

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

## ***Nutrition Point of View***

Titis Prawitasari

### **Tujuan**

1. Memahami malnutrisi energi protein dan hubungannya dengan edema dan hypoalbuminemia
2. Memahami tata laksana hypoalbuminemia karena malnutrisi

**M**alnutrisi energi protein (MEP) merupakan kondisi kekurangan nutrisi karena asupan protein dan energi yang tidak mencukupi, dan sering disertai dengan kekurangan berbagai mikronutrien (misalnya zat besi, seng, atau vitamin A). Hal ini dapat terjadi sebagai bentuk akut, kronis, atau akut pada kondisi kronis. Demikian pula dapat berupa MEP ringan-sedang hingga berat.<sup>1</sup> Kriteria diagnosis MEP berat (saat ini lebih dikenal dengan *severe acute malnutrition* atau gizi buruk) ditentukan berdasarkan pengukuran antropometri berat badan menurut tinggi badan ( $z$ -score di bawah  $-3$  SD) atau lingkaran lengan atas di bawah 11,5 cm dengan atau tanpa edema bilateral.<sup>1,2</sup> *Severe acute malnutrition* atau gizi buruk biasa diklasifikasikan menjadi dua kondisi utama, yaitu kwashiorkor dan marasmus. Marasmus terjadi karena asupan energi yang tidak memadai dan pada kondisi marasmus terlihat hilangnya jaringan adiposa subkutan serta massa otot. Manifestasi klinis marasmus memperlihatkan wajah yang tampak lebih tua dari usia, kurus, adanya *baggy pants* (kulit kendur) di daerah bokong dan tungkai, serta rewel. Pada sisi lain, kwashiorkor merupakan kondisi kekurangan protein yang seringkali tidak tergantung pada nilai antropometri. Edema *pitting* bilateral pada ekstremitas bawah merupakan gambaran klinis utama dari kwashiorkor. Manifestasi klinis lainnya adalah termasuk adanya edema tubuh pada bagian lainnya (dapat menyeluruh/generalisata), steatosis hati, peradangan, depigmentasi dan pengelupasan kulit (*crazy pavement dermatosis*) dan penipisan rambut. Anak dengan kwashiorkor cenderung apatis dan kehilangan nafsu makan yang lebih parah jika dibandingkan dengan tipe marasmus.<sup>1-3</sup>

## Patofisiologi

Terdapat perbedaan patofisiologi antara terjadinya marasmus dan kwashiorkor. Pada kondisi marasmus, utamanya terjadi kekurangan energi/kalori sehingga untuk megatasinya tubuh akan menurunkan penyimpanan glikogen dan menggunakan jaringan adiposa dan massa otot untuk mempertahankan suplai glukosa. Sebaliknya pada kwashiorkor, adanya asupan protein yang kurang akan menyebabkan terjadinya hipoalbuminemia yang menyebabkan penurunan tekanan onkotik sehingga dapat menimbulkan edema. Selain itu hepatomegali pada kwashiorkor terjadi sebagai akibat adanya gangguan sintesis B lipoprotein karena kurangnya asupan protein.<sup>1</sup>

Sebetulnya, teori terjadinya edema karena hipoalbuminemia pada kwashiorkor mulai mendapat tantangan dari Golden, dkk.<sup>4</sup> pada sekitar tahun 1980 yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara tekanan onkotik yang rendah dengan adanya edema karena malnutrisi. Golden, dkk. justru melihat adanya efek defisiensi mikronutrien spesifik, zat oksidan (*oxidant stress*) dan defisiensi dari glutathion yang berkontribusi dalam menyebabkan edema pada kwashiorkor. Perdebatan terkait edema pada kwashiorkor masih berlangsung hingga saat ini. Coulthard pada tahun 2015 mengajukan pemikiran bahwa sebetulnya edema pada kwashiorkor mempunyai patofisiologi yang sama dengan sindrom nefrotik kongenital pra-nefrektomi, sehingga hipoalbuminemia yang ada dapat dikoreksi melalui albumin intravena.<sup>5</sup> Mengingat yang terjadi pada keduanya adalah kerentanan terhadap hipovolemia intravaskular dengan retensi air dan natrium sehingga berisiko mengalami syok hipovolemik. Coulthard menyarankan perlu dipikirkan untuk dapat memberikan albumin intravena pada kondisi kwashiorkor yang mengalami syok.<sup>5</sup> Walaupun hingga saat ini *World Health Organization* (WHO) masih menganut tidak ada perbedaan dalam tata laksana SAM baik untuk tipe marasmus maupun kwashiorkor, demikian pula dalam penanganan syok hipovolemik pada keduanya.<sup>2,3</sup> Penelitian terbaru oleh Gonzales, dkk.<sup>6</sup> (2022) menyatakan adanya mekanisme albumin dependen dan independen. Artinya, albumin memang terlibat, tetapi tidak cukup untuk menyebabkan edema. Diperlukan hal lain selain itu, yakni degradasi matriks ekstraseluler, yang dikaitkan dengan edema pada malnutrisi berat. Pada studinya Gonzales, dkk. mendapatkan bahwa perbaikan edema hanya diikuti dengan sedikit peningkatan kadar albumin.<sup>6</sup>

