

Penderita diabetes yang berkembang menjadi nefropati diabetika sekitar 20%-40%(Muthuppalaniappan, Sheaff, & Yaqoob, 2015; Salinero-Fort *et al.*, 2016), sehingga nefropati diabetika dapat dicegah dengan mengelola faktor-faktor risikonya(Pyrama, Kansaraa, Banerjia, & Loney-Hutchinson, 2012). Perkembangan diabetes menjadi nefropati diabetika sendiri dapat melalui berbagai jalur, yaitu genetik, jalur metabolik dan jalur haemodinamik. Faktor-faktor risiko

berikut dapat memicu aktivasi jalur-jalur perkembangan diabetes menjadi nefropati dan secara mutualisme saling menguatkan (Ahmad, 2015). Faktor-faktor risiko nefropati diabetika yang telah diketahui dari penelitian-penelitian sebelumnya antara lain lama menderita diabetes ≥ 15 tahun, usia ≥ 45 tahun, retinopati, neuropati, hipertensi, hiperlipidemia, jenis kelamin laki-laki, kebiasaan merokok, etnik, ras, faktor C-peptida, hiperurisemia, riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskuler, aktifitas fisik kurang dan riwayat pengendalian glikemik yang buruk (Al-Rubeaan *et al.*, 2014; Bamashmoos & Ganem, 2013; Bjornstad *et al.*, 2013; A. K. Lim, 2014; S. Lim, Chellumuthi, Crook, Rush, & Simmons, 2008; Loh, Toh, Molina, & Vathsala, 2015; Ravid, Brosh, Ravid-Safran, Levy, & Rachmani, 1998; Zheng & Chen, 2011).

Pengendalian glikemik yang buruk memicu aktivasi berbagai jalur perkembangan nefropati diabetika, terutama jalur metabolik. Pengendalian glikemik pada penderita diabetes dipengaruhi oleh riwayat keluarga menderita diabetes, aktifitas fisik kurang, lama menderita diabetes, kepatuhan dalam pengobatan, status gizi dan kualitas tidur (Almutairi, Said, & Zainuddin, 2013; Nakajima *et al.*, 2008; Purwitaningtyas, Putra, & Wirawan, 2015). Kualitas tidur yang tidak baik termasuk didalamnya durasi tidur yang terlalu singkat ataupun terlalu panjang berpengaruh terhadap pengaturan berbagai hormon yang penting untuk metabolisme glukosa, seperti pelepasan endokrin, *growth hormon* dan prolaktin, yang pada akhirnya berpengaruh terhadap pengendalian glikemik. Selain merupakan faktor risiko peningkatan HbA1c (pengendalian glikemik), juga merupakan faktor risiko sindroma metabolik (Kachi, Ohwaki, & Yano, 2012; Nakajima *et al.*, 2008). Seperti diketahui sindroma metabolik berhubungan dengan albuminuria (Bianchi *et al.*, 2008) yang merupakan indikator dari nefropati diabetika (Parving, Persson, & Rossing, 2015). Sedangkan hipertensi dan hiperurisemia memicu aktivasi jalur haemodinamik.

Pengendalian glikemik, seperti telah diuraikan di atas merupakan faktor risiko nefropati diabetika, namun beberapa faktor yang berpengaruh terhadap pengendalian glikemik

