

Hubungan Derajat Proteinuria, Kadar albumin, dan Kolesterol Serum dengan Kadar *Zinc* pada Anak sindrom Nefrotik (Kajian saat serangan dan remisi)

Muhammad Fathah, Muhammad Heru Muryawan
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran/Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Latar belakang. Gangguan *glomerular filtration complex* (GFC) pada anak sindrom nefrotik (SN), yang digambarkan dengan derajat proteinuria, meloloskan berbagai komponen serum melalui urin termasuk *zinc*. Albumin yang merupakan transporter *zinc*, menurun pada SN.

Tujuan. Mengetahui hubungan derajat proteinuria, kadar albumin, dan kolesterol serum dengan kadar *zinc* pada anak SN saat serangan dan saat remisi.

Metode. Penelitian *cross sectional* pada 25 anak SN saat serangan dan 30 anak SN saat remisi. Subjek diperiksa derajat proteinuria, kadar albumin, kolesterol total, dan *zinc* serum.

Hasil. Derajat proteinuria anak SN saat serangan paling banyak +3 (44%), saat remisi 0 (86,7%). Derajat proteinuria saat serangan berhubungan secara bermakna dengan kadar *zinc* serum ($p=0,044$). Kadar albumin dan kolesterol serum tidak berkorelasi secara bermakna dengan kadar *zinc* serum pada saat serangan maupun remisi.

Kesimpulan. Rerata kadar *zinc* anak SN saat serangan lebih rendah dibandingkan saat remisi. Kadar *zinc* yang rendah berhubungan dengan semakin beratnya derajat proteinuria saat serangan. Kadar albumin dan kolesterol serum tidak berkorelasi dengan kadar *zinc* serum pada anak SN saat serangan maupun remisi. **Sari Pediatri** 2022;23(5):285-9

Kata kunci: sindrom nefrotik, proteinuria, albumin, kolesterol, *zinc*, anak

Relationship of Proteinuria, Albumin, and Cholesterol Levels with Zinc in Childhood Nephrotic Syndrome (Study on attack and remission)

Muhammad Fathah, Muhammad Heru Muryawan

Background. Impaired glomerular filtration complex (GFC) in childhood nephrotic syndrome (NS), marked by proteinuria degree, losses varying serum components including zinc. Albumin, as the main transporter of zinc, is decreased in NS.

Objective. To acknowledge the relationship of proteinuria, albumin, and cholesterol levels with zinc in childhood NS on attack and remission.

Methods. A cross-sectional study among 25 childhood NS during attack and 30 during remission. Data on proteinuria degree, albumin, total cholesterol, and zinc levels were obtained.

Results. Proteinuria degree was predominantly +3 (44%) during attack and 0 (86.7 %) during remission. Proteinuria degree during attack was significantly related to zinc level ($p=0.044$). Mean serum albumin and cholesterol levels did not significantly correlate with mean serum zinc level either during attack or remission.

Conclusions. Mean serum zinc level in childhood NS during attack was lower as compared to remission. Lower zinc level was related to higher degree of proteinuria. Serum albumin and cholesterol levels did not correlate with zinc levels in childhood NS either during attack or remission. **Sari Pediatri** 2022;23(5):285-9

Keywords: nephrotic syndrome, proteinuria, albumin, cholesterol, zinc, childhood

Alamat korespondensi: Muhammad Heru Muryawan. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran/Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi. Jl. Dr. Soetomo No. 16-18, Semarang. Email: heruboja@gmail.com

Kompleks filtrasi glomerulus yang rusak pada anak dengan SN meloloskan imunoglobulin, protein, dan *trace element zinc* yang diperlukan untuk metabolisme dan daya tahan tubuh.¹⁻⁴ *Zinc* merupakan salah satu *trace element* penting untuk pertumbuhan, perbaikan sel, sebagai anti inflamasi dan antioksidan, menjaga struktur, dan fungsi protein serta asam nukleat pada lebih dari 300 enzim dan 2000 faktor transkripsi. *Zinc* dapat mengurangi kejadian infeksi, terutama saluran pernafasan dan pencernaan. Kekurangan *zinc* menurunkan ekspresi sel Th-1 yang menyebabkan anak rentan infeksi.⁴⁻⁶

Studi menunjukkan bahwa kejadian SN pada anak, baik itu serangan pertama maupun relaps, sebagian besar (50 – 70%), didahului infeksi saluran pernafasan dan pencernaan.^{1,2,6,7} Pemberian *Zinc* memperbaiki defek sistem kekebalan, mengurangi infeksi, dan kekambuhan anak SN. Pemberian *zinc* pada SN menginduksi remisi lebih cepat, mempertahankan remisi dan mengurangi lama perawatan.⁸⁻¹²

Kadar *zinc* menurun saat relaps dan meningkat kembali saat remisi pada anak SN.^{12,13} *Zinc* yang rendah pada SN relaps mungkin terkait dengan kadar albumin yang rendah akibat proteinuria yang merupakan transport utama di dalam sirkulasi.^{2,14,15} Defisiensi *zinc* memengaruhi metabolisme lipid dan meningkatkan kadar kolesterol total.^{16,17}

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan derajat proteinuria, kadar albumin, dan kolesterol serum, dengan kadar *zinc* anak SN saat serangan dan remisi.

