

Edema with Hypoalbuminemia: Kidney, Liver, Nutrition, or Else?

Nephrology Point of View

Sudung O. Pardede

Tujuan:

1. Memahami edema hypoalbuminemia karena kelainan ginjal
2. Memahami patogenesis hypoalbuminemia karena kelainan ginjal

Ilustrasi Kasus

Seorang anak laki-laki umur 6 tahun dengan berat badan 20 kg dan tinggi badan 112 cm dibawa orangtua berobat dengan keluhan bengkak di kedua kelopak mata sejak 6 hari yang lalu.

Perjalanan penyakit:

Enam hari yang lalu, ketika bangun tidur, tampak kedua kelopak mata bengkak. Orangtua menganggap bengkak disebabkan anak habis menangis karena sebelumnya mainan si anak hilang dan menangis lama. Bengkak tidak berkurang dan orangtua membawa anaknya berobat ke klinik. Dokter mengatakan si anak mengalami alergi dan mendapat sirup obat alergi. Setelah minum obat, bengkak tidak membaik sehingga pasien dibawa berobat ke dokter spesialis anak.

Point of View Nefrologi

Edema merupakan salah satu manifestasi klinis yang menyebabkan anak dibawa ke fasilitas layanan kesehatan. Edema adalah manifestasi klinis berbagai penyakit seperti kelainan ginjal, hepar, jantung, alergi, malnutrisi, saluran cerna, endokrin, dan kelainan lain.

Edema adalah peningkatan volume cairan interstitial abnormal yang terlihat pada pemeriksaan fisik. Edema dapat dibedakan menjadi edema lokal dan edema generalisata. Edema lokal bersifat terlokalisir dan dapat disebabkan gigitan serangga, infeksi lokal, trauma, atau obstruksi vaskular. Edema generalisata adalah edema yang terdapat pada kedua sisi tubuh, biasanya edema ditandai penambahan berat badan. Edema periorbita bilateral seringkali

merupakan manifestasi pertama edema generalisata. Selain klasifikasi di atas, edema dapat juga dibedakan menjadi edema intraselular dan ekstraselular, atau edema *pitting* dan *non pitting*.^{1,2}

Mekanisme edema

Edema terjadi melalui beberapa mekanisme yakni peningkatan tekanan hidrostatik intravaskular, penurunan tekanan onkotik intravaskular, peningkatan permeabilitas kapiler, gangguan regulasi homeostatik natrium dan cairan tubuh, dan gangguan aliran limfatik.

Pada keadaan volume intravaskular yang meningkat akan terjadi peningkatan tekanan hidrostatik intravaskular yang memicu ekstrasvasi cairan ke ruang ekstrasvaskular sehingga terjadi edema. Peningkatan volume intravaskular dapat terjadi karena jantung gagal memompa darah seperti pada gagal jantung kongestif dan perikarditis. Pada penurunan fungsi ginjal, cairan intravaskular tidak keluar melalui ginjal sehingga terjadi peningkatan volume intravaskular dan menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatik.

Tekanan onkotik plasma ditentukan oleh protein dalam plasma. Kadar protein plasma bergantung pada asupan protein, produksi, metabolisme dan kehilangan protein dari dalam tubuh. Asupan protein yang kurang terdapat pada malnutrisi, produksi yang kurang terdapat pada sirosis hepatitis, katabolisme yang meningkat terlihat pada infeksi atau inflamasi, sedangkan kehilangan protein yang meningkat terdapat pada sindrom nefrotik dan *protein losing enteropathy*. Pada keadaan hipoproteinemia, tekanan onkotik intravaskular menurun yang menyebabkan perpindahan cairan ke ruang ekstrasvaskular dan terjadi edema.

Mekanisme lain terjadinya edema adalah meningkatnya permeabilitas kapiler seperti pada proses imunologi atau kerusakan endotel kapiler.¹

Penyebab edema

Edema generalisata atau sistemik dapat disebabkan oleh berbagai kelainan organ, seperti ginjal, jantung, hepar, saluran cerna, malnutrisi dan lain-lain.

