

Korelasi antara Hipoalbumemia dan Peningkatan Kadar Lipoprotein(a) pada Anak yang Menderita Sindrom Nefrotik Kambuh (Mulya Safri Harun, Nanan Sekarwana, Dedi Rachmadi Sambas, Dany Hilmanto)

Korelasi Antara Hipoalbumemia Dan Peningkatan Kadar Lipoprotein(A) Pada Anak Yang Menderita Sindrom Nefrotik Kambuh

Mulya Safri Harun, Nanan Sekarwana, Dedi Rachmadi Sambas, Dany Hilmanto
Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran /
Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

ABSTRAK

Hiperlipidemia pada Sindrom Nefrotik (SN) salah satunya ditandai dengan peningkatan lipoprotein(a) disamping kolesterol dan beberapa lipoprotein lainnya yang berhubungan dengan terjadinya hipoalbuminemia akibat proteinuria masif. Peningkatan lipoprotein(a) ini terjadi karena sintesisnya sendiri di hati yang meningkat dan dianggap bertanggung jawab terhadap terjadinya progresifitas penyakit ginjal, penyakit kardiovaskuler(aterosclerosis), dan proses trombosis. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan korelasi antara hipoalbumemia dan peningkatan kadar lipoprotein(a) pada anak yang menderita SN kambuh. Penelitian ini adalah suatu *cross sectional study*. Subjek terdiri dari 40 anak berusia 1 – 14 tahun yang seluruhnya mempunyai status gizi baik, fungsi ginjal normal, dan mempunyai ras melayu, diambil dari data sekunder rekam medik penderita SN kambuh di Rumah Sakit Hasan Sadikin antara tahun 2001 sampai 2005. Analisis statistik menggunakan uji analisis korelasi Pearson. Hasil penelitian: Jenis kelamin terdiri dari 28 anak ♂ dan 12 anak ♀. Umur rata-rata adalah 7 tahun 8 bulan. Kadar albumin plasma rata-rata lebih rendah dari normal (1.34 ± 35.3 mg/dL). Analisis korelasi Pearson antara hipoalbuminemia dan peningkatan kadar lipoprotein (a) menunjukkan korelasi negatif ($r=-0.53$; $p=0.00$). Hipoalbumemia berkorelasi negatif dengan peningkatan kadar lipoprotein(a) plasma pada anak dengan SN.

Kata kunci: kadar albumin, lipoprotein(a), sindrom nefrotik kambuh

THE CORRELATION BETWEEN HIPOALBUMINEMIA AND ELEVATED LIPOPROTEIN(a) LEVELS IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME RELAPSES

ABSTRACT

Hyperlipidemia in nephrotic syndrome (NS) was marked by elevated lipoprotein(a) level, cholesterol and several others lipoprotein, correlated with hypoalbuminemia due to massive proteinuria. Lipoprotein(a) concentration is increased as a result of increased synthesis alone was responsible for the progresivity of renal disease, cardiovascular disease (athersclerosis) and

thrombosis process. The aim of this research was to see the correlation between hypoalbuminemia and elevated level of lipoprotein(a) in children with relapse NS. This is a cross sectional study, the subject consist of 40 children with 1 – 14 years of age have good nutritional status with normal creatinine function and, race are Malay, taken from secondary data of relapse NS patients medical record in Hasan Sadikin General Hospital between 2001-2005. Statistical analysis was performed by Pearson correlation analysis. Subject of this reasearch consist of 40 NS patient (28 boys, 12 girls). The median age was 7 years and 8 mont. From this research, the mean albumin level was lower than normal (1.34 ± 0.64 mg/dL). Lipoprotein(a) was higher than normal (679 ± 35.3 mg/dL). Pearson correlation analysis between hypoalbuminemia and elevated level of lipoprotein(a) shows a strong negative correlation ($r=-0.53$; $p=0.000$). Hypoalbuminemia has a strong negative correlation with lipoprotein(a) level in children with NS.

