

KORELASI ANTARA PROTEINURIA DAN FRAMINGHAM RISK SCORE DALAM PENILAIAN RISIKO CARDIOVASCULAR DISEASE

Tinjauan terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Ulin dan RSUD Dr.H. Moch. Anshari Saleh Banarmasin tahun 2013-2016

Kevin Prasetya Raharjo¹, Agus Yuwono², Erida Wydiamala³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat

³ Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin

Email korespondensi: Kevinprasetya96@gmail.com

Abstract: *Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder with elevated glucose level known as hyperglycemia which is caused by insulin resistance. One of the diabetes mellitus complications known is cardiovascular disease (CVD). Proteinuria is affecting CVD risk on DM patient which is predicted by framingham risk score (FRS). This research aimed to discover the correlation between proteinuria and framingham risk score on cardiovascular disease risk evaluation of DM patient. This was analytic observational research with cross-sectional design. Samples included in this study were 43 DM patients' medical record data. Statistic analysis with Somers'd test resulted in r value=-0,067 and p significance value=0,063 ($p>0,05$). Based on the result, it can be concluded that proteinuria has very weak, negative and insignificant correlation strength.*

Keywords: *Proteinuria, framingham risk score, cardiovascular disease, diabetes mellitus*

Abstrak: *Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelainan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glikemik dalam darah atau hiperglikemia yang ditimbulkan akibat adanya resistensi insulin. Salah satu komplikasi DM yang telah diketahui adalah cardiovascular disease (CVD). Risiko CVD yang dapat diprediksi dengan framingham risk score (FRS) pada pasien diabetes melitus dapat dipengaruhi oleh adanya proteinuria. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara proteinuria dengan framingham risk score dalam penilaian risiko cardiovascular disease pada pasien DM. Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional. Jumlah sampel yang digunakan sebanyak 43 sampel berupa data rekam medis pasien DM tipe 2. Hasil uji statistik dengan uji Somers'd mendapatkan hasil $r=-0.067$ dengan nilai signifikansi $p=0.663$. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa proteinuria memiliki korelasi yang sangat lemah, tidak searah dan tidak ada korelasi yang bermakna.*

Kata-kata kunci: *Proteinuria, framingham risk score, cardiovascular disease, diabetes melitus*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan suatu kelainan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glikemik dalam darah atau hiperglikemia yang ditimbulkan akibat adanya resistensi insulin. Kelainan diabetes melitus ini secara umum terbagi menjadi diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Penderita diabetes melitus di dunia diperkirakan mencapai 450 juta jiwa. Sementara itu, prevalensi diabetes melitus pada penduduk Indonesia dengan usia 20 hingga 79 tahun mencapai 6.2% dari total penduduk.^{1,2} Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, jumlah pasien diabetes melitus yang terdiagnosis di Kalimantan Selatan sudah mencapai 38.113 pasien sedangkan pasien diabetes melitus di RSUD Dr. H. Moch. Anshari Saleh mencapai 7878 pasien pada tahun 2015. Prevalensi ini diperkirakan akan terus meningkat tiap tahun.^{3,4,5}

Penderita diabetes melitus memiliki risiko mengalami komplikasi berupa *cardiovascular disease* (CVD) yang merupakan komplikasi kronis terbanyak pada penderita diabetes melitus. Komplikasi CVD yang terjadi dapat berupa hipertensi, penyakit jantung koroner maupun infark miokard akut. Kejadian CVD ini merupakan salah satu penyebab terbesar mortalitas pada pasien DMT2 yang semakin meningkat tiap tahun.⁶

Kelainan DMT2 ditandai dengan timbulnya gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa berlebih dari hati, serta metabolisme lemak yang abnormal. Obesitas visceral atau sentral sangat umum terlihat pada pasien ini. DMT2 juga dipengaruhi oleh faktor genetik, terutama dari yang berasal orang tua. Pada pasien DMT2, resistensi insulin pada hati dan jaringan otot akan menunjukkan kegagalan insulin untuk memasukkan glukosa ke dalam sel. Resistensi insulin ini juga akan menimbulkan peningkatan *free fatty acid* (FFA) yang meningkatkan produksi

trigliserida serta *very low density lipid* (VLDL) oleh sel hepar. Peningkatan trigliserida akan menghambat produksi *high density lipid* (HDL) sehingga terjadi penurunan kadar HDL. Semua faktor ini akan menyebabkan pasien DMT2 mengalami kelainan CVD.^{6,7}