Berdasarkan mekanisme terjadinya, penyebab edema pada anak dibedakan menjadi:¹

1. Penurunan tekanan onkotik:
 - a. Penyakit hipoproteinemia: sindrom nefrotik, sirosis hepatitis, malnutrisi (kwashiorkor), *protein losing enteropathy*, luka bakar berat
2. Peningkatan volume darah
 - a. Penyakit kardiovaskular: gagal jantung, fistula arterio-venous

- b. Penyakit ginjal: glomerulonefritis akut, gagal ginjal akut dan kronik
 - c. Idiopatik: edema idiopatik familial, edema idiopatik non-familial, kehamilan
3. Peningkatan permeabilitas kapiler
- a. Penyakit alergi: edema angioneurotik, akroalergi, alergi makanan
 - b. Vaskulitis: purpura anafilaktoik, lupus eritematosus sistemik, dermatomyositis, poliarteritis nodosa, akleroderma, penyakit Kawasaki

Pendekatan diagnostik edema pada anak

Sebagian besar penyebab edema dapat diketahui melalui anamnesis yang cermat, pemeriksaan fisik, laboratorium darah dan urinalisis. Pada anamnesis, perlu ditanyakan berapa lama, edema bersifat lokal atau generalisata. Edema lokal biasanya terkait dengan inflamasi, infeksi, trauma, gigitan serangga, alergi, sedangkan edema generalisata terkait dengan penyakit ginjal, penyakit jantung, penyakit parenkim hati, malnutrisi (kwashiorkor), penyakit alergi-imunologi, *protein losing enteropathy*, keganasan, atau penyakit endokrin

Edema karena kelainan ginjal dicurigai jika selain edema ditemukan manifestasi lain seperti hipertensi, kelainan urin (urin berwarna merah atau keruh), diuresis yang berkurang, dan pada pemeriksaan laboratorium ditemukan kelainan urinalisis (hematuria, proteinuria, silinder eritrosit) atau peningkatan ureum dan kreatinin serum.

Edema dicurigai karena kelainan hepar jika ditemukan manifestasi lain seperti kuning, *spider nevi*, perut membuncit, pembesaran hepar, sirkulasi kolateral di abdomen, dan pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hipoalbuminemia, peningkatan bilirubin dan transaminase dan bilirubinuria.

Edema terkait dengan kelainan jantung jika ditemukan tanda gagal jantung kongestif, sesak nafas terutama saat beraktivitas, mudah lelah, riwayat penyakit jantung, dan pada pemeriksaan fisik terdapat murmur, irama *gallop*, peningkatan tekanan vena jugularis, ronki, hepatomegali, atau tanda kelainan jantung lainnya.

Edema dicurigai terkait dengan reaksi alergi jika terdapat angioedema, kelainan kulit/urtikaria, atau tanda reaksi alergi lainnya.

Edema dengan hipoalbuminemia tanpa proteinuria terdapat pada malnutrisi (kwashiorkor), malabsorpsi, atau *protein losing enteropathy*. Edema karena *capillary leak syndrome* biasanya bersifat edema generalisata tanpa proteinuria atau hipoalbuminemia, seperti pada vaskulitis generalisata (lupus

eritematosus sistemik, dermatomiositis, poliarteritis nodosa, *mixed connective tissue disease*)^{1,3}

Salah satu pemeriksaan penunjang yang mudah dan murah untuk mengetahui atau menyingkirkan penyebab edema adalah pemeriksaan urinalisis.

Albumin

Albumin adalah protein utama dalam darah dengan kadar normal 3,5-5,0 g/dL. Disebut hipoalbuminemia jika kadar albumin plasma < 3,5 g/dL. Albumin dengan berat molekul 66,5 kilodaltons, terdiri atas 585 asam amino. Albumin dalam tubuh berasal dari asupan melalui makanan atau suplemen dan pada keadaan tertentu melalui pemberian parenteral. Albumin disintesis oleh sel hepatosit hepar. Sebagian besar albumin diekskresi ke dalam sirkulasi dan sedikit yang disimpan dalam hepar. Setelah albumin memasuki sirkulasi, sekitar 30% -40% akan tetap tinggal dalam sirkulasi, dan sisanya masuk ke ruang interstitial.

