

HUBUNGAN ANTARA KADAR ALBUMIN DAN MORTALITAS PASIEN DI UNIT PERAWATAN INTENSIF ANAK RSUP SANGLAH DENPASAR

Alice Indradjaja, Ida Bagus Suparyatha, I Nyoman Budi Hartawan
*Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana –
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar*

ABSTRAK

Hipoalbuminemia berhubungan dengan luaran yang buruk pada pasien dewasa yang sakit berat namun hubungan ini pada pasien anak hingga saat ini belum jelas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar albumin serum dengan mortalitas pasien anak yang di rawat di Unit Perawatan Intensif Anak (UPIA) RSUP Sanglah Denpasar. Dengan desain kohort prospektif dilakukan penelitian di divisi Pediatri Gawat Darurat Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana RSUP Sanglah dari periode Mei hingga Juli 2012. Pasien dikelompokkan berdasarkan kadar albumin awal menjadi tiga kelompok, kelompok I dengan kadar albumin <2,5g/dl, kelompok II e"2,5-2,9g/dl dan kelompok III >3g/dl. Data dianalisis dengan uji Kai-kuadrat dan analisis multivariat (regresi logistik) dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$ (IK 95%). Dari 60 pasien, 20 pasien (33,3%) mengalami hipoalbuminemia dengan kadar albumin < 3 g/dl pada awal perawatan, terdapat 10 pasien (16,7%) pada kelompok I, sepuluh pasien (16,7%) terdapat pada kelompok II, dan kelompok III sebanyak 40 pasien (66,7%). Mortalitas pada kelompok I dibandingkan kadar albumin normal menunjukkan perbedaan bermakna {RR 12,00 (IK95% 3,96 sampai 36,33), $P<0,0001$ }, begitu juga untuk kelompok II bila dibandingkan dengan kelompok kadar albumin normal {RR 9,33 (IK 95% 2,92 sampai 29,81), $P<0,0001$ }. Disimpulkan bahwa semakin rendah kadar albumin serum semakin tinggi angka mortalitas di UPIA RSUP Sanglah. [MEDICINA. 2014;45:13-18].

Kata kunci: albumin serum, mortalitas, Unit Perawatan Intensif Anak

THE ASSOCIATION BETWEEN SERUM ALBUMIN LEVELS AND MORTALITY IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT OF SANGLAH HOSPITAL DENPASAR

Alice Indradjaja, Ida Bagus Suparyatha, I Nyoman Budi Hartawan
*Department of Child Health Udayana University, Medical School,
Sanglah Hospital, Denpasar*

ABSTRACT

Hypoalbuminemia is associated with poor outcomes in adult critical illness, but whether this association exists in pediatric patients remains unclear. The purpose of this study is to evaluate the association between serum albumin levels with mortality in pediatric patients treated in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of Sanglah Hospital in Denpasar. A prospective cohort study was conducted at Pediatric Emergency Department of Child Health, Udayana University Medical School, Sanglah Hospital, from May to July 2012. Patients were grouped according to admission albumin levels into three group, group I with serum albumin level <2.5g/dl, group II e"2.5-2.9g/dl and group III >3g/dl. Data analysis using chi-square and multivariate analysis (logistic regression) with significance level of $\alpha = 0.05$ (95%CI). From 60 patients, 20 patients (33.3%) had hypoalbuminemia with albumin serum level <3 g/dl at admission, there were 10 patients (16.7%) were categorized as group I, ten patients (16.7%) in group II, and group III were 40 patients (66.7%). Group I compared to the normal serum albumin level groups showed significant differences in mortality {RR 12.00 (CI 95% 3.96 to 36.33), $p<0.0001$ }. Group II also showed significant differences in mortality to normal serum albumin level groups {RR 9.3 (CI 95% 2.92 to 29.81), $p<0.001$ }. Decreased levels of albumin serum increase the mortality rate in Pediatric Intensive Care Unit Sanglah Hospital, Denpasar. [MEDICINA. 2014;45:13-18].