Keyword: Albumin level, lipoprotein(a), Nephrotic syndrome relapses

PENDAHULUAN

Sindrom Nefrotik (SN) merupakan suatu kelainan glomerulus yang ditandai adanya edema, proteinuria masif, hypoalbuminemia atau hipoproteinemia, dengan atau tanpa hiperlipidemia / hiperkolesterolemia. SN masih merupakan salah satu masalah utama nefrologi anak oleh kronisitasnya serta evaluasi dan penanganannya kompleks(Clark dan Barrat 1999, Haycock 2003, dan Kher 1992). Sembilan puluh persen SN pada anak merupakan SN primer dan secara histopatologis 88% diantaranya menunjukkan kelainan minimal yang memberikan respons terhadap steroid(Kher 1992), tetapi sekitar 60-80% akan mengalami kambuh yang setengah diantaranya berbentuk kambuh sering atau tergantung steroid. SN yang mengalami kambuh ini merupakan masalah besar karena dapat terjadi komplikasi, baik dari penyakitnya itu sendiri maupun kemungkinan toksisitas steroid, atau terjadi perubahan histopatologis menjadi kelainan non minimal (ISKDC 1978, Nash dkk 1992).

Angka kejadian SN anak yang dilaporkan di berbagai negara cukup bervariasi. Grupe (1989) melaporkan insidens SN di Amerika adalah 2-4 kasus per 100.000 populasi pertahun. Insidens paling banyak terjadi pada anak berumur 3 tahun(Kher 1992). Di Indonesia, diperkirakan terdapat 6 kasus pertahun tiap 100.000 anak berumur kurang dari 14 tahun.(Wirya 1992)

Hiperlipidemia didapatkan pada sebagian besar penderita SN anak (90%) yang berbentuk lesi minimal dan pada penderita anak yang mengalami hiperlipidemia tersebut umumnya menunjukkan peningkatan kadar lipoprotein(a). Lp(a) merupakan salah satu senyawa lipid yang mempunyai apolipoprotein(a) [apo(a)] dan apolipoprotein B 100 (apo B 100). Apo B 100 ini sama seperti yang terkandung dalam LDL. Apo B 100 ini tidak dipunyai HDL dan dianggap bertanggung jawab terhadap terjadinya progresivitas penyakit ginjal, penyakit

kardiovaskuler (aterosklerosis), dan proses trombosis (Clark dan Barrat 1999, Haycock 2003, dan Kher 1992).

Penderita SN kambuh akan sering menunjukkan adanya peningkatan Lp(a) sehingga penderita SN kambuh ini mempunyai kemungkinan yang lebih besar untuk menalami komplikasi progresivitas penyakit ginjal, penyakit aterosklerosis, dan proses trombosis dibandingkan SN serangan pertama. (Thabet dkk 1993, Wanner dkk 1993)

Hipoalbuminemia/hipoproteinemia pada penderita SN terjadi akibat proteinuria. Thabet dkk tahun 1993, mengemukakan bahwa hipoalbuminemia pada penderita SN merupakan pemicu dari meningkatnya lipogenesis di hepar sehingga menyebabkan timbulnya hiperlipidemia/peningkatan kadar Lp(a), namun pengetahuan tentang sinyal primer yang merespons peningkatan lipogenesis belum sepenuhnya diketahui.

Sebagian besar penderita SN pada anak akan menunjukkan adanya peningkatan kadar Lp(a). meskipun demikian mekanisme terjadi peningkatan Lp(a) tersebut belum sepenuhnya diketahui, diduga berhubungan dengan penurunan tekanan onkotik pada SN akibat hipoalbuminemia yang akan meningkatkan sintesis Lp(a) di hati dan terjadi penurunan katabolisme Lp(a) itu sendiri. Sintesis Lp(a) di hati dipengaruhi faktor genetik yang diturunkan secara autosomal dominant. (Superko dkk 1989)

METODE PENELITIAN

Subjek

Subjek penelitian adalah anak penderita SN kambuh yang diperoleh dari data sekunder di RS dr. Hasan Sadikin antara tahun 2001 sampai 2005, yaitu 40 anak berusia 1 – 14 tahun dengan kriteria inklusi: 1) memenuhi kriteria diagnostik SN kambuh, (2) status gizi baik, dan kriteria eksklusi: Data albumin dan Lp(a) tidak lengkap.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional, untuk menentukan korelasi antara hipoalbuminemia dan peningkatan kadar lipoprotein(a) dan anak yang menderita SN kambuh.