Albumin berfungsi sebagai karier dan mempertahankan volume dan tekanan intravaskular, sebagai modulator tekanan onkotik plasma dan transporter ligand endogen (seperti bilirubin, ion, asam lemak) dan ligand eksogen seperti obat. Albumin berikatan dengan hampir semua obat, nutrasetikals dan substansi toksik. Albumin akan menentukan farmakokinetik dan toksikokinetik, transportasi substansi tersebut ke sel atau jaringan target. Albumin mempunyai berbagai aktivitas enzimatis esterase, paraoxonase, fosfotriesterase, tioesterase, glutathione peroxidase, dan lain-lain. Selain dalam darah, albumin dapat ditemukan dalam ruang interstitial, dan cairan lain. Jika albumin ditemukan dalam cairan lain dalam jumlah besar, seperti asites atau urin, hal ini menggambarkan adanya kelainan.⁴

Kadar albumin dalam darah dipertahankan dalam keadaan normal, tergantung pada asupan, produksi, metabolisme dan pengeluaran. Sintesis albumin hepar akan berjalan dengan baik jika status nutrisi adekuat. Beberapa keadaan yang menghambat sintesis albumin dalam hati antara lain status nutrisi yang buruk, inflamasi, terpapar dengan zat hepatotoksin, dan terpapar dengan tekanan osmotik koloid yang tinggi.⁴

Kadar albumin dapat menurun dalam darah karena asupan yang rendah, produksi yang kurang, meningkatnya katabolisme albumin seperti pada inflamasi, atau pengeluaran melalui saluran kemih, saluran cerna, atau lesi pada kulit seperti pada luka bakar, atau tindakan medis, dan peningkatan permeabilitas kapiler.⁴

Hipoalbuminemia menyebabkan kemampuan mengikat obat eksogen ke organ target menjadi rendah. Hal ini menyebabkan dosis obat yang lebih besar untuk menaikkan sensitivitas obat. Sensitivitas obat ini biasanya akan bermanifestasi jika kadar albumin plasma kurang dari 2,5 g/dL.⁴

Ginjal berperan memfiltrasi molekul dalam darah melalui fingsi glomerulus untuk mengeluarkan *waste products* tetapi mencegah filtrasi molekul dengan berat molekul besar seperti albumin.^{2,6}

Sindrom nefrotik

Penyakit ginjal dengan edema karena hipoalbuminemia adalah sindrom nefrotik, yaitu keadaan klinis yang ditandai dengan proteinuria masif (albumin $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{jam}$, $> 50 \text{ mg/kgbb/hari}$, uji dipstix $\geq 3+$, rasio protein/kreatinin $\geq 200 \text{ mg/mmol}$ atau $> 2 \text{ (mg/mg)}$, proteinuria $\geq 1000 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$ dalam 24 jam sampel urin)), hipoalbuminemia ($< 3,0 \text{ g/dL}$), edema anasarka, dan hiperkolesterolemia.⁵ Sindrom nefrotik lebih sering terdapat pada usia pra-sekolah, yakni umur 2-6 tahun.^{2,5,6}

Berdasarkan awitan, sindrom nefrotik dibedakan menjadi: a) Sindrom nefrotik kongenital, yaitu sindrom nefrotik yang terjadi sejak lahir hingga usia 3 bulan, b) Sindrom nefrotik infantil, yaitu sindrom nefrotik yang terjadi pada usia 3 bulan hingga 12 bulan, dan c) Sindrom nefrotik masa anak (*childhood nephrotic syndrome*), yaitu sindrom nefrotik yang terjadi pada usia di atas 12 bulan.

Berdasarkan etiologi, sindrom nefrotik dibedakan menjadi sindrom nefrotik primer/idiopatik, sindrom nefrotik sekunder dan sindrom nefrotik karena kelainan genetik.^{2,6}

