

Relationship of Sex Difference to End Stage Renal Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patient with Nephropathy Diabetic

Hubungan Jenis Kelamin terhadap Kejadian Gagal Ginjal Terminal / End Stage Renal Disease pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Nefropati Diabetik

Bagas Mulya Waskitho¹, Agus Widyatmoko²

Progam Studi Pendidikan Dokter, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta¹,
Departemen Penyakit Dalam PKU Muhammadiyah Gamping²

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a disease that occurs when the pancreas is not able to produce insulin, or the resulting insulin cannot be used by the body effectively. The prevalence of the most diagnosed diabetes is found in Yogyakarta (2.6%). Diabetic nephropathy is one of the complications of microvascular diabetes marked with the rate of albuminuria settle more than 300 mg/24 h in patients with DM at least two examinations in a period of 3 to 6 months. Diabetic nephropathy is the main cause of end stage renal disease in patients with diabetes.

This research was cross sectional study to 82 patients with type 2 DM at PKU Muhammadiyah Gamping and PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Data medical recorded were sex difference and end stage renal disease. Data analyzed by using Chi-Square test to find out the correlation between sex difference to end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy.

There were 59 (72.0%) DM patients without end stage renal disease divided into 24 (58.5%) male DM patients and 35 (84.4%) female DM patients and 23 (28.0%) DM patients with end stage renal disease divided into 17 (41.5%) male DM patient and 6 (14.6%) female DM patients. Chi-Square test was performed and obtained p value = 0.014. There was a correlation of sex difference to the end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Diabetic Nephropathy, End Stage Renal Disease, Sex Difference.*

Abstrak

Diabetes merupakan penyakit yang terjadi ketika pankreas tidak dapat memproduksi insulin, atau insulin yang dihasilkan tidak dapat digunakan oleh tubuh secara efektif. Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di DI Yogyakarta (2,6%). Nefropati diabetik adalah salah satu komplikasi mikrovaskular diabetes yang ditandai dengan tingkat albuminuria menetap lebih dari 300 mg/24 jam pada penderita DM minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan. Nefropati diabetik merupakan penyebab utama penyakit gagal ginjal terminal pada pasien dengan diabetes.

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* terhadap 82 pasien DM tipe 2 di RS PKU Muhammadiyah Gamping dan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Dilakukan pencatatan jenis kelamin dan kejadian gagal ginjal terminal. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square* untuk melihat hubungan jenis kelamin terhadap kejadian gagal ginjal terminal pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati diabetik.

Hasil pemeriksaan pada 82 responden didapatkan pasien DM tanpa gagal ginjal terminal sebanyak 59 orang (72,0%) meliputi pasien DM laki-laki sebanyak 24 orang (58,5%) dan pasien DM perempuan sebanyak 35 orang (84,4%) dan pasien DM dengan gagal ginjal terminal sebanyak 23 orang (28,0%) meliputi pasien DM laki-laki sebanyak 17 orang (41,5%) dan pasien DM perempuan sebanyak 6 orang (14,6%). Dilakukan uji *Chi-Square* dan didapatkan nilai $p = 0,014$. Terdapat hubungan jenis kelamin terhadap kejadian gagal ginjal terminal pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati diabetik.

Kata Kunci : Diabetes Melitus, Nefropati Diabetik, Gagal Ginjal Terminal, Jenis Kelamin.

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronik yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme akibat fungsi atau sekresi insulin. Diabetes merupakan penyakit yang terjadi ketika pankreas tidak dapat memproduksi insulin, atau insulin yang dihasilkan tidak dapat digunakan oleh tubuh secara efektif¹.

International Diabetes Federation (IDF), mengestimasi bahwa terdapat 425 juta orang

menderita diabetes pada tahun 2017 dan meningkat hingga 629 juta (48%) orang pada penderita diabetes pada tahun 2045 di dunia. Di Indonesia, prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%)².

DM yang tidak terkontrol dalam waktu yang lama dapat menyebabkan berbagai komplikasi yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronik. Komplikasi akut diantaranya hipoglikemia, ketoasidosis diabetik,

dan hiperosmolar hiperglikemik. Komplikasi kronik dapat dibagi menjadi komplikasi mikrovaskular dan komplikasi makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular antara lain nefropati diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati diabetik³.

Nefropati diabetik ditandai dengan adanya penurunan fungsi ginjal seperti proteinuria yang terjadi secara signifikan pada pasien diabetes melitus⁴. Nefropati diabetik merupakan sindrom klinis dengan tingkat albuminuria menetap lebih dari 300 mg/24 jam pada penderita DM minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan. Salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya nefropati diabetik adalah jenis kelamin. Derajat nefropati diabetik dapat dipengaruhi oleh lama onset diabetes melitus, hiperglikemi, hipertensi, dislipidemia, obesitas, dan merokok⁵. Nefropati diabetik terjadi pada 30–40% penderita DM dan merupakan penyebab utama terjadinya Gagal Ginjal Terminal (GGT) atau *end-stage renal disease* (ESRD)⁶.