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh D'Agostino *et al*, faktor-faktor risiko penyebab kejadian CVD pada seorang individu dapat dinilai untuk memperkirakan kejadian CVD 10 tahun mendatang pada individu yang bersangkutan. Penilaian yang digunakan berupa *Framingham Risk Score* (FRS) dengan parameter yang dinilai berupa usia, kadar kolesterol total, kadar HDL, tekanan darah sistolik, riwayat diabetes melitus serta riwayat merokok. Selain dengan menggunakan FRS untuk menilai risiko kejadian CVD pada pasien diabetes melitus tipe 2, menurut penelitian Perkovic *et al*, kejadian CVD juga memiliki hubungan positif dengan kadar proteinuria, yang berarti dengan semakin meningkatnya kadar proteinuria maka risiko kejadian CVD akan semakin besar.

Menurut Chen *et al*¹⁰, mikroalbuminuria dianggap sebagai salah satu penanda dari kelainan kardiovaskular serta kelainan ginjal pada pasien diabetes melitus. Kondisi ini disebabkan oleh adanya disfungsi endotelial yang menyebabkan masuknya albumin dalam jumlah kecil ke dalam urin. Pada survei yang dilakukan terhadap pasien diabetes melitus di RSUD. Dr. H. Moch. Anshari Saleh, diketahui bahwa pemeriksaan proteinuria dilakukan melalui pemeriksaan urinalisis kualitatif dimana hasil yang didapatkan berkisar antara negatif (-) maupun positif satu hingga empat.

Melihat adanya kesamaan dalam penilaian kadar proteinuria dan FRS dalam menentukan risiko kejadian CVD, maka perlu adanya penelitian mengenai korelasi antara proteinuria dengan FRS dalam penilaian risiko CVD pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Ulin dan

RSUD Dr. H. Moch. Anshari Saleh Banjarmasin tahun 2013-2016.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* dengan melihat data sekunder pasien diabetes melitus. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar proteinuria sedangkan variabel terikat berupa penilaian risiko dengan FRS.

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Ulin dan RSUD Dr. H. Moch. Anshari Saleh Banjarmasin tahun 2013-2016. Sedangkan instrumen yang digunakan adalah rekam medis pasien dan lembar penilaian FRS untuk menilai faktor risiko CVD.

Data yang dikumpulkan merupakan data sekunder pemeriksaan laboratorium darah dan urin pasien diabetes melitus yang terdiri dari usia, jenis kelamin, kadar kolesterol total, kadar HDL, tekanan darah sistolik, riwayat diabetes melitus serta riwayat merokok serta kadar proteinuria. Data tersebut akan dinilai dengan menggunakan FRS sehingga didapatkan hasil faktor risiko *low* (<10%), *intermediate* (10-19%) dan *high* ($\geq 20\%$).

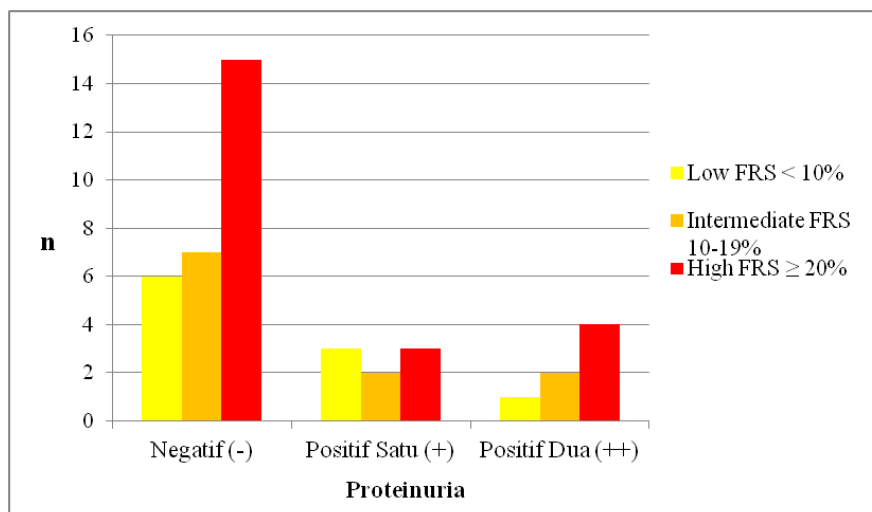
Analisis data dilakukan dengan uji statistik *Somers'd* karena kedua variabel penelitian bersifat ordinal sehingga digunakan uji non parametrik ordinal dan ordinal dengan tingkat kepercayaan 95%.