belum diketahui besar risikonya terhadap nefropati diabetika. Seperti kualitas tidur dan kepatuhan atau keteraturan konsumsi obat. Selain itu di Indonesia juga masih jarang dilakukan penelitian tentang nefropati diabetika. Sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor risiko nefropati diabetika terutama faktor risiko yang dapat diperbaiki.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi kasus-kontrol dengan perbandingan jumlah kasus dan kontrol sebanyak 1:1. Jumlah sampel mengacu pada hasil penelitian sebelumnya dengan menggunakan perhitungan sampel untuk kasus kontrol dengan hipotesis satu arah. Jumlah sampel kasus 43 dan kontrol 43 dengan teknik pengambilan sampel secara *consecutive sampling* selama September-Desember 2017. Responden merupakan pasien rawat inap maupun pasien rawat jalan yang pernah menjalani rawat inap di RSUD Kendal dan RSUD Tugurejo Semarang. Variabel terikat yaitu kejadian nefropati diabetika stadium 3-5. Penetapan sebagai kasus yaitu penderita nefropati diabetika stadium apabila hasil uji proteinuria positif dan nilai eGFR berdasarkan rumus *Cockcroft-Gault equation* < 60 ml/menit/1,73m². Sampel kasus dan kontrol harus memenuhi kriteria inklusi antara lain masih hidup, kondisi kesehatan masih memungkinkan untuk dilakukan wawancara, mempunyai data rekam medik yang lengkap sesuai variabel yang diteliti dan bersedia dilakukan wawancara dengan mengisi *informed consent*. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi namun menderita *glomerulonephritis*, *pyelonephritis*, *interstitial nephritis*, *urinary obstruction* dan *congenital abnormalities* dieksklusi dari penelitian. Pemilihan kelompok kasus dan kontrol dilakukan pencocokan usia dan jenis kelamin.

Variabel bebas meliputi riwayat keluarga menderita penyakit vaskuler, lama menderita diabetes, riwayat obesitas (BMI ≥ 28 kg/m²), kadar gula darah puasa, status hipertensi, kadar kolesterol total, kebiasaan merokok, pola konsumsi obat, status hiperurisemia, kualitas tidur, aktifitas fisik. Teknik pengumpulan data berdasarkan data rekam medik dari rumah sakit dan data primer berdasarkan wawancara dengan

responden. Kualitas tidur diukur menggunakan kuesioner *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* dengan skor antara 0-21. Perekaman data aktifitas fisik menggunakan kuesioner *Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ)* yang kemudian perhitungan total dalam seminggu ke dalam *Metabolic Equivalent (MET)* dan dikategorikan ke dalam aktifitas fisik kurang apabila nilai total MET <600, sesuai dengan kriteria WHO. Status hiperurisemia pada laki-laki apabila kadar asam urat >7,5 mg/dl dan pada wanita >6,5 mg/dl. Analisis data menggunakan program SPSS versi 16.0. Analisis dilakukan secara univariat, bivariat dengan menggunakan uji *Chi square* untuk data kategorik dan *t-test* serta Mann-Whitney untuk data numerik setelah diuji normalitas datanya. Analisis multivariat dengan menggunakan uji statistik regresi logistik

berganda dengan metode *Backward* dilakukan untuk memperoleh faktor risiko yang paling dominan terhadap kejadian nefropati diabetika stadium 3-5. Variabel yang menjadi kandidat dalam analisis regresi logistik berganda adalah variabel yang mempunyai nilai $p < 0,25$ dalam analisis bivariatnya. Penelitian ini telah mendapatkan izin etika penelitian dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RSUP dr Kariadi Semarang. Penelitian ini juga mendapatkan izin dan kesediaan dari responden dengan mengisi serta menandatangani *informed consent* setelah terlebih dahulu mendapatkan penjelasan tentang tujuan penelitian. Identitas responden dan informasi yang berkaitan dengan penelitian dijaga kerahasiaannya dengan tidak mencantumkan nama pada pengumpulan data responden, hanya menggunakan kode tertentu.

HASIL

Tabel 1.
Karakteristik reasponden (n=86)