Patogenesis-patofisiologi sindrom nefrotik

Penyebab sindrom nefrotik belum semuanya dipahami, namun telah diketahui bahwa sindrom nefrotik pada anak terjadi karena kelainan imunologik dan genetik. Secara imunologik, sindrom nefrotik terjadi karena disfungsi limfosit T. Disfungsi limfosit T sistemik mengeluarkan sitokin toksik terhadap glomerulus.⁷ Sindrom nefrotik terjadi karena ketidakseimbangan sel T helper dan sel T regulator. Sel T helper mengeluarkan faktor permeabilitas vaskular (sitokin pro-inflamasi, radikal bebas), sedangkan sel T regulator mengeluarkan sitokin anti-inflamasi. Faktor permeabilitas utama adalah sitokin yang akan berinteraksi dengan dinding kapiler glomerulus melalui reseptor permukaan, yang menyebabkan perubahan pada membran basal dan podosit glomerulus (podositopati) yaitu perubahan muatan dan ukuran sehingga meningkatkan permeabilitas glomerulus. Peningkatan permeabilitas terjadi karena

peningkatan katabolisme heparan sulfat membran basalis glomerulus sehingga kadar heparan sulfat dan asam sialat membran basalis glomerulus menurun dan terjadi perubahan muatan yang menyebabkan pengeluaran albumin ke dalam urin atau albuminuria. Selain sitokin proinflamasi, terdapat faktor permeabilitas lain seperti hemopexin, heparanase, galektin, dan osteopontin, namun perannya dalam patogenesis sindrom nefrotik belum jelas.^{8,9}

Selain disfungsi limfosit T, limfosit B juga turut berperan dalam patogenesis sindrom nefrotik. Teori ini didukung dengan penelitian pemberian rituximab, yakni antibodi monoklonal anti-CD20 yang dapat menyebabkan remisi pada sindrom nefrotik. Antibodi monoklonal berperan menyebabkan deplesi limfosit B.¹⁰

Pada kelainan genetik, terdapat mutasi beberapa gen pada podosit yang berperan terhadap timbulnya sindrom nefrotik anak. Kelainan pada beberapa gen seperti *Neph1*, *nephrin*, *CD2AP*, *podocin*, *WT1*, *TRCP6*, *ACTV-4*, *LAMB-2*, *NPHS-3*, akan menyebabkan perubahan pada *slit-diaphragma* podosit yang menyebabkan pengeluaran protein melalui *slit-diaphragma* masuk ke rongga urin (*urinary space*), dan menyebabkan albuminuria.¹¹

Mekanisme edema pada sindrom nefrotik

Edema merupakan manifestasi klinis yang paling sering terdapat pada sindrom nefrotik sebagai akibat penumpukan cairan di ruang interstitial. Edema pada sindrom nefrotik terjadi melalui dua mekanisme yakni teori *underfill* dan *overfill*.^{2,6,9,12}

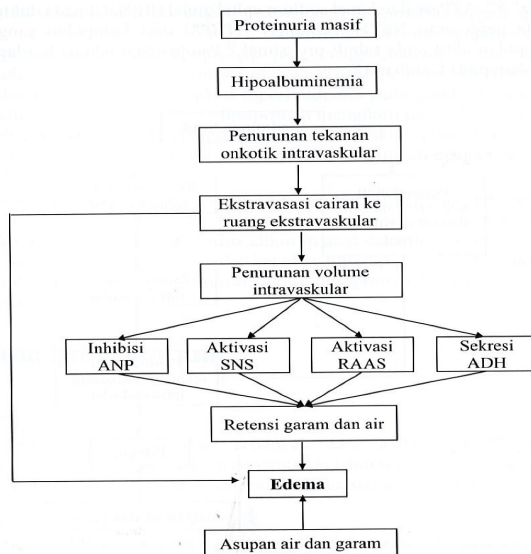
Teori *underfill*

Teori ini menyebutkan keadaan hipoalbuminemia menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma yang menyebabkan *leakage* cairan dari intravaskular ke ruang interstitial dan menimbulkan hipovolemia, hipoperfusi ginjal, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan mengeluarkan vasopresin, dan retensi natrium ginjal dan cairan. Hipoalbuminemia menyebabkan edema melalui perubahan hukum Starling yang memengaruhi perpindahan cairan dalam kapiler perifer. Perpindahan cairan dari kapiler ke rongga interstitial tergantung pada tekanan hidrostatik dan tekanan onkotik kedua kompartemen. Tekanan onkotik jaringan menimbulkan mekanisme lain yang mempromosikan perpindahan cairan intrakapiler ke dalam ruang interstitial. Dalam keadaan normal, tekanan hidrostatik netto melebihi tekanan onkotik pada kapiler dan mengakibatkan perpindahan cairan dari kapiler ke ruang interstitial. Pada saat yang sama, aliran darah mencapai vena akhir kapiler (*capillar bed*), dan menyebabkan tekanan hidrostatik kapiler, tekanan hidrostatik menurun