Penelitian ini dilakukan dari 12 Juli hingga 25 Agustus 2016 di bagian rekam medis RSUD Ulin dan RSUD Dr. H. Moch. Anshari Saleh Banjarmasin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian gambar 1 berikut. Pada analisis data dengan uji *Somers'd* dengan risiko *cardiovascular disease* sebagai variabel dependen dan proteinuria sebagai variabel independen didapatkan hasil hubungan yang berlawanan arah dan sangat lemah dengan nilai $r = -0.067$. Dalam analisis juga didapatkan nilai $p = 0.663$ ($>0,05$) yang berarti hubungan antara kedua variabel dalam penelitian ini tidak signifikan.

Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa hasil penelitian ini menolak hipotesis yang menyatakan terdapat korelasi positif antara proteinuria dengan FRS dalam penilaian CVD pada pasien diabetes melitus tipe 2 atau sama dengan H_0 .



Gambar 1 Grafik Perbandingan Proteinuria dan Penilaian Risiko *Cardiovascular Disease* dengan *Framingham Risk Score*

Diabetes melitus dapat menimbulkan berbagai gejala, contohnya peningkatan

tekanan darah serta hiperkolesterolemia. Kedua gejala ini berkaitan erat dengan

proteinuria. Kedua gejala tersebut merupakan faktor risiko CVD seperti yang telah digunakan dalam penilaian risiko CVD dengan FRS. Berdasarkan penelitian Borch-Johnsen, pasien diabetes melitus dengan proteinuria diketahui memiliki konsentrasi fibrinogen serum dan pelekatan platelet yang tinggi dibandingkan pasien tanpa proteinuria sehingga pasien dengan proteinuria memiliki kecenderungan peningkatan faktor risiko CVD yang lebih tinggi. Penelitian tersebut melibatkan pasien diabetes melitus yang diamati selama beberapa tahun sebagai subjek penelitian dengan perbandingan jumlah kematian akibat CVD pada pasien diabetes melitus dengan dan tanpa proteinuria sedangkan pada penelitian ini hanya dilakukan pengamatan kondisi pasien tanpa *follow up* dengan melihat data rekam medis pasien. Hasil yang serupa juga didapatkan dari penelitian Valmadrid *et al*, yaitu adanya hasil berupa peningkatan mortalitas akibat CVD pada pasien diabetes melitus dengan proteinuria jika dibandingkan dengan pasien diabetes melitus tanpa proteinuria.^{11,12}

Dalam proses terjadinya proteinuria, lapisan endotelium pembuluh kapiler glomeruli mengalami disfungsi yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran filtrasi pada glomeruli, sehingga makromolekul seperti albumin dapat melewati membran filtrasi. Sehingga proteinuria dapat menjadi penanda telah terjadinya disfungsi endotel. Disfungsi endotel yang terjadi akan meningkatkan permeabilitas endotelium sehingga makromolekul lain seperti LDL teroksidasi dapat melewati endotelium dan berhubungan secara langsung dengan dinding pembuluh darah. Proses ini akan membentuk plak atau *foam cell* yang akan menumpuk pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi penyempitan bahkan hingga penyumbatan (aterosklerosis). Kondisi ini akan memicu berbagai penyakit kardiovaskular sehingga dapat meningkatkan mortalitas pasien.^{13,14,15}

Namun, pada penelitian ini didapatkan hasil yang berbeda dengan teori yang telah dikemukakan. Terdapat beberapa faktor penyebab ketidaksesuaian antara hipotesis dan hasil penelitian. Faktor-faktor yang dimaksud adalah pengobatan yang diberikan pada pasien sebelum pengukuran serta perbedaan waktu pengukuran sehingga dapat memberikan hasil pemeriksaan yang berbeda. Pengobatan yang dimaksud terdiri dari pemberian *angiotensin-II receptor blocker* (ARB) atau *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) pada pasien diabetes melitus dengan hipertensi yang juga dapat menurunkan kadar proteinuria.

Dalam penelitian ini data yang digunakan adalah pemeriksaan laboratorium darah dan urin serta pemeriksaan fisik dan riwayat pasien diabetes melitus. Pada pemeriksaan laboratorium darah pasien, diambil data kadar kolesterol total serta kadar HDL untuk penilaian risiko CVD dengan FRS. Sedangkan pada pemeriksaan laboratorium urin, data yang diambil adalah kadar proteinuria pasien. Pada pemeriksaan laboratorium darah dan urin pasien di RSUD Ulin dan RSUD Dr. H. Moch. Anshari Saleh Banjarmasin, didapatkan perbedaan waktu pemeriksaan yang bervariasi antara satu hingga tujuh hari. Perbedaan waktu ini dicurigai dapat menyebabkan perbedaan hasil penelitian terutama pada saat analisis data. Perbedaan ini juga menyebabkan ketidaksesuaian antara teori mengenai proteinuria dan faktor risiko CVD terhadap hasil yang tergambar pada persebaran data sampel pada gambar 1.