Variabel	Kasus	Kontrol	Nilai p
Jenis Kelamin			
Laki-laki	14 (32,6%)	14 (32,6%)	0,591
Wanita	29 (67,4%)	29 (67,4%)	
Usia, dalam tahun			
Mean±SD (median)	54,47± 7,13 (54)	54,56±6,24 (54)	0,949
Riwayat keluarga menderita penyakit kardiovaskuler			
Ada	6 (14,0%)	8 (18,6%)	0,386
Tidak	37 (86,0%)	35 (81,4%)	
Lama menderita DM (tahun)			
Mean±SD (median)	7,42±5,75(5)	5,07±4,91(3)	0,022
Riwayat obesitas			
Ya	14 (32,6%)	6 (14,0%)	0,036
Tidak	29 (67,4%)	37 (86,0%)	
Status Hipertensi			
Hipertensi	36 (83,7%)	23 (53,5%)	0,002
Normotensi	7 (16,3%)	20 (46,5%)	
Kebiasaan merokok			
Ya	5 (11,6%)	7 (16,3%)	0,378
Tidak	38 (88,4%)	36 (83,7%)	
Kualitas tidur (skor PSQI)			
Mean±SD(median)	8,88±4,46(9)	8,00±4,57(7)	0,384
Pola konsumsi obat			
Tidak teratur	21 (48,8%)	12 (27,9%)	0,038
Teratur	19 (44,2%)	31 (72,1%)	
Aktifitas fisik			
Kurang	23 (53,5%)	16 (37,2%)	0,097
Cukup	20 (46,5%)	27 (62,8%)	
Status hiperurisemia			
Ya	32 (74,4%)	11 (25,6%)	<0,0001
Tidak	11 (25,6%)	32 (74,4%)	
Kadar gula darah puasa (mg/dL)			
Mean±SD (median)	188,63±66,98 (177,00)	178,44±59,57 (189,00)	0,413
Kadar kholesterol total (mg/dL)			

Mean±SD (median)	219,86±69,60 (215,00)	168,81±53,73 (178,44)	<0,0001
Sebanyak 43 pasien diabetes dengan nefropati diabetika stadium 3-5 memenuhi syarat inklusi dan eksklusi penelitian selama waktu penelitian yaitu mulai tanggal 1 September -30 Desember 2017. Sebagian besar responden adalah wanita, yaitu sebanyak 67,4%. Pekerjaan responden sebagian besar adalah ibu rumah tangga (34,9%) dan wiraswata (23,3%).		puasa (GDP) mengikuti <i>cut of point</i> dari target dari <i>American Diabetes Association</i> (ADA) tahun 2017, yaitu 126 mg/dl untuk GDP dan 240 mg/dl untuk kadar kolesterol total.	
Variabel yang menjadi kandidat dalam permodelan multivarian regresi logistik adalah variabel lama menderita DM, riwayat obesitas ($IMT \geq 28 \text{ kg/m}^2$, kadar gula darah puasa, kadar kolesterol total, status hipertensi, status hiperurisemia, kualitas tidur, pola konsumsi obat dan aktifitas fisik. Variabel numerik dalam analisis multivariat regresi logistik ditransformasi menjadi variabel dikotom. Variabel lama menderita DM dikategorikan menjadi > 5 tahun dan ≤5 tahun, variabel kualitas tidur, skor PSQI dikategorikan ke dalam skor PSQI >10 untuk kualitas tidur baik dan ≤10 untuk kualitas tidur baik. Sedangkan kadar kolesterol total dan kadar gula darah		Hasil analisis multivariat regresi logistik menunjukkan bahwa hiperurisemia (OR : 9,36; 95%CI : 3,035-28,863) dan hipertensi (OR : 3,75; 95%CI: 1,090-12,934) merupakan faktor risiko kejadian nefropati diabetika stadium 3-5. Berdasarkan perhitungan persamaan <i>probability event</i> , maka penderita diabetes melitus dengan riwayat hiperurisemia dan hipertensi secara bersamaan, memiliki kemungkinan untuk menderita nefropati diabetika sebesar 41,1%. Penderita diabetes dengan hiperurisemia memiliki risiko untuk menderita nefropati diabetika stadium 3-5 sebesar 9,36 kali lebih besar dibandingkan tanpa hiperurisemia. Penderita diabetes dengan hipertensi memiliki risiko menderita nefropati diabetika stadium 3-5 sebesar 3,75 kali lebih besar dibandingkan bila diabetes tanpa hipertensi.	

Tabel 2.