Keywords: serum albumin level, mortality, Pediatric Intensive Care Unit

PENDAHULUAN

Albumin serum adalah protein dengan jumlah terbanyak di dalam tubuh, mencapai dua pertiga dari total protein. Albumin memberikan kontribusi sekitar 80% terhadap tekanan osmotik koloid plasma dan bertanggung jawab untuk mengangkut banyak molekul.¹ Fungsi albumin adalah untuk membantu pembentukan jaringan sel baru serta pemulihan jaringan sel tubuh yang rusak. Albumin juga sebagai sarana transpor bahan-bahan yang kurang larut dalam air melewati plasma darah dan cairan sel.²

Hipoalbuminemia pada pasien penyakit kritis sering dijumpai, dan dihubungkan dengan luaran yang buruk.³⁻⁵ Beberapa penelitian pada populasi dewasa menyimpulkan hipoalbuminemia berkaitan dengan derajat penyakit, lama penggunaan ventilator, peningkatan lama rawat di ruang intensif serta angka mortalitas. Goldwasser dkk⁶ mengatakan bahwa setiap penurunan kadar albumin sebesar 2,5g/dl akan meningkatkan angka mortalitas hingga 56%. Penelitian meta-analisis oleh Vincent⁷ mendapatkan bahwa hipoalbuminemia merupakan prediktor luaran yang buruk pada pasien sakit kritis. Setiap penurunan 1 g/dL kadar albumin, terjadi peningkatan angka morbiditas hingga 89% dan mortalitas 129%. Penelitian yang dilakukan Gema Nazri⁸ di Sumatra menunjukkan bahwa kadar albumin tidak mempengaruhi mortalitas pada anak sakit berat.

Hubungan antara hipoalbumin dan prognosis pasien hingga saat ini masih menjadi perdebatan, dan penelitian yang dilakukan pada populasi anak masih sedikit.⁹ Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar albumin dengan mortalitas pasien anak yang dirawat di ruang

rawat intensif RSUP Sanglah Denpasar.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini adalah penelitian kohort prospektif dengan pembandingan internal. Data diambil dari data pasien yang menjalani rawat inap di Unit Perawatan Intensif Anak (UPIA) RSUP Sanglah Denpasar selama periode Mei hingga Juli 2012. Populasi terjangkau adalah semua anak berusia 1 bulan hingga 12 tahun yang dirawat di UPIA RSUP Sanglah Denpasar pada bulan Mei hingga Juli 2012. Pasien yang masuk UPIA dan memenuhi kriteria penelitian dianalisis kemudian mortalitas dibandingkan dengan pasien pada kadar albumin normal.

Berdasarkan prevalensi hipoalbumin pada pasien yang hidup sebesar 37,4%⁸ dengan besar efek 20%, α 0,05 dan *power* 80% maka besar sampel minimal pada masing-masing kelompok ditambah dengan perkiraan *drop out* adalah 19 pasien. Subjek penelitian dipilih berdasarkan *consecutive sampling* (berurutan sampai jumlah sampel terpenuhi).

Kriteria inklusi adalah pasien berusia 1 bulan sampai dengan 12 tahun yang dirawat UPIA RSUP Sanglah Denpasar dan dilakukan pemeriksaan kadar albumin serum dalam waktu paling lambat 48 jam pertama perawatan serta menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah apabila pasien menderita sindrom nefrotik dan telah mendapatkan koreksi albumin sebelum evaluasi kadar albumin dilakukan.

Data karakteristik yang dicatat meliputi usia, jenis kelamin, status nutrisi, penggunaan ventilasi mekanik, diagnosis, lama rawat, dan total skor *paediatric risk of mortality III* (PRISM III). Observasi pada subjek penelitian dilakukan sampai subjek dipindahkan dari unit perawatan intensif anak dalam keadaan hidup atau

meninggal.

Dikatakan hipoalbuminemia bila kadar albumin di dalam darah <3 g/dl. Pada penelitian ini albumin serum diukur dalam waktu paling lama 48 jam setelah masuk UPIA, ditentukan dari hasil pemeriksaan protein serum. Penelitian membedakan kadar albumin serum menjadi tiga kelompok yaitu kadar albumin serum <2,5g/dl, kadar albumin serum 2,5-2,9 g/dl, dan kadar albumin serum e³ g/dl.