Selain itu, perbedaan waktu pemeriksaan ini juga memberikan kesempatan dilakukannya intervensi terhadap kondisi pasien sehingga dapat menimbulkan perbedaan hasil pemeriksaan. Intervensi yang dimaksudkan adalah pengobatan terhadap kondisi pasien. Dalam penelitian ini, pengobatan yang dinilai berperan terhadap perbedaan hasil

pemeriksaan tersebut adalah pemberian ARB atau ACEI untuk mengatasi hipertensi pada pasien diabetes melitus. Namun, obat-obatan ini juga memiliki efek antiproteinuria sehingga dapat menurunkan kadar proteinuria pada pasien.

ACE inhibitor adalah obat anti-hipertensi yang bekerja dengan menghambat *angiotensin converting enzyme* yang berperan untuk mengubah angiotensin 1 menjadi angiotensin 2 yang merupakan vasokonstriktor penyebab terjadinya peningkatan tekanan darah. ACE inhibitor juga dapat mencegah perkembangan kelainan ginjal akibat hipertensi dengan menurunkan tekanan intraglomerular. Selain itu, melalui sistem renin-angiotensin, ACE inhibitor juga dapat menurunkan kadar proteinuria. Efek anti-proteinuria ini juga terdapat pada obat ARB yang bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin 2 sehingga menimbulkan efek yang sama seperti ACEI. Kedua pengobatan ini seringkali diberikan pada pasien dengan hipertensi termasuk pasien yang menjadi subjek dalam penelitian ini.^{16,17}

Oleh karena kedua faktor tersebut, perbedaan waktu pemeriksaan dan pemberian obat pada subjek penelitian, maka terdapat beberapa ketidaksesuaian antara teori mengenai proteinuria dan faktor risiko CVD dengan hasil pengamatan yang telah dilakukan.

PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa proteinuria dan *framingham risk score* (FRS) dalam penilaian risiko *cardiovascular disease* (CVD) memiliki korelasi yang sangat lemah, tidak signifikan dan tidak searah.

Saran untuk penelitian ini adalah perlu dilakukan penelitian yang lebih lama dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk membuktikan teori mengenai hubungan proteinuria dan *cardiovascular disease*; perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai parameter lain selain

proteinuria yang berpengaruh terhadap *cardiovascular disease* pada pasien diabetes melitus; serta perlu dilakukan pembenahan terhadap cara penulisan rekam medis oleh tenaga medis di RSUD Ulin dan RSUD Dr. H. Moch. Anshari Saleh agar tidak terjadi kesalahan interpretasi data.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care. 2015; 38(1): 1-99.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th edition. 2015.
3. International Diabetes Federation. Indonesia. 2015. Tersedia pada: <https://www.idf.org/membership/wp/indonesia>. Diakses pada: 15 Mei 2016.
4. Kementerian Kesehatan RI. Situasi dan analisis diabetes. InfoDATIN. 2014.
5. Bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Moch. Anshari Saleh Banjarmasin. Laporan jumlah pasien diabetes melitus rawat inap dan rawat jalan tahun 2015. Banjarmasin: RSUD Dr. H. Moch. Anshari Saleh; 2016.
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States 2014. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014.
7. Longo DL, Fauci AS, Kasper D, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18th edition. USA: McGraw-Hill; 2012. 5853-5855.
8. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the framingham heart study. Circulation. 2008; 117: 745-753.
9. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk a systematic review and meta analysis.

- PloS Medicine. 2008; 5(10): 1486-1495.
10. Chen F, Yang W, Wang J, et al. Albuminuria: prevalence, associated risk factors and relationship with cardiovascular disease. *J Diabetes Invest.* 2014; 5(4): 464-471.
11. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *British Medical Journal.* 1987; 294: 1651-1654.
12. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1093-1100.
13. Zeeuw DD, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2100-2105.
14. Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* 2014; 7: 13-24.
15. Stehouwer CDA, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2106-2111.
16. Gansevoort RT, Zeeuw DD, De Jong P. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney International.* 1994; 45: 861-867.
17. Arora PK, Chauhan A. ACE inhibitors: a comprehensive review. *IJPSR.* 2013; 4(2): 532-548.