GGT adalah suatu keadaan dimana ginjal kehilangan kemampuannya bekerja dengan baik, bersifat permanen, dan tidak dapat diperbaiki⁷. Diagnosis GGT didasarkan pada perkiraan laju filtrasi glomerulus dengan rumus *Cockcroft-Gault* atau dengan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) lebih rendah dari 15 ml / menit / 1,73 m². Laju filtrasi glomerulus ditentukan oleh pengukuran kreatinin serum menggunakan modifikasi Jaffe⁸. Laki-laki dengan diabetes memiliki risiko lebih tinggi mengalami penurunan laju filtrasi glomerulus (LGF), dan mengembangkan mikroalbuminuria

dan berkembang menjadi makroalbuminuria dibandingkan perempuan⁹. Oleh karena itu, dilakukan penelitian ini untuk mengetahui hubungan jenis kelamin terhadap kejadian gagal ginjal terminal pada pasien DM tipe 2 dengan nefropati diabetik.

Metode

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel merupakan 41 pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati diabetik berdasarkan rekam medis di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta dan PKU Muhammadiyah Gamping dengan kriteria eksklusi yaitu pasien dengan penyakit hipertensi, glomerulonefritis, penyakit ginjal polikistik, lupus, obstruksi akibat batu ginjal, dan tumor ginjal, dan pasien dengan riwayat keluarga gagal ginjal terminal.

Penelitian ini dimulai dengan pengambilan data sekunder berupa rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati diabetik sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Data kemudian dikategorikan berdasarkan jenis kelamin dan kejadian gagal ginjal terminal yang kemudian dilakukan uji statistik menggunakan perangkat lunak SPSS dengan uji komparatif tidak berpasangan *Chi Square* dan menggunakan *Fisher Test* apabila syarat *Chi Square* tidak terpenuhi. Data dinyatakan dengan interval kepercayaan atau *confidence interval* 95% ($p < 0,05$). penelitian ini telah diajukan permohonan *Ethical clearance* ke Komisi Etik Fakultas

Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UMY dan telah disetujui dengan nomor 421/EP-FKIK-UMY/IX/2018.

Hasil Penelitian

Tabel 7. Distribusi Responden Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	n	%	Nilai p
Laki-laki	41	50,0	1,000
Perempuan	41	50,0	
Total	82	100,0	

Tabel di atas menunjukkan bahwa responden laki-laki sebanyak 41 orang (50,0%) dan perempuan sebanyak 41 orang (50,0%) dengan nilai p menggunakan uji *Chi-Square* yaitu 1,000 yang berarti secara statistik tidak ada perbedaan yang berpengaruh terhadap jenis kelamin.

Tabel 8. Distribusi Responden Berdasarkan Kejadian Gagal Ginjal Terminal pada Pasien DM Tipe 2 dengan Nefropati Diabetik

Kejadian GGT	n	%	Nilai p
DM tanpa GGT	59	72,0	<0,001
DM dengan GGT	23	28,0	
Total	82	100,0	

Tabel di atas menunjukkan bahwa distribusi responden berdasarkan kejadian gagal ginjal terminal pada pasien DM tipe 2 dengan nefropati diabetik didominasi oleh pasien DM tanpa gagal ginjal terminal sebanyak 59 orang (72,0%) dari 82 responden dengan nilai p menggunakan uji *Chi-Square* yaitu <0,001 yang berarti secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna

diantara kejadian gagal ginjal terminal pada pasien DM tipe 2.

Tabel 9. Hubungan Jenis Kelamin terhadap Kejadian Gagal Ginjal Terminal pada Pasien DM Tipe 2

Jenis kelamin	Kejadian GGT				Nilai p
	DM tanpa GGT		DM dengan GGT		
	n	%	n	%	
Laki-laki	24	58,5	17	41,5	0,014
Perempuan	35	84,4	6	14,6	
Total	59	72,0	23	28,0	

Berdasarkan tabel di atas, didapatkan pasien DM tanpa gagal ginjal terminal sebanyak 59 orang (72,0%) meliputi pasien DM laki-laki sebanyak 24 orang (58,5%) dan pasien DM perempuan sebanyak 35 orang (84,4%) dan pasien DM dengan gagal ginjal terminal sebanyak 23 orang (28,0%) meliputi pasien DM laki-laki sebanyak 17 orang (41,5%) dan pasien DM perempuan sebanyak 6 orang (14,6%). Tabel di atas menggunakan uji *Chi-Square* dengan nilai p = 0,014 yang berarti secara statistik terdapat hubungan antara jenis kelamin terhadap kejadian gagal ginjal terminal pada pasien DM tipe 2 dengan nefropati.

Diskusi

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan jenis kelamin terhadap kejadian gagal ginjal terminal pada pasien DM tipe 2 dengan nefropati diabetik. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Clotet *et al.* (2016) yang menyebutkan adanya hubungan antara jenis kelamin dan kejadian gagal ginjal pada pasien DM 2 dengan nefropati diabetik dan penelitian oleh Al-Rubeaan *et al.*

(2015) yang menyebutkan bahwa pasien dengan nefropati diabetik memiliki resiko gagal ginjal terminal lebih tinggi¹⁰.