Metode

Penelitian dengan desain *cross sectional*, telah dilaksanakan pada bulan Mei 2020 - Agustus 2021 terhadap pasien dengan diagnosis SN, baik serangan maupun remisi, usia 1-18 tahun yang datang ke poliklinik dan perawatan bangsal Nefrologi Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kriteria eksklusi di antaranya subjek dengan status gizi tidak baik (gizi kurang, gizi buruk, gizi lebih) atau dengan SN sekunder karena penyakit sistemik (nefritis lupus, HSP), infeksi sekunder (malaria skistosomiasis, HBV, HCV, HIV), keganasan (karsinoma paru, karsinoma saluran cerna, limfoma), dan obat-obatan (kaptopril, NSAID, penisilamin, merkuri, lithium, fenitoin).

Derajat proteinuria, melalui urinalisis, dikategorikan menjadi 0, +1, +2, +3, dan +4. Kadar albumin, kolesterol, dan *zinc* serum didapat dari pemeriksaan darah. Kadar *zinc* diperiksa di laboratorium GAKY FK UNDIP Semarang dengan perangkat spektrofotometer Atomic Absorption spectrometer (AAS). Status SN serangan dan remisi berdasarkan pedoman IDAI mengenai diagnosis dan tatalaksana sindrom nefrotik anak. Pasien dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik, antropometri dan didukung pemeriksaan penunjang untuk mengidentifikasi tanda infeksi, status gizi, dan riwayat alergi.

Analisis dilakukan dengan perangkat lunak SPSS. Hubungan derajat proteinuria dengan kadar *zinc* serum dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* karena distribusi data tidak normal. Korelasi kadar albumin serum dengan kadar *zinc* serum dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman* karena distribusi data tidak normal. Korelasi kadar kolesterol total dan *zinc* serum dianalisis dengan uji korelasi *Pearson*.

Ethical clearance didapat dari KEPK FK UNDIP No.624/EC/KEPK-RSDK/2019 dan surat ijin penelitian dari RSUP dr Kariadi nomor DP.02.01/I. II/7124/2020.

Hasil

Penelitian selama 15 bulan mendapatkan 103 anak dengan diagnosis sindrom nefrotik. Terdapat 24 anak menolak menjadi subjek penelitian dan 20 subjek data tidak lengkap. Empat subjek dieksklusi karena memiliki status gizi tidak baik. Penelitian dilanjutkan pada 55 subjek pasien SN yang terdiri atas 25 SN saat serangan, dan 30 SN saat remisi.

Rerata usia subjek penelitian pada SN serangan 91,24 ± 63,26 bulan sedangkan SN remisi 109,63 ± 50,43 bulan. Jenis kelamin laki – laki mendominasi, baik pada SN serangan 64% dan remisi 83,3%. Riwayat alergi pada SN serangan 24 % dan remisi 20%. Proporsi status infeksi aktif pada SN serangan 80 % sedangkan remisi 20%. Proteinuria paling banyak pada SN serangan adalah derajat +3 (44%), disusul +4 (36%), dan +2 (20%). Proteinuria 0 mendominasi SN remisi (86,7%) dan hanya 4 subjek (13,3%) proteinuria +1 pada SN remisi.

Rerata kadar albumin SN serangan 2,23±0,72 mg/dL, lebih rendah dibandingkan SN remisi 4,26±0,58

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek

	Nilai
Usia, bulan (SD)	
SN serangan	91,24 (63,26)
SN remisi	109,63 (50,43)
laki - laki, N (%)	
SN serangan	16 (64)
SN remisi	25 (83,3)
Riwayat Alergi, N	
SN serangan	6 (24)
SN remisi	6 (20)
Infeksi aktif, N (%)	
SN serangan	20 (80)
SN remisi	6 (20)
Proteinuria, N (%)	
SN serangan	
+4	9 (36)
+3	11 (44)
+2	5 (20)
SN remisi	
+1	4 (13,3)
0	26 (86,7)
Albumin, mg/dL (SD)	
SN serangan	2,23 (0,72)
SN remisi	4,26 (0,58)
Kolesterol, mg/dL (SD)	
SN serangan	458,64 (176,27)
SN remisi	204,20 (55,97)
Zinc, ug/dL (SD)	
SN serangan	75,64 (18,19)
SN remisi	120,00 (38,42)
SD: standard deviasi	

mg/dL. Rerata kadar kolesterol lebih tinggi pada SN saat serangan (458,64±176,27 mg/dL), sementara SN remisi 204,20±55,97 mg/dL. Rerata kadar *zinc* SN saat serangan 75,64±18,19 ug/dL sedangkan SN saat remisi 120,00±38,42 ug/dL. Rerata kadar *zinc* anak SN saat serangan dan remisi masih normal (70-150 ug/dL).