## Hipoalbuminemia dan Faktor Prognosis

### A. Pasien dengan malnutrisi energi protein

Gupta, dkk.<sup>7</sup> mendapatkan bahwa anak dengan MEP (ringan hingga berat) memiliki kadar protein total dan albumin yang lebih rendah dibanding anak

dengan gizi baik ( $p < 0,001$ ). Demikian pula jika dibandingkan antara derajat ringan hingga berat, penurunan kadar albumin dan protein total yang terjadi sebanding dengan derajat malnutrisi yang terjadi.

## B. Inflamasi akut dan kronik

Peradangan kronis merupakan salah satu penyebab berkurangnya kadar albumin yang bersirkulasi. Hipoalbuminemia mencerminkan stres fisiologis dari peradangan terkait penyakit, dan dapat berkembang dengan cepat bahkan pada pasien dengan gizi baik, setelah trauma atau penyakit akut. Rendahnya kadar albumin mencerminkan derajat keparahan stres inflamasi, baik pada keadaan akut dan kronis.<sup>8</sup> Terdapat korelasi erat antara peningkatan *C-reactive protein* (CRP) dan penurunan kadar albumin serum. Peningkatan CRP praoperasi berguna dalam memprediksi perkembangan hipoalbuminemia pada pasca operasi hari ke-3 dan ke-7.<sup>8</sup>

## C. Pasien di Unit Perawatan Intensif

Takrani, dkk.<sup>9</sup> mendapatkan 53,6% anak yang dirawat di *pediatric intensive care unit* (PICU) mengalami hipoalbuminemia. Berbagai kondisi infeksi seperti MISC, penyakit inflamasi sistemik dan sepsis merupakan kondisi umum yang terkait dengan insiden hipoalbuminemia yang lebih tinggi ( $p < 0,05$ ).<sup>9</sup> Terdapat jumlah kematian yang lebih besar pada kelompok hipoalbuminemia dibanding dengan kelompok dengan kadar albumin normal (13,56% vs. 1,2%;  $p < 0,005$ ).<sup>9</sup> Hal yang sama juga didapatkan pada beberapa studi lainnya yang mendapatkan angka kematian di antara kelompok hipoalbuminemia berkisar 31-36%.<sup>10-11</sup>

## D. Perioperatif

Penelitian Rismala, dkk.<sup>12</sup> mendapatkan bahwa angka kejadian hipoalbuminemia ( $\leq 3,00$  g/dL ditemukan 51,2%, dengan 3 kali berisiko mengalami sepsis (RR 3,4; 95% IK 1,54-7,51) dan relaparotomi (RR 3,84; 95% IK 1,28-1,49) pada pasien yang menjalani operasi bedah digestif. Penelitian lain di Indonesia mendapatkan bahwa kondisi malnutrisi akut berat pra operasi dan kadar albumin pra operasi  $\leq 3$  g/dL pada anak merupakan faktor prognostik yang signifikan terhadap terjadinya komplikasi pasca operasi digestif.<sup>13</sup> Studi lainnya mendapatkan bahwa kadar albumin 2,5-3,5 g/dL berhubungan dengan risiko terjadinya komplikasi pasca operasi.<sup>14</sup>

## Tata Laksana edema dan hipoalbuminemia

Tata laksana terhadap kondisi edema dan hipoalbuminemia pada MEP berat

(= gizi buruk) hingga saat ini masih menganut rekomendasi dari *World Health Organization* (WHO), yaitu melakukan tata laksana standar gizi buruk yang diawali pada fase stabilisasi, lalu transisi dan rehabilitasi, terdiri dari 10 langkah tata laksana yang dilakukan secara simultan (tabel 1).<sup>2,3</sup> Diharapkan edema mulai menghilang pada hari ke-4 dan terus membaik. Pada fase stabilisasi diberikan formula 75 dengan kandungan protein 9 g/100 mL, sedangkan pada fase rehabilitasi diberikan formula dengan kandungan protein 2,9 g/100 mL. Jumlah protein hingga 3-4 g/kg/hari diharapkan dapat memastikan terjadinya tumbuh kejar.<sup>2,3</sup> Jika tidak ada penyulit, dalam waktu kurang dari 8 minggu diharapkan telah terjadi perbaikan status gizi. Pada gizi buruk, koreksi terhadap hipoalbuminemia harus dilakukan dengan berbagai pertimbangan dan bersifat individual, sesuai kondisi pasien dan penyakit dasarnya. Tidak perlu terlalu cepat untuk mengoreksi hipoalbuminemia, kecuali dalam keadaan tertentu seperti pada kondisi syok maupun sepsis berat.