Kadar hormon seks laki-laki yang tinggi mempengaruhi perkembangan ke arah nefropati diabetik. Testosteron pada pria dengan diabetes tipe 2 diduga mempengaruhi peningkatan glukosa darah puasa, sensitivitas insulin, HbA1c, trigliserida, kolesterol, dan kolesterol LDL secara signifikan. Hormon seks pria dan wanita meningkat secara dramatis pada masa pubertas, tetap meningkat selama masa dewasa, dan sedikit menurun sampai timbulnya andropause atau menopause. Kadar estrogen yang tinggi pada wanita bersifat protektif terhadap nefropati diabetik. Sebagai akibatnya, insidensi dan keparahan nefropati diabetik meningkat pada pria sepanjang hidup.

Konversi testosteron menjadi dihidrotestosteron (DHT) dengan 5 alpha-reduktase dan pengikatan DHT ke reseptor androgen menyebabkan peningkatan ekspresi angiotensinogen (AOPEN) ginjal dan penurunan aktivitas renin ginjal¹¹. Penurunan aktivitas renin dipengaruhi oleh kadar androgen yang rendah yang dimediasi oleh *extracellular signal-regulated kinase (ERK)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)* yang dapat mencegah akumulasi angiotensin II di ginjal dan

meningkatkan angiotensin II di sirkulasi. Hal ini menyebabkan perubahan homeostatik seperti peningkatan filtrasi oleh glomerulus meski tidak selalu disertai dengan kenaikan tekanan darah yang mendorong terjadinya albuminuria dan fibrosis ginjal pada laki-laki dengan diabetes. Mikroalbuminuria tidak hanya manifestasi awal nefropati diabetik tetapi juga merupakan faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan nefropati pada pasien diabetes¹².

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian gagal ginjal terminal (ESRD) pada pasien DM tipe 2 dengan nefropati diabetik dengan nilai $p = 0,014$.

Saran

Keterbatasan pada penelitian ini adalah penggunaan sampel minimum dan tidak dilakukannya *matching* pada sampel seperti tidak menyamakan usia responden dan onset penyakit diabetes, sehingga perlu dilakukan penelitian serupa dengan sampel yang lebih banyak, metode, dan tempat berbeda dan dengan menggunakan teknik *purposive sampling* dan dilakukan *matching* agar mengurangi bias pada hasil penelitian.

Daftar Pustaka

1. International Diabetes Federation (2017) *IDF Diabetes Atlas*. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
2. Kemenkes RI (2013) 'Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013', *Laporan Nasional 2013*, pp. 1–384. doi: 1 Desember 2013.
3. Shah, A. and Kanaya, A. M. (2014) 'Diabetes and associated complications in the South Asian

- population', *Curr Cardiol Rep*, 16(5), p. 476. doi: 10.1007/s11886-014-0476-5.
4. Ghaderian, S. B. *et al.* (2015) 'Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts.', *Journal of renal injury prevention*, 4(2), pp. 28–33. doi: 10.12861/jrip.2015.07.
 5. Tziomalos, K. and Athyros, V. G. (2015) 'Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis', *Review of Diabetic Studies*, 12(1–2), pp. 110–118. doi: 10.1900/RDS.2015.12.110.
 6. Putri, R. I. (2014) 'FAKTOR DETERMINAN NEFROPATI DIABETIK PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS DI RSUD DR. M. SOEWANDHIE SURABAYA', pp. 109–121.
 7. Nurjanah, A. (2012) 'Hubungan Antara Lama Hipertensi dengan Angka Kejadian Gagal Ginjal Terminal di RSUD dr. Moewardi Surakarta', pp. 1–15.
 8. Halle, M. P. *et al.* (2015) 'Epidemiological profile of patients with end stage renal disease in a referral hospital in Cameroon', *BMC Nephrology*, 16(1), p. 59. doi: 10.1186/s12882-015-0044-2.
 9. Clotet, S. *et al.* (2016) 'RAS and sex differences in diabetic nephropathy Sergi', *Am J Physiol Renal Physiol*, pp. F945–F957. doi: 10.1152/ajprenal.00292.2015
 10. Al-Rubeaan, K. *et al.* (2015) 'Diabetic retinopathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: A Saudi National Diabetes Registry-based study', *Acta Ophthalmologica*, 93(2), pp. e140–e147. doi: 10.1111/aos.12532.
 11. Oudit, GY. *et al.* (2010) 'Human recombinant ACE2 reduces the progression of diabetic nephropathy', *Diabetes* 59: 529–538, 2010.
 12. Yang, C.-W. *et al.* (2011) 'Prevalence of diabetic nephropathy in primary care type 2 diabetic patients with hypertension: data from the Korean Epidemiology Study on Hypertension III (KEY III study)', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(10), pp. 3249–3255. doi: 10.1093/ndt/gfr011.