Hasil multivariat regresi logistik faktor risiko kejadian nefropati diabetika stadium 3-5 (n=86)				
Faktor risiko yang diteliti	Koefisien B	p-value	OR	95%CI
Aktifitas fisik kurang	1,017	0,084	2,766	0,872 - 8,771
Hiperurisemia	2,236	<0,001	9,360	3,035-28,863
Hipertensi	1,323	0,036	3,754	1,090-12,934
Kadar kolesterol total $\geq 240 \text{ mg/dl}$	1,056	0,088	2,874	0,854 - 9,665
Kadar gula darah puasa $\geq 126 \text{ mg/dl}$	1,282	0,096	3,603	0,798-16,273
Konstanta	-3,919	<0,001		

PEMBAHASAN

Hasil analisis multivariat regresi logistik menunjukkan hiperurisemia dan hipertensi terbukti secara bermakna sebagai faktor risiko kejadian nefropati diabetika stadium 3-5 setelah dikontrol oleh variabel usia, jenis kelamin, riwayat keluarga menderita penyakit kardiovaskuler, lama menderita DM, riwayat obesitas, kebiasaan merokok, kualitas tidur, pola konsumsi obat, aktifitas fisik, kadar gula darah dan kadar kolesterol total.

Hiperurisemia berkontribusi terhadap albuminuria dengan memperburuk kelemahan ginjal yang kembali meningkatkan tingkat asam urat (Zheng & Chen, 2011). Hiperurisemia biasanya berkombinasi dengan gangguan metabolik lainnya secara bermakna berhubungan dengan perkembangan akhir dari

makroalbumin. Asam urat pada kadar normal merupakan antioksidan yang penting, namun pada kadar di atas 7 mg/dl pada laki-laki dan di atas 6 mg/dl pada wanita akan berfungsi seperti pro-oksidan. Seperti telah diketahui, kondisi diabetes merupakan keadaan oksidatif stres. Hiperglikemi meningkatkan produksi radikal bebas melalui berbagai mekanisme. Kondisi oksidatif stres dapat meningkat oleh asam urat yang tinggi. Tingginya asam urat ini merupakan kompensasi untuk melawan oksidatif stress (Adiga & Malawadi, 2016). Hasil penelitian ini menunjukkan hasil bahwa pasien diabetes dengan hiperurisemia memiliki risiko 9,36 kali lebih besar untuk menderita nefropati diabetika stadium 3-5 dibandingkan dengan penderita diabetes tanpa hiperurisemia. Hasil ini sesuai dengan penelitian Zheng W. di Cina (Zheng & Chen, 2011) yang menunjukkan hasil bahwa

hiperurisemia atau gout merupakan faktor yang berhubungan dengan nefropati diabetika dengan OR sebesar 1,82. Penelitian lain yang sama yaitu penelitian kasus kontrol Adiga & Malawadi (2016) dan penelitian Ficociello yang menunjukkan hasil bahwa setiap kenaikan kadar serum asam urat 1 mg/dl, maka akan ada peningkatan 40% dalam odds hilangnya GFR tahap awal. Dalam penelitian tersebut, pasien dengan kadar asam urat 6 mg/dl memiliki risiko dua kali lipat dalam perkembangan hilangnya GFR tahap awal bila dibandingkan dengan orang yang memiliki kadar asam urat 4 mg/dl. Kadar asam urat dan kreatinin memperlihatkan korelasi positif (Ficociello et al., 2010).