hingga mencapai tekanan vena. Akibat ekstrasvasi cairan, tekanan onkotik kapiler meningkat. Tekanan netto pada vena akhir kapiler akan menyebabkan perpindahan kembali cairan ke ruang vaskular. Namun perlu diketahui bahwa tidak semua kelebihan cairan di ruang interstitial masuk kembali ke ruang kapiler,

Pada sindrom nefrotik, hypoalbuminemia menyebabkan tekanan onkotik kapiler menurun, sedangkan tekanan hidrostatik kapiler tidak berubah. Pada sindrom nefrotik, bukti klinis yang mendukung teori *underfill* adalah kadar renin dan aldosteron yang meningkat, dan fraksi ekskresi natrium yang rendah, terutama pada pasien dengan hypoalbuminemia berat dan sindrom nefrotik kelainan minimal. Bukti lain adalah kadar vasopresin pada sindrom nefrotik meningkat, yang dapat menekan kadar albumin *loading*, dan hipovolemia merupakan rangsangan pengeluaran vasopresin dan retensi air.^{2,6,9,12}

Pada teori *underfill*, proteinuria masif menyebabkan hypoalbuminemia, dan hypoalbuminemia menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma. Penurunan tekanan onkotik plasma menyebabkan ekstrasvasi cairan ke ruang ekstrasvaskular. Ekstrasvasi cairan ke ruang ekstrasvaskular mengakibatkan penurunan volume intravaskular dan menyebabkan edema. Penurunan volume intravaskular akan menyebabkan inhibisi *atrial natriuretic peptide*, aktivasi *sympathetic nervous system*, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, dan sekresi *antidiuretic hormone*. Keempat mekanisme ini akan mengakibatkan retensi natrium dan air dan menyebabkan edema.^{2,9}

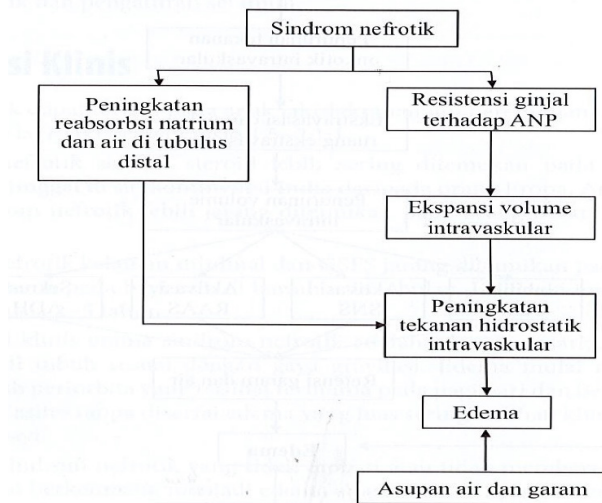


Gambar. Teori *underfill* ⁹

Teori *overflow*

Pada sindrom nefrotik, hipotesis *overflow*, menyebutkan terdapat peningkatan reabsorpsi natrium yang mengakibatkan peningkatan volume darah sirkular, dan menekan sistem renin-angiotensin-aldosteron.

Pada sindrom nefrotik, terjadi peningkatan reabsorpsi natrium dan air di tubulus distal dan resistensi ginjal terhadap *atrial-natriuretic peptide*. Peningkatan reabsorpsi natrium dan air di tubulus distal menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatik intravaskular yang menyebabkan edema. Resistensi ginjal terhadap *atrial-natriuretic peptide* akan menyebabkan ekspansi volume intravaskular yang meningkatkan tekanan hidrostatik intravaskular yang kemudian menyebabkan edema.^{2,6,9,12}



Gambar. Teori *overflow*^P

Tata laksana edema

Perlu diketahui bahwa edema bukanlah penyakit, melainkan gejala atau manifestasi klinis penyakit tertentu. Oleh karena itu, dalam tata laksana edema perlu dicari penyebab edema. Secara umum, untuk tata laksana edema dapat dilakukan dengan:^{1,2,12}