Sampel penelitian diambil dari data sekunder penelitian sebelumnya yaitu anak yang menderita SN kambuh antara tahun 2001 sampai 2005 di RS dr. Hasan Sadikin Bandung. Selanjutnya pada kedua kelompok tersebut dicatat nama, umur, jenis kelamin, dan pemeriksaan laboratorium yang meliputi pemeriksaan albumin dan Lp(a).

Pengolahan Data dan Analisis

Analisis data disesuaikan dengan tujuan penelitian dan hipotesis yang dikemukakan. Untuk menganalisis data pada penelitian ini digunakan teknik uji

statistik berupa uji hipotesis terhadap rata-rata dua populasi, yaitu uji korelasi Pearson. Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0.05$.

Seluruh perhitungan statistik dikerjakan dengan piranti lunak SPSS versi 10.0 for window, tahun 1999, SPSS Inc, Chicago-Illinois, USA.

Persetujuan Etika dan Ijin

Persetujuan etika pada penelitian ini diperoleh dari Komisi Etik Penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, berdasarkan penelitian DR. Nanan Sekarwana, dr., Sp.A(K), MARS.

HASIL PENELITIAN

Deskripsi Subjek Penelitian

Selama kurun waktu penelitian, pengumpulan dan pengolahan data dilakukan pada anak SN kambuh yang memenuhi kriteria inklusi pada bulan September-Oktober 2005. Jumlah subjek penelitian yang didapat adalah sebanyak 40 orang. Subjek penelitian terdiri dari 28 anak laki-laki dan 12 anak perempuan. Selanjutnya terhadap subjek penelitian dicatat nama, jenis kelamin, usia, ras, status gizi dan pemeriksaan laboratorium yang meliputi kadar albumin dan Lp(a).

Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Karakteristik umum subjek penelitian meliputi jenis kelamin, usia, ras, status gizi dan kadar kreatinin dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 1. Karakteristik Umum Penderita SN Kambuh

Karakteristik	Jumlah
1. Jenis Kelamin	
- Laki-laki	28
- Perempuan	12
2. Usia	
- Mean 7 th 8 bln	
- Rentang 1th 10bln – 13 th	
3. Ras	
- Melayu	40
- Non Melayu	0
4. Status Gizi	
- Baik	40
- KEP	0
5. Kadar Kreatinin plasma (mg/dL)	
- Mean	0.25
- Standar deviasi	0.14

Korelasi antara Hipoalbumemia dan Peningkatan Kadar Lipoprotein(a) pada Anak yang Menderita Sindrom Nefrotik Kambuh (Mulya Safri Harun, Nanan Sekarwana, Dedi Rachmadi Sambas, Dany Hilmanto)

Dari tabel 1 terlihat bahwa jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki dan usia rata-rata sekitar 7 tahun. Seluruh subjek penelitian adalah ras Melayu dan tergolong gizi baik. Kadar kreatinin rata-rata penderita SN kambuh masih dalam rentang normal.

Kadar Albumin Plasma

Tabel 2. Kadar Albumin Plasma Penderita SN Kambuh

Karakteristik	Hasil Pemeriksaan
Kadar Albumin Plasma (g/dL)	
- Mean	1.34
- Standar deviasi	0.64
- Rentang	0.29 - 2.92

Dari tabel 2 terlihat bahwa kadar albumin rata-rata penderita SN kambuh lebih rendah dibandingkan nilai normal albumin pada anak.