Analisis memberkian kesan semakin bertambah derajat proteinuria, semakin berkurang rerata kadar *zinc*. Analisis lebih lanjut secara statistik pada SN serangan terdapat hubungan yang bermakna antara derajat proteinuria dan kadar *zinc* serum (p=0,044).

Kadar albumin serum tidak berkorelasi signifikan dengan kadar *zinc* serum baik SN serangan (p=0,188)

maupun remisi (p=0,193). Kadar kolesterol serum tidak berkorelasi dengan kadar *zinc* serum pada SN saat serangan (p=0,353) dan SN saat remisi (p=0,465).

Pembahasan

Sindrom nefrotik pada anak berisiko *hypozincemia*, terutama saat serangan atau relaps. Albumin yang merupakan *transporter* utama *zinc* menurun pada pasien SN. Gangguan kompleks filtrasi glomerulus pada SN menyebabkan kehilangan substansi penting serum, seperti transpor protein, immunoglobulin, dan *trace element* termasuk *zinc*.^{3,14,18} Peningkatan kolesterol total pada SN mungkin berhubungan dengan *zinc*. Penelitian pada hewan coba ditunjukkan bahwa defisiensi *zinc* menurunkan aktivitas enzim LPL dan LCAT yang berakibat pada peningkatan kebutuhan kolesterol.^{16, 17}

Penelitian ini mendapatkan rerata kadar *zinc* serum normal pada SN saat serangan maupun remisi, yaitu 70- 150 ug/dL. Rerata kadar *zinc* pada SN saat serangan (75,64±18,19 ug/dL) lebih rendah dibandingkan dengan SN saat remisi (120,00±38,42 ug/dL). Penelitian sebelumnya mendapatkan rerata kadar *zinc* pada saat relaps untuk SN relaps sering adalah 58,45±6,29 ug/dL, relaps jarang 61,58±4,47 ug/dL, dan kontrol anak sehat 89,64±18,22 ug/dL. Kadar *zinc* serum anak SN lebih rendah dibandingkan kontrol dan rerata kadar *zinc* serum pada anak SN di bawah normal.¹³

Defisiensi *zinc*, dalam meta analisis, berhubungan dengan kerentanan seseorang terhadap infeksi saluran nafas dan suplementasinya pada suatu studi, mengurangi insiden infeksi saluran nafas pada anak pra sekolah, mencegah diare dan mengurangi durasi serta keparahan diare pada anak.^{4,5} Penelitian pada pasien SN ditunjukkan bahwa suplementasi *zinc* mengurangi risiko infeksi dan menurunkan risiko relaps.⁸ Studi meta analisis menunjukkan bahwa suplementasi *zinc* mengurangi kejadian infeksi yang memicu relaps pada pasien SN.¹⁰ Penelitian ini menunjukkan bahwa infeksi aktif didapatkan pada sebagian besar pasien SN saat serangan (80%) yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan SN saat remisi. Kejadian infeksi merupakan faktor risiko terjadinya relaps pada SN dengan mayoritas (72% - 94,6%) pasien SN saat relaps memiliki infeksi aktif.^{6,7} Kadar *zinc* serum yang rendah meningkatkan risiko infeksi yang memicu relaps dan kondisi relaps menurunkan *zinc*.

Tabel 2. Hubungan proteinuria dengan kadar *zinc* serum anak SN

Proteinuria	N	Median (minimum – maksimum)	Rerata (SD)
SN serangan ^a			
+4	9	66 (47-87)	65,33 (12,84)*
+3	11	79,5 (47-98)	77,60 (15,14)*
+2	5	76,5 (68-127)	87,83 (23,13)*
SN remisi			
+1	4	108 (87-114)	104,25 (11,84)
0	26	109,5 (88-282)	122,42 (40,61)

^a Uji *Kruskal wallis*; * $p=0,044$; SD: standard deviasi

Tabel 3. Korelasi kadar albumin dan kolesterol serum dengan kadar *zinc* serum pada anak SN saat serangan dan remisi

	Kadar <i>zinc</i> serum	
	r	p
Albumin		