Keadaan akhir pasien : (1) Meninggal adalah bila ditemukan tanda kematian batang otak, yaitu tidak ada respon terhadap cahaya, tidak ada refleks kornea, tidak ada refleks vestibule okuler, tidak ada respon motorik dalam daerah distribusi saraf kranial terhadap rangsang yang adekuat, serta tidak ada refleks muntah/batuk jika kateter dimasukkan ke dalam trakea. (2) Hidup apabila pasien keluar dari ruang perawatan intensif dalam keadaan hidup (dipindah ke bangsal perawatan). Dibedakan menjadi meninggal atau hidup.

Umur anak ditentukan dari tanggal pemeriksaan dikurangi tanggal lahir anak. Dalam penelitian ini, umur anak dinyatakan dalam bulan.

Diagnosis penyakit dikelompokkan berdasarkan kelainan pada sistem organ meliputi gangguan sistem susunan saraf pusat, gangguan sistem respirasi, gangguan sistem kardiovaskular, gangguan sistem gastrointestinal, gangguan alergiimunologi, gangguan ginjal, dan lain-lain.

Status gizi didapatkan dengan menggunakan formula Waterlow berdasarkan berat badan ideal, status gizi lebih jika berat badan menurut tinggi badan >110% dari berat badan ideal, status gizi baik jika berat badan anak menurut tinggi badan 90-110% dari berat badan ideal, status gizi kurang jika berat badan menurut tinggi badan 70-90% dari berat badan ideal.

Lama rawat adalah waktu yang digunakan penderita untuk mendapatkan perawatan hingga ke luar atau dipindahkan dari UPIA.

Skor PRISM III adalah sistem penilaian berbasis fisiologi PRISM III ini dinilai dalam 24 jam pertama perawatan di UPIA. Penilaian ini berkaitan dengan usia yang meliputi 14 variabel dengan 23 rentang penilaian yang mewakili sistem yang ada pada tubuh manusia antara lain; tekanan darah sistolik, frekuensi detak jantung, suhu, refleksi pupil, kesadaran, keadaan asidosis (pH, total pCO₂ dan pO₂), gula darah, kalium, kadar ureum, kreatinin, leukosit, trombosit, protrombin dan tromboplastin. Pada penelitian ini total PRISM III-24 dibagi menjadi kurang dari 8 dan lebih dari sama dengan 8 (skor PRISM III-24 terlampir).

Data yang telah terkumpul dianalisis dengan program komputer, dan ditampilkan dalam bentuk tabel dan naratif. Uji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov, didapatkan variabel umur tidak berdistribusi

normal dengan P <0,05 dengan demikian penyajian data numerik dibuat dalam bentuk median (interkuartil).

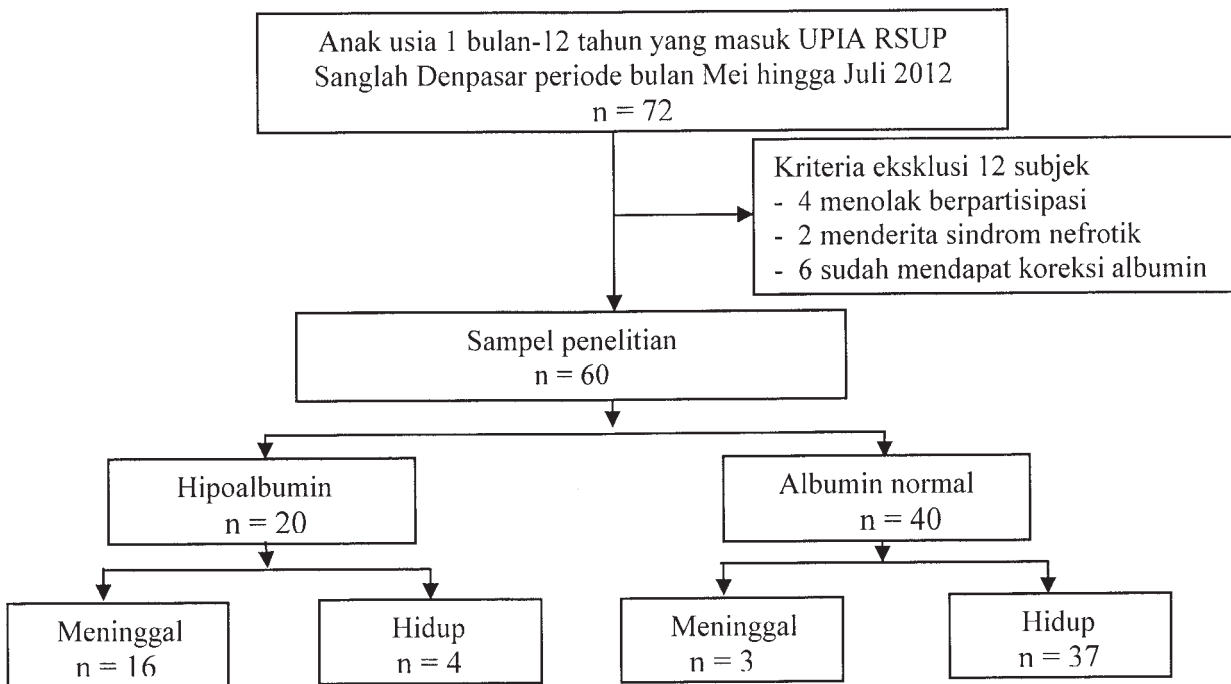
Risiko relatif (RR) dihitung untuk mencari hubungan antara variabel bebas (kadar albumin) dengan variabel tergantung (mortalitas). Perbandingan kadar albumin dengan mortalitas dianalisis dengan menggunakan *Chi-square*. Hubungan antara variabel independen terhadap variabel dependen dilakukan analisis multivariat dengan regresi logistik. Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai P <0,05.