Kadar Lipoprotein(a)

Tabel 3. Kadar Lipoprotein(a) Penderita SN Kambuh

Karakteristik	Hasil Pemeriksaan
- Mean	67.48
- Standar deviasi	35.31
- Rentang	7.40 – 147.30

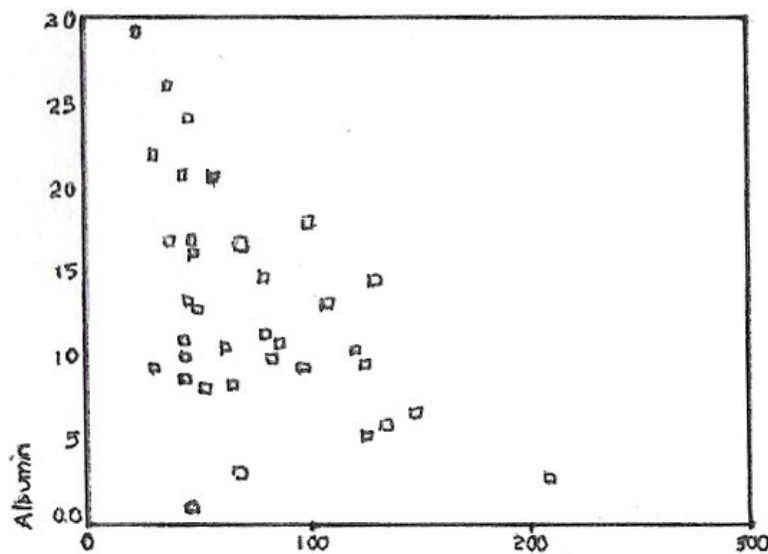
Dari tabel 3 terlihat bahwa kadar Lp(a) rata-rata penderita SN kambuh lebih tinggi dibandingkan nilai normal Lp(a) pada anak.

Korelasi Antara Kadar Albumin dan Kadar Lp(a) pada SN Kambuh

Tabel 4. Korelasi Antara Kadar Albumin dan Kadar Lp(a) pada SN Kambuh

Variabel	SN Kambuh	
	r	p
Kadar Albumin-Lp(a)	0.53**	0.00

Keterangan: r= koefisien korelasi Pearson. p**, kemaknaan <0,01



Gambar 1. Korelasi Antara Kadar Albumin Plasma dan Lp(a) pada Penderita SN Kambuh

Dari tabel 4 terlihat bahwa kadar albumin plasma yang rendah mempunyai korelasi negative dengan peningkatan kadar Lp(a).

Dari tabel 4 tampak bahwa hipoalbuminemia berkorelasi negatif dengan peningkatan kadar Lp(a) ($r = -0.53$; $p = 0.00$). Artinya semakin rendah kadar albumin plasma maka kadar Lp(a) plasma semakin tinggi. Korelasi antara kadar albumin plasma dan kadar Lp(a) plasma subjek penelitian dapat digambarkan dengan grafik titik yang dapat dilihat pada gambar 1.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata usia penderita SN kambuh adalah sekitar 7 tahun. Berbagai kepustakaan menyebutkan bahwa serangan pertama penderita SN lesi minimal terjadi pada usia dibawah 6 tahun (sekitar 80%), dengan puncak insiden pada usia 4 – 5 tahun (Clark dan Barrat 1999, Wirya 1992). Pada penelitian ini data usia saat serangan pertama tidak didapatkan

Hasil penelitian juga menunjukkan jumlah laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa pada penderita SN lesi minimal rasio laki-laki dibanding perempuan adalah 2:1 (Clark dan Barrat 1999, Wirya 1992)

Kadar albumin plasma seluruh subjek penelitian lebih rendah dari nilai normal. Hal ini sesuai dengan penelitian Joven dkk tahun 1990, Clark dan Barrat tahun 1999, dan Haycock tahun 2003 yang menyatakan bahwa penderita SN

akan mengalami penurunan albumin. Penurunan kadar albumin tersebut disebabkan peningkatan filtrasi glomerulus terhadap albumin sehingga terjadi proteinuria massif dan kadar dalam plasma menurun, meskipun sintesis albumin meningkat sampai 3-4 kali. Pada penderita SN, kadar filtrat albumin glomerulus dapat mencapai 400 mg/l atau sekitar 70-90% dari protein dalam urin (normal 10-100 mg/l).