Faktor risiko yang terbukti lainnya adalah hipertensi (tekanan darah ≥ 130 mmHg). Dalam penelitian ini menunjukkan hasil bahwa penderita diabetes dengan hipertensi memiliki risiko 3,75 kali lebih besar untuk menderita nefropati diabetika stadium 3-5 bila dibandingkan dengan penderita diabetes tanpa hipertensi. Hipertensi berkontribusi terhadap perkembangan nefropati diabetika melalui jalur haemodinamik. Hipertensi sistemik berhubungan dengan hipertensi glomerulus. Dalam keadaan normal, penyesuaian tekanan kapiler intraglomerulus diatur secara tepat pada resistensi arteri afferen dan efferen. Hiperglikemi menyebabkan vasodilatasi dan pada nefropati diabetika terdapat tanda pengurangan di afferen dan penurunan di resistensi arteri efferen. Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan darah kapiler glomerulus dan memungkinkan transmisi setiap kenaikan pada tekanan darah sistemik dalam jaringan kerja kapiler glomerulus. Peningkatan tekanan darah sistemik akan menyebabkan akumulasi matrik ekstraseluler, peningkatan permeabilitas glomerulus, proteinuria dan glomerulosclerosis (Parveen et al., 2016). Hasil ini sesuai dengan penelitian kohort Goñi MJ di Spanyol (Goñi et al., 2016) yang menunjukkan kenaikan tekanan sistolik 10 mmHg akan meningkatkan risiko nefropati diabetika sebesar 36%. Demikian juga penelitian Hoque di Thailand (Hoque S. et al., 2017).

Variabel bebas lainnya dalam analisis multivariat tidak terbukti sebagai faktor risiko, seperti aktifitas fisik, riwayat keluarga menderita penyakit kardiovaskuler, lama menderita DM, riwayat obesitas, kebiasaan merokok dan lainnya. Aktifitas fisik yang baik

dan teratur merupakan perawatan non farmasi yang sangat baik untuk pencegahan dan pengelolaan DM. Aktifitas fisik secara teratur akan meningkatkan pengambilan glukosa dalam otot, meningkatkan sensitifitas otot dan pelepasan insulin dengan perbaikan fungsi dan massa sel- β . Aktifitas fisik juga memperbaiki oksidatif stres ginjal (Ito et al., 2015). Namun hasil dalam penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian eksperimen Ito et al (2015). Ketidaksesuaian ini kemungkinan karena penelitian ini adalah kasus kontrol, dan pengukuran aktifitas fisik masa lampau dengan wawancara berdasarkan pengakuan responden sehingga terdapat kemungkinan responden lupa terhadap aktifitasnya beberapa tahun silam.

Kadar kolesterol total tinggi (dislipidemia) dan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl (hiperglikemia) merupakan faktor penting dalam perkembangan nefropati diabetika. Hiperglikemia memicu aktivasi berbagai jalur perkembangan nefropati diabetika, baik jalur metabolik maupun haemodinamik (Satirapoj & Adler, 2014). Aktivasi ini menyebabkan adanya akumulasi matriks mesangial, penghapusan podosit dan penebalan membran dasar glomerulus, disfungsi endothelial, atrofi tubular, fibrosis, hyalinosis arteri ginjal yang pada akhirnya terjadi kegagalan ginjal. Dalam penelitian ini hiperglikemia tidak terbukti sebagai faktor risiko kemungkinan karena penelitian ini adalah *hospital based*, dimana rumah sakit merupakan fasilitas rujukan dimana pasien diabetes yang dirujuk adalah pasien yang tidak dapat tertangani kondisi glikemiknya dari fasilitas kesehatan sebelumnya, sehingga diperoleh hasil yang hampir serupa antara kasus dan kontrol, walaupun dalam analisis bivariat menunjukkan kecenderungan adanya hubungan. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian Kundu et al di India (Kundu, Roy, Mandal, Bandyopadhyay, & E Ghosh, 2013). Sedangkan kadar kolesterol total tinggi dalam analisis bivariat menunjukkan adanya hubungan dengan kejadian nefropati diabetika stadium 3-5, namun dalam analisis multivariat tidak terbukti sebagai faktor risiko. Hasil ini tidak sesuai dengan hasil analisis survival Morton et al (2012) pada penderita DM tipe 2 kemungkinan karena pengaruh faktor lain yang lebih kuat terhadap nefropati diabetika.