Penelitian ini mendapat ijin dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Penelitian dikerjakan di bawah pengawasan Divisi Pediatri Gawat Darurat Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Data dikumpulkan oleh PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak yang bertugas di UPIA pada waktu penelitian.

HASIL

Selama periode penelitian terdapat sebanyak 72 pasien yang masuk UPIA RSUP Sanglah. Dari jumlah tersebut sebanyak 12 subjek dieksklusi, sehingga 60 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil sebagai sampel penelitian. Skema hasil penelitian dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Pada **Tabel 1** ini didapatkan 36% pasien laki-laki dan 63% pasien perempuan pada kelompok yang meninggal. Median umur subjek penelitian pada kelompok meninggal adalah 6 bulan dan pada kelompok yang hidup adalah 5 bulan. Diagnosis yang dikelompokkan pada sistem organ menunjukkan subjek penelitian yang meninggal terbanyak pada gangguan sistem saraf sebesar 32%. Status gizi pada kelompok meninggal terbanyak adalah gizi kurang mencapai 42%. Rerata lama rawat subjek penelitian pada kelompok meninggal 6(4,3) hari. Skor PRISM III-24 e⁸ pada kelompok meninggal mencapai 74% dan pada kelompok yang hidup 26%.



Gambar 1. Skema hasil penelitian.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Parameter	Meninggal (N=19)	Hidup (N=41)
Jenis kelamin, (n)		
Perempuan	12	18
Umur (median,IQ), bulan	6 (1-132)	5(1-120)
Status Gizi, (n)		
Gizi kurang (70-90%)	8	13
Gizi baik (90-110%)	7	22
Gizi lebih (>110%)	4	5
Obesitas (>120%)	0	1
Diagnosis (n)		
Infeksi	2	6
Gangguan kardiovaskular	3	6
Gangguan gastrointestinal	0	5
Gangguan sistem saraf	6	6
Gangguan ginjal	1	0
Gangguan respirasi	3	11
Kelainan alergi-sistem imun	1	0
Lain-lain	1	6
Penggunaan ventilasi mekanik, (n)		
Ya	2	5
Lama rawat di UPIA (rerata, SB), hari	6 (4,3)	6 (4,2)
Skor PRISM III-24, (n)		
< 8	5	22

n: jumlah subjek; median IQ: median interquartil; SB: simpang baku

Pada **Tabel 2** luaran mortalitas pada kelompok hipoalbuminemia dengan kelompok kadar albumin normal menunjukkan perbedaan bermakna, baik pada kadar albumin <2,5g/dl {RR 12,00 (IK95% 3,96 sampai 36,33), P<0,001} maupun kadar albumin 2,5-2,9g/dl {RR 9,33 (IK95% 2,92 sampai 29,81), P<0,001}.