Pada penelitian ini seluruh subjek penelitian menunjukkan peningkatan kadar Lp(a) diatas nilai normal yang telah ditetapkan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Wanner dkk, tahun 1993 yang memeriksa kadar Lp(a) pada sindrom nefrotik dewasa. Meskipun demikian peneliti terdahulu tidak menyebutkan jenis SN berdasarkan seringnya mengalami serangan. Patogenesis terjadinya peningkatan kadar Lp(a) secara pasti belum diketahui, tetapi peneliti terdahulu menunjukkan bahwa peningkatan ini semata-mata diakibatkan oleh sintesisnya yang bertambah. Hal ini berbeda dengan lipoprotein jenis lain pada penderita SN yang sintesisnya berhubungan dengan aktifitas LPL, reseptor LDL, dan transport lemak di hati (Kaysen dan Velden 1999). Peneliti lain juga mengemukakan bahwa ternyata Lp(a) ini mempunyai sifat seperti protein pada fase akut yaitu kadarnya akan meningkat sementara pada saat serangan seperti pada penderita infark miokard. Tampaknya hal ini juga yang berperan saat serangan sindroma nefrotik (Velden dan Reijngoud 1998, Schieken 2001)

Hubungan antara kadar albumin plasma dan Lp(a) pada penderita SN belum diketahui secara pasti. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya korelasi antara penurunan kadar albumin dan peningkatan kadar Lp(a) pada SN kambuh. Hal ini sesuai dengan penelitian Nakahara tahun 1997, pada anak yang menderita SN dan Noto tahun 1999, pada orang dewasa yang menderita SN. Kedua penelitian terdahulu tersebut dilakukan pada penderita SN yang mempunyai fungsi ginjal normal.

Hasil penelitian kami berbeda dengan penelitian yang dilakukan Wanner dkk tahun 1993 dan Stenvikel dkk tahun 1997, yang mengatakan bahwa tidak ada korelasi antara hipoalbuminemia dan peningkatan kadar Lp(a). Hal ini dapat dijelaskan bahwa kadar Lp(a) pada anak yang menderita SN juga dipengaruhi oleh derajat kerusakan ginjal dan gambaran histopatologis glomerulus yang berbentuk glomerulosclerosis. Adanya kerusakan ginjal tersebut akan mengakibatkan gangguan fungsi glomerulus. Secara sederhana fungsi glomerulus dapat dinilai dengan memeriksa kadar kreatinin serum. Ternyata pada penelitian Wanner dkk tahun 1993 dan Stenvinkel dkk tahun 1997, diikutsertakan penderita SN yang mengalami kerusakan ginjal. Sedangkan pada penelitian kami seluruh subjek penelitian memiliki kadar kreatinin yang normal, sehingga adanya faktor kerusakan ginjal dapat disingkirkan. Oleh karena subjek penelitian penderita SN kambuh yang respons terhadap steroid, sehingga dapat diartikan bahwa subjek penelitian kami secara histopatologis termasuk jenis SN lesi minimal. Oleh karena itu hasil penelitian kami tampaknya menunjukkan bahwa peningkatan kadar Lp(a) pada penderita SN kambuh mempunyai hubungan dengan menurunnya albumin

dalam plasma. Beberapa kepustakaan mengatakan bahwa penderita SN kelainan minimal yang mengalami kambuh sering dapat berubah jenis menjadi glomerulosclerosis fokal segmental (GFSF). (Joven dkk 1990, Clark dan Barrat 1999, Haycock 2003) Akan tetapi pada subjek penelitian kami adan GSFS dapat disingkirkan dengan alasan seperti disebutkan diatas.

Berbagai kepustakaan yang ada menunjukkan bahwa salah satu faktor yang mempengaruhi nilai Lp(a) adaalh ras. Menurut Wanner tahun 1993 nilai normal Lp(a) rata-rata pada ras Kaukasia di Jerman adalah 18 ± 2 mg/dL, sedangkan Woo tahun 1995, mendapatkan nilai rata-rata Lp(a) pada ras Cina adalah 25 ± 1.9 mg/dL. Hasil penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa nilai normal Lp(a) pada orang kulit putih lebih rendah dibandingkan dengan ras mongoloid (dikutip dari Wijaya 1995). Oleh karena itu seluruh subjek penelitian kami berasal dari etnis Melayu, maka adanya factor ras yang mempengaruhi nilai Lp(a) pada anak yang menderita SN kambuh dapat disingkirkan.