1. Kurangi asupan Na dengan restriksi diet, restriksi Na: 1-2 mmol/kgbb/hari. Akumulasi Na 140 mmol menyebabkan kenaikan 1 kgBB.
2. Pemberian diuretik seperti furosemid, spironolakton, hidroklorotiazid, *ethacrynic acid*, amilorid dan triamteren. Pada keadaan tertentu dapat terjadi resisten terhadap diuretik yang terjadi karena *compliance* buruk,

asupan natrium tinggi, atau bioavailabilitas obat menurun karena edema usus seperti pada sindrom nefrotik.

3. Pada edema yang resisten diuretik, dapat diberlakukan kombinasi diuretik dengan menambahkan obat yang bekerja pada tubulus proksimal dan *loop of Henle*, dan jika tidak responsif dengan kombinasi obat diuretik, dapat diberikan albumin 20-25% intravena.
4. Cari penyebab edema dan tata laksana penyakit primer.

Pemberian infus albumin pada sindrom nefrotik untuk mengurangi edema harus dengan indikasi karena pemberian infus albumin akan semakin meningkatkan albuminuria yang akan mempercepat proses penurunan fungsi ginjal. Hipoalbuminemia saja bukan indikasi pemberian infus albumin atau dengan perkataan lain, kadar albumin yang rendah tidak pernah menjadi indikasi pemberian infus albumin. Indikasi pemberian infus albumin pada sindrom nefrotik yaitu syok hipovolemik, hipovolemia tanpa syok, dan refrakter terhadap pemberian diuretik.^{2,6}

Simpulan

Edema merupakan manifestasi klinis berbagai penyakit. Edema terjadi melalui beberapa mekanisme seperti peningkatan tekanan hidrostatik intravaskular, penurunan tekanan onkotik intravaskular, peningkatan permeabilitas kapiler, gangguan regulasi homeostatik natrium dan cairan tubuh, atau gangguan aliran limfe. Albumin berperan sebagai penentu tekanan onkotik intravaskular. Hipoalbuminemia akan menyebabkan penurunan tekanan onkotik intravaskular dan menimbulkan edema.

Daftar Pustaka

1. Hisano S, Hahn S, Kuemmerle NB, Chan JCM, DeSanto NG. Edema in childhood. *Kidney Int. (Suppl)* 1997;51:S-100-4.
2. Rhenault MN. Nephrotic syndrome. Dalam: Kher KK, Schnaper HM, Greenbaum LA, penyunting. *Clinical Pediatric Nephrology*, edisi ke-3, CRC Press, New York, 2017, h.285-303.
3. Traves KP, Studdiford JS, Pickle S, Tully A. Edema: diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2013;88:102-10.
4. Moman RN; Gupta N; Varacallo M. Physiology, albumin. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/?report=printable>. Last Update: December 26, 2022.
5. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, dkk. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroidsensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2022: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04591-8>.

[org/10.1007/s00467-022-05739-3](https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3)

6. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspect. Dalam: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, penyunting, Pediatric Nephrology, edisi ke-6, Springer Reference, London, 2016, h.839-82.
7. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. Lancet.1974;2:556-60.
8. Kaneko K. Pathogenesis in childhood idiopathic nephrotic syndrome : an update of patchwork. Current Pediatr Rev.2009;5:56-64.
9. Hilmento D, Rossanti R. Sindrom nefrotik sensitive steroid. Dalam: Rachmadi D, Sekarwanan N, Hilmento D, Garna H, penyunting; Buku Ajar Nefrologi Anak, edisi ke-3, Badan Penerbit IDAI, Jakarta, 2017,h.214-40..
10. Iharada A, Kaeko K, Tsuji S, Hasui M, Kanda S, Nishimaya T. Increased nitric oxideproduction by T- and B-cells in idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol.2009;24:1033-8.
11. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. Lancet. 2023;402;809-24.
12. Ellis D. Pathophysiology, evaluation, and management of edema in childhood nephrotic syndrome. Frontiers Pediatr.2016;3;111