Analisis multivariat regresi logistik menunjukkan bahwa kadar albumin merupakan faktor risiko mortalitas (**Tabel 3**).

DISKUSI

Pada pasien sakit kritis seperti infeksi, trauma, atau pembedahan mayor sering terjadi respon inflamasi yang mengakibatkan pelepasan mediator-mediator inflamasi seperti sitokin dan aktivasi leukosit. Hal ini akan mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, meningkatkan permeabilitas mikrovaskular, dan ekstrasvasasi cairan (termasuk

Tabel 2. Hubungan kadar albumin dengan mortalitas

Variabel	Hidup	Luaran		IK95%	RR	P
		N	N			
Kadar albumin	< 2,5 g/dl	9	1	3,9 sampai 36,3	12	< 0,0001
	2,5-2,9g/dl	7	3	2,9 sampai 29,8	9,3	< 0,0001
Pembanding	>3 g/dl	3	37			

IK: Interval kepercayaan; P: probabilitas; RR: risiko relatif

Tabel 3. Analisis multivariat beberapa variabel yang berhubungan dengan mortalitas

Variabel	IK 95%	RR	P
Kadar albumin			
<2,5 g/dl	4 sampai 37,4	12,5	< 0,0001
2,5-2,9 g/dl	3 sampai 29,9	9,5	< 0,001
Skor PRISM III-24	0,1sampai 82,6	3,8	0,05
Jenis Kelamin	0,1 sampai 1,5	0,5	0,21
Penggunaan ventilator	0,1 sampai 5,1	0,8	0,87
Status gizi	0,4 sampai 4,2	1,3	0,64

IK: Interval kepercayaan; P: probabilitas; RR: risiko relatif

albumin) ke ruang interstisial. Sintesis albumin juga secara bermakna menurun pada pasien sakit kritis. Respon akut terhadap trauma, inflamasi, dan sepsis akan mengakibatkan peningkatan transkripsi protein fase akut seperti C-reaktif protein (CRP) dan penurunan transkripsi protein pada mRNA yang menunjukkan luaran yang buruk.^{10,11}

Suatu studi prospektif tentang parameter laboratorium nutrisi rutin yang diperiksa kurang dari 24 jam pada 105 anak sakit berat saat tiba di ruang rawat intensif, mendapatkan prevalensi hipomagnesemia 20%, hipertrigliseredemia 25%, uremia 30% dan hipoalbuminemia 52%.⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Durward dkk⁹ menemukan sebuah jumlah insiden hipoalbuminemia mencapai 56,7%. Pada penelitian ini, dari 60 sampel saat tiba di ruang rawat intensif, didapatkan hipoalbuminemia 20 orang (33,3%) dan mortalitas pada hipoalbumin mencapai 84,2%. Dari seluruh sampel penelitian didapatkan rerata kadar albumin saat masuk 3,4 g/dL, dengan kadar terendah 1,5 g/dL dan tertinggi 4,8 g/dL. Perbedaan mortalitas pada UPIA ini menunjukkan bahwa angka kematian pada negara maju lebih rendah dibanding negara berkembang. Beberapa faktor yang berpengaruh pada angka kematian ini antara lain jenis penyakit, beratnya penyakit, kelengkapan alat, dan sumber daya manusia di setiap pusat perawatan.

Penelitian Ira dkk¹² mendapatkan bahwa hipoalbumin merupakan petanda yang bermakna terhadap morbiditas dan mortalitas. Pada kelompok yang hipoalbumin didapatkan skor PRISM dan risiko mortalitas meningkat dibandingkan kelompok dengan albumin normal. Pada penelitian kami juga

didapatkan risiko relatif kadar albumin <2,5 g/dl terhadap mortalitas lebih besar dibanding dengan subjek kadar albumin normal {RR 12,5 (IK95% 4 sampai 37,4), P<0,0001} dan risiko relatif kadar albumin 2,5-2,9g/dl terhadap mortalitas sebesar 9,5; IK95% 3 sampai 29,9; P<0,001.