Seperti penelitian Abougabalou et al (2016) di Malaysia, dalam penelitian ini beberapa faktor

seperti adanya riwayat obesitas, lama menderita DM, aktifitas fisik, kebiasaan merokok, pola konsumsi obat dalam analisis multivariat tidak terbukti sebagai faktor risiko kemungkinan karena responden mengetahui secara pasti berat badan mereka beberapa tahun yang silam. Lama menderita DM dan pola konsumsi obat dalam penelitian ini tidak terbukti sebagai faktor risiko nefropati diabetika kemungkinan karena pada diabetes tipe 2 tidak menyadari bahwa mereka sudah menderita diabetes sebelum diketahui dari diagnosis dokter, sehingga berakibat glikemik tubuh tidak terkontrol atau terkendali, baik itu oleh aktifitas fisik, konsumsi obat ataupun kemungkinan konsumsi herbal (Powers, 2010). Kualitas tidur dalam penelitian ini juga tidak terbukti sebagai faktor risiko nefropati diabetika, kemungkinan karena responden di rumah sakit baik kasus ataupun kontrol sama-sama lebih banyak menghabiskan waktu untuk istirahat atau tidur karena kondisi fisik mereka yang dengan komplikasi diabetes menyulitkan untuk beraktifitas. Penelitian ini tentunya terdapat beberapa keterbatasan, antara lain karena penelitian ini menggunakan studi kasus kontrol memungkinkan adanya potensi bias informasi. Bias informasi tersebut berupa *recall bias* oleh karena dalam informasi yang ingin diperoleh merupakan informasi dimasa lalu, sehingga memungkinkan responden kesulitan mengingat kembali. Namun dalam penelitian ini telah diupayakan dengan mengulang kembali pertanyaan secara lebih jelas dan konfirmasi ulang terhadap anggota keluarga atau orang terdekat responden.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Faktor-faktor yang terbukti sebagai faktor risiko kejadian nefropati diabetika stadium 3-5 adalah hiperurisemia dan hipertensi. Adanya kondisi hiperurisemia meningkatkan risiko kejadian komplikasi nefropati diabetika stadium 3-5 sebesar 9,3 kali lebih besar dibandingkan tanpa hiperurisemia pada penderita diabetes. Sedangkan adanya kondisi hipertensi pada penderita diabetes meningkatkan risiko komplikasi nefropati diabetika stadium 3-5 sebesar 3,7 kali lebih besar dibandingkan tanpa hipertensi. Faktor-faktor lain tidak terbukti sebagai faktor risiko, namun perlu dipertimbangkan dalam pencegahan kejadian

nefropati diabetika karena secara teori faktor-faktor tersebut berpengaruh terhadap kejadian nefropati diabetika

Saran

Hiperurisemia dan hipertensi merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, sehingga disarankan agar penderita diabetes dapat mengelola dan mengendalikan kadar asam urat dan tekanan darahnya selalu berada dalam kondisi normal. Baik melalui pengaturan diet maupun dengan terapi medis dari dokter ahli. Hal ini penting dilakukan sedini mungkin sejak didiagnosa menderita diabetes, sehingga dapat mencegah komplikasi nefropati diabetika.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiga, U. S., & Malawadi, B. (2016). Uric acid in Type 2 Diabetes mellitus with nephropathy. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, 3(3), 340-342. doi: DOI: 10.5958/2394-6377.2016.00067.8
- Ahmad, J. (2015). Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 9, 343-358. doi: 10.1016/j.dsx.2015.02.008
- Al-Rubeaan, K., Youssef, A. M., Subhani, S. N., Ahmad, N. A., Al-Sharqawi, A. H., Al-Mutlaq, H. M., . . . AlNaqeb, D. (2014). Diabetic Nephropathy and Its Risk Factors in a Society with a Type 2 Diabetes Epidemic: A Saudi National Diabetes Registry-Based Study. *PLoS ONE*, 9(2), e88956.
- Almutairi, M. A., Said, S. M., & Zainuddin, H. (2013). Predictors of Poor Glycemic Control Among Type Two Diabetic Patients. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 3, 17-21. doi: DOI: 10.5923/j.ajmms.20130302.01
- Ang, Y. G., Heng, B. H., Saxena, N., Liew, S. T. A., & Chong, P.-N. (2016). Annual all-cause mortality rate for patient with diabetic kidney disease in Singapore. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 4, 1-6.