**Tabel 1. Tindakan Pelayanan pada Gizi Buruk Berdasarkan Fasenya<sup>3</sup>**

TINDAKAN PELAYANAN	FASE STABILISASI	FASE TRANSISI	FASE REHABILITASI	FASE TINDAK LANJUT
	H 1-2	H 3-7	Minggu 2-6	Minggu 7-26
Cegah dan atasi hipoglikemia				
Cegah dan atasi hipotermia				
Cegah dan atasi dehidrasi				
Perbaiki gangguan keseimbangan elektrolit				
Obati infeksi				
Perbaiki kekurangan mikronutrien				
Pemberian makan fase stabilisasi dan transisi				
Pemberian makan fase tumbuh kejar				
Pemberian stimulasi tumbuh kembang				
Persiapan tindak lanjut di rumah				

Terkait dengan pencegahan dan persiapan tindakan serta asupan dalam menunjang perbaikan kondisi klinis, disarankan untuk selalu menjaga kadar albumin di atas 3,5 g/dL agar memberikan luaran klinis yang optimal, mengurangi masa rawat serta menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas pasien.

## Penutup

Hipoalbuminemia merupakan tanda adanya inflamasi, tetapi juga dapat disebabkan karena kerusakan pada hati yang menyebabkan penurunan sintesis albumin. Sebaliknya dapat juga terjadi akibat peningkatan ekskresi pada

ginjal. Malnutrisi juga dapat memberikan manifestasi klinis berupa edema dan hypoalbuminemia, yang berhubungan dengan asupan protein yang tidak adekuat. Tetapi saat ini berkembang adanya teori yang menyatakan bahwa penyebab edema tersebut bukan hanya karena kurangnya kadar albumin dalam darah, tetapi adanya faktor lain yang berperan. Hingga saat ini masih belum terdapat kata sepakat mengenai etiologi terjadinya edema pada kwashiorkor. Badan dunia WHO masih memberikan rekomendasi untuk tetap melakukan tata laksana berdasarkan 10 langkah yang komprehensif dalam penanganan kwashiorkor maupun marasmus. Memastikan pemberian protein yang cukup serta mengatasi etiologi penyakit dasar merupakan hal yang harus dilakukan agar dapat menatalaksana hypoalbuminemia pada pasien secara adekuat.

## Daftar pustaka

1. Michael H, Amimo JO, Rajashekara G, Saif LJ, Vlasova. Mechanisms of kwashiorkor-associated immune suppression: insights from human, mouse, and pig studies. *Front Immunol.* 2022;13:826268.
2. World Health Organization. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children, 2013.
3. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman pencegahan dan tata laksana gizi buruk pada balita, 2019.
4. Golden MHN, Golden BE, Jackson AA. Albumin and nutritional oedema. *Lancet.* 1980;315:114–6.
5. Coulthard MG. Oedema in kwashiorkor is caused by hypoalbuminaemia. *Pediatr Int Child H.* 2015;35:83-9
6. Gonzales GB, Njunge JM, Gichuki BM, Wen B, Ngari M, Potani I, dkk. The role of albumin and the extracellular matrix on the pathophysiology of oedema formation in severe malnutrition. *EBioMedicine.* 2022;79:103991.
7. Gupta SS, Gupta PS. Serum albumin and total protein level as plausible marker for diagnosis of protein energy malnutrition in children under age 5 years. *Int J Contemp Pediatr.* 2020;7:1758-61
8. Wiedermann CJ. Hypoalbuminemia as Surrogate and Culprit of Infections. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:4496.
9. Takran KGi, Kumbhar SG. Study of hypoalbuminemia in paediatric intensive care unit admitted children. *Int J Contemp Pediatr.* 2022;9:371-5.
10. Moustafa AA, Halawany ASA, Rafa MF. Evaluation of hypoalbuminemia as a predictor of clinical outcome in critically ill children in Alexandria University Children's hospital. *J Med Sci Clin Res.* 2018;6:32299-306.
11. Deka A, Debnath S K, Teronpi I, Ganguly A. Study on the prevalence of hypoalbuminemia and their clinical outcome in critically ill children admitted to PICU in tertiary care hospital. *J Med Sci Clin Res.* 2020;8:862-7.
12. Dewi R, Silitonga FGM, Mangunatmadja I. Impact of albumin levels on clinical outcomes in children underwent abdominal surgery *Paediatr Indones.* 2020;60:149-53.

13. Haloho LV, Nurnaningsih, Paryanto E. Preoperative hypoalbuminemia and severe acute malnutrition as prognostic factors for postoperative complications in major abdominal surgery: A single-center retrospective study. *Paediatr Indones.* 2023;63:389-94.
14. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg.* 2010;252:325-9.