Penelitian prospektif ini memiliki informasi epidemiologi dan data klinis yang dapat bermanfaat untuk penelitian selanjutnya. Penelitian ini juga memiliki beberapa kelemahan, yaitu dengan nilai IK 95% menunjukkan presisi yang lebar sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah subjek yang lebih banyak serta evaluasi faktor-faktor perancu lainnya. Kelemahan lainnya adalah keterbatasan rumah sakit meliputi jumlah tempat perawatan di unit perawatan anak dan jumlah ventilator yang akan mempengaruhi luaran.

SIMPULAN

Albumin serum berhubungan dengan mortalitas, semakin rendah kadar albumin serum semakin tinggi mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suzuki T, Matsuura T, Ohkawa. All-trans retinoic acid down-regulates human albumin gene expression through the induction of C/EBPbeta-LIP. *Biochem.* 2006;397:345-53.
2. North I. Fluid therapy and blood product. Dalam: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD, penyunting. *Principles of critical care.* Edisi ke-2. Philadelphia: McGraw-Hill;1999. h. 39-40.
3. Moshage HJ. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *Clin Invest.* 1987;79:1635-41.

4. Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, Chojkier M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *Clin Invest.* 1990;85:248-55.
5. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology.* 1990;12:1179-86.
6. Goldwasser P, Feldman J. Association of albumin serum and mortality risk. *Clin Epidemiol.* 1997;50:693-703.
7. Vincent JL. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention?. *Annals of Surgery.* 2003;237:319-34.
8. Gema Nazri Y. Pengaruh kadar albumin terhadap lama rawatan dan mortalitas pada pasien di ruang rawat intensif anak [tesis]. Universitas Sumatera Utara; 2008.
9. Durward A, Mayer A, Skellet S. Hypoalbuminemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. *Arch Dis Child.* 2003;88:419-22.
10. Dubois MJ, Vincent JL. Use of albumin in the intensive care unit. *TATM.* 2002;4:80-4
11. Jain RK, Chakravorty N, Chakravorty D, Bhattacharya PK, Yadava A, Agarwal RC. Albumin: an overview of its place in current clinical practice. *Indian Anaesth.* 2004;48(6):433-8.
12. Ira N, Horowitz, Keneth Tai. Hypoalbuminemia in Critically Ill Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:1048-52.

APPENDIX II [PRISM III - 24]

Variable	Age restrictions				Score appointed	Score given
	Neonate	Infant	Child	Adolescent		
Systolic blood pressure (mmHg)	40-55	45-65	55-75	65-85	3	
	<40	<45	<55	<65	7	
	All ages <33°C or >40°C				3	
Temperature	All ages: stupor or coma (GCS <8)				5	
Heart rate	215-225	215-225	185-205	145-155	3	
	>225	>225	>205	>155	4	
	All ages = One pupil fixed, pupil >3mm				7	
Pupillary reflexes	All ages = Both fixed, pupil >3mm				11	
	All ages = pH 7.0-7.28 or total CO ₂ 5-16.9				2	
Acidosis (pH) or total CO ₂ (mmol/L)	All ages = pH <7.0 or total CO ₂ <5				6	
	All ages = 7.48-7.55				2	
pH	All ages >7.55				3	
	All ages = 50.0-75.0				1	
PCO ₂ (mmHg)	All ages >75.0				3	
	All ages >34.0				4	
Total CO ₂ (mmol/L)	All ages = 42.0-49.9				3	
Arterial PaO ₂ (mmHg)	All ages <42.0				6	
	All ages >11.0 mmol/L				2	
Glucose	All ages >6.9 mmol/L				3	
Potassium	All ages >115				2	
Creatinine (µmol/L)	Neonate	Infant	Child	Adolescent	2	
	>75	>80	>80	>115		
Urea (mmol/L)	Neonate	All other ages			3	
	>4.3	>5.4				
White blood cells	All ages < 3000 cells/mm ³				4	
Prothrombin time (PT) or partial thromboplastin time (PTT)	Neonate	All other ages				
	PT >22.0 sec or PTT >85.0 sec	PT >22.0 sec or PTT >57.0 sec			3	
Platelets (cells/mm ³)	All ages = 100,000 to 200,000				2	
	All ages = 50,000 to 99,999				4	
	<50,000				5	
Total PRISM III-24 score						