Hipoalbuminemia berkorelasi negative dengan peningkatan kadar lipoprotein(a) plasma pada anak dengan SN.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Makin rendah kadar albumin plasma pada penderita SN kambuh maka kadar Lp(a) rendah

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk lebih memastikan adanya korelasi antara hipoalbuminemia dan peningkatan kadar Lp(a) pada SN.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam menilai korelasi antara hipoalbuminemia dan penimngkatan kadar Lp(a) yang mengikutsertakan SN serangan pertama

DAFTAR PUSTAKA

- Clark, A.G, Barrat, T.M (1999), Steroid–responsive nephritic syndrome, dalam: Barrat, T.M., Avner, T.D., Harmon, W.E (penyunting) *Pediatric Nephrology*. edisi ke-4. Williams & Wilkins, Baltimore, h 731-748.
- Haycock, G. (2003), The child with idiopathic nephrotic syndrome, dalam: Nicholas,J.A., Postlethwaite (penyunting) *Clinical paediatric nephrology*. edisi ke-3, Oxford University Press, New York, h.341-366.
- ISKDC. (1978), "Nephrotic syndrome in children: prediction of histopatology from clinical and laboratory characteristics at times of diagnosis", *Kidney International*, vol. 13, h. 159-163.

Korelasi antara Hipoalbumemia dan Peningkatan Kadar Lipoprotein(a) pada Anak yang Menderita Sindrom Nefrotik Kambuh (Mulya Safri Harun, Nanan Sekarwana, Dedi Rachmadi Sambas, Dany Hilmanto)

- Joven, J. (2000), "Atherothrombosis in nephrotic syndrome", *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, vol, 11, h. 303-314.
- Kaysen, G.A., Velden, M.G. (1999), "New insights into lipid metabolism in the nephrotic syndrome", *Kidney International*, vol. 55, h, S18-21.
- Kher, K.K (1992), Nephrotic syndrome, dalam: Kher, K.K, Makker, S.P, (penyunting) *Clinical pediatric nephrology*. edisi ke-10, McGraw-Hill Inc, New York, h. 137-144.
- Nash. M.A., Edelmann, Jr.C.M., Bernstein,J., Barnett, H.L. (1992), Minimal change nephrotic syndrome, diffuse mesangial hypercellularity, and focal glomerular sclerosis, dalam: Edelmann, Jr.C.M., Berstein, Jr.C.M., Meadow, S.R. (penyunting) *Pediatric Kidney Disease*, edisi ke-2, Little Brown & Co, Boston, h.267-290.
- Schieken, R. M. (2001), Atherosclerosis: coronary risk factors in childhood, dalam: Allen , H. D., Clark, E.B., Gutgesel, H.P., Driscoll, D. J. (penyunting) *Moss and Adam heart disease in infant, children, and adolescent*, edisi ke-6, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, h. 1383-1399.
- Stenvinkel, P., Berglund, L., Ericson, S. (1997), "Low density lipoprotein metabolism and its association to plasma lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome", *Europea Journal of Clinical Investigation*", vol. 27, h. 169-177
- Superko, H., Wood, P.D., Krauss, R.M., (1989), "Effect of alpha and selective beta-blockade for hypertension control on plasma lipoprotein, apoprotein, lipoprotein subclasses, and postprandial lipemia", *American Journal of Medicine*, Vol. 86, h. 26-31.
- Thabet, M.A.E., Saleedo, J.R., Chan, J.C.M. (1993), "Hyperlipidemia in childhood nephritic syndrome", *Pediatrics Nephrology*, Vol. 7, h. 559-566.
- Velden, M.G., Reijngoud, D.J. (1998), "Evidence for increased syntesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome", *Journal of the American Society of Nephrology*, vol 9,. h. 1474-1481.
- Wirya, W. (1992) "Penelitian beberapa aspek klinis dan patologi anatomis sindrom nefrotik primer pada anak di Jakarta:. Disertasi, Universitas Cipto Mangunkusumo, Jakarta, h. 141-142.
- Wanner, C., Rader, D., Bartens, W. (1993), "Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome", *Annal of International Medicine*, vol.119, h. 263-269.