- Ariyanto. (2016). Beberapa faktor risiko penyakit ginjal kronik (PGK) stadium V pada kelompok usia di bawah 50 tahun. *Universitas Diponegoro. Thesis. unpublished.*
- Bamashmoos, M. A., & Ganem, Y. (2013). Diabetic Nephropathy and its Risk Factors in Type 2-Diabetic Patients in Sana'a City, Yemen. *World Journal of Medical Sciences*, 9, 147-152. doi: DOI: 10.5829/idosi.wjms.2013.9.3.7661
- Bianchi, C., Penno, G., Daniele, G., Russo, E., Giovannitti, M. G., Prato, S. D., & Miccoli, R. (2008). The metabolic syndrome is related to albuminuria in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 25, 1412-1418.
- Bjornstad, P., Snell-Bergeon, J. K., Rewer, M., Jalal, D., Chonchol, M. B., Johnson, R. J., & Maahs, D. M. (2013). Early Diabetic Nephropathy : A Complication of Reduced insulin sensitivity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 36, 3678-3683. doi: DOI: 10.2337/dc 13-0631
- Ficociello, L. H., Rosolowsky, E. T., Niewczas, M. A., Maselli, N. J., M.Weinberg, J., Aschengrau, A., . . . Krolewski, A. S. (2010). High-Normal Serum Uric Acid Increases Risk of Early Progressive Renal Function Loss in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 33, 1337-1343.
- Goñi, M. J., Mozas, D., Forga, L., Anda, E., Ibañez, B., & Cambra, K. (2016). Incidence and Risk Factors Involved in the Development of Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: Follow Up Since Onset. *Can J Diabetes*, 40, 258-263. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.11.008
- Hoque S., Muttalib MA., Islam MI., PA., K., Akter N, & T., A. (2017). Prevalence of Nephropathy with Evaluation of HbA1c Level and other Associated Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients in a Tertiary Level Hospital. *KYAMC Journal*, 8(1).
- IDF. (2017). IDF-Diabetes Atlas : Eighth Edition 2017.
- Ismaili, F. A., Salmi, I. A., Maimani, Y. A., Metry, A. M., Marhoobi, H. A., Hola, A., & Pisoni, R. L. (2017). Epidemiological Transition of End-Stage Kidney Disease in Oman. *Kidney International Reports*, 2, 27-35. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.001>
- Ito, D., Cao, P., Kakihana, T., Sato, E., Suda, C., Muroya, Y., . . . Kiyomoto, H. (2015). Chronic Running Exercise Alleviates Early Progression of Nephropathy with Upregulation of Nitric Oxide Synthases and Suppression of Glycation in Zucker DiabeticRats. *PLoS ONE*, 9(e0138037). doi: doi:10.1371/journal.pone.0138037
- John, S. (2016). Complication in diabetic nephropathy. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 10, 247-249. doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.005
- Kachi, Y., Ohwaki, K., & Yano, E. (2012). Association of sleep duration with untreated diabetes in Japanese men. *Sleep Medicine*, 13, 307-309.
- Kundu, D., Roy, A., Mandal, T., Bandyopadhyay, U., & E Ghosh, D. R. (2013). Relation of microalbuminuria to glycosylated hemoglobin and duration of type 2 diabetes. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 16(2). doi: DOI: 10.4103/1119-3077.110159
- Lim, A. K. (2014). Diabetic nephropathy – complications and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 7, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S40172>
- Lim, S., Chellumuthi, C., Crook, N., Rush, E., & Simmons, D. (2008). Low prevalence of retinopathy, but high prevalence of nephropathy among Maori with newly diagnosed diabetes—Te Wai o Rona: Diabetes Prevention Strategy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 80, 271-274. doi: doi:10.1016/j.diabres.2007.12.018
- Loh, P. T., Toh, M. P. H. S., Molina, J. A., & Vathsala, A. (2015). Ethnic disparity in prevalence of diabetic kidney disease in an Asian primary healthcare cluster.

- Nephrology*, 20, 216-223. doi: doi:10.1111/nep.12379
- Muthuppalaniappan, V. M., Sheaff, M., & Yaqoob, M. M. (2015). Systemic Disease And The Kidney : Diabetic nephropathy. *Medicine*, 43(9), 520-525. doi: 10.1016/j.mpmed.2015.06.007
- Nakajima, H., Kaneita, Y., Yokoyama, E., Harano, S., Tamaki, T., Ibuka, E., . . . Ohida, T. (2008). Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. *Sleep Medicine, Elsevier*, 9, 745-752. doi: 10.1016/j.sleep.2007.07.017
- Parveen, K., Siddiqui, W. A., Kausara, M. A., Kuddusa, M., Shahida, S. M. A., & Arif, J. M. (2016). Diabetic Nephropathy- A Major Macrovascular Complication. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 5, 132-158.
- Parving, H.-H., Persson, F., & Rossing, P. (2015). Microalbuminuria: A parameter that has changed diabetes care. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 107, 1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.10.014>
- Pernefri. (2015). 8th Report Of Indonesian Renal Registry 2015.
- Powers, A. C. (2010). *Diabetes Mellitus. Chapter 18. in Harrison's Endocrinology* (J. L. Jameson Ed. 2nd ed.): The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Purwitaningtyas, R. Y., Putra, I. W. G. A. E., & Wirawan, D. N. (2015). Faktor Risiko Kendali Glikemik Buruk pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Kembangbira Kabupaten Banyuwangi. *Public Health and Preventive Medicine Archive*, 3.
- Pyrama, R., Kansara, A., Banerjia, M. A., & Loney-Hutchinson, L. (2012). Chronic kidney disease and diabetes. *Maturitas*, 71, 94-103. doi: doi:10.1016/j.maturitas.2011.11.009
- Ravid, M., Brosh, D., Ravid-Safran, D., Levy, Z., & Rachmani, R. (1998). Main Risk Factors for Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Are Plasma Cholesterol Levels, Mean Blood Pressure, and Hyperglycemia. *Arch Intern Med*, 158, 998-1004.
- Salinero-Fort, M. Á., Andrés-Rebollo, F. J. S., Burgos-Lunar, C. d., Abánades-Herranz, J. C., Carrillo-de-Santa-Pau, E., Chico-Moraleja, R. M., . . . Gómez-Campelo, P. (2016). Cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus in the MADIABETES Cohort Study: Association with chronic kidney disease. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 30(227-236). doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.007
- Salwa Selim Ibrahim Abougambou, Ayman S. Abougambou, & Barghash, S. S. (2016). A Study Evaluating the Prevalence of Nephropathy among Type 2 Diabetes Patients Attending a Teaching Hospital in Malaysia. *J Clin Nephrol Ren Care*, 2(1).
- Satirapoj, B., & Adler, S. G. (2014). Comprehensive approach to diabetic nephropathy. *Kidney Research and Clinical Practice*, 33 (2014) 121–131, 121-131. doi: 10.1016/j.krcp.2014.08.001
- Soegondo, S., Prodjosudjadi, W., & Setiawati, A. (2009). Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a cross-sectional study of type-2 diabetic patients in Indonesia : a subset of DEMAND study. *Med J Indones*, 18, 124-130.
- Thomas, S., & Karalliedde, J. (2014). Other Complication of Diabetes: Diabetic Nephropathy. *Medicine*, 43(1), P 20–25.
- WHO. (2016). *Global Report on Diabetes*: World Health Organization.
- Zheng, W., & Chen, L. (2011). Factor analysis of diabetic nephropathy in Chinese patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 5, 130-136. doi: 10.1016/j.dsx.2012.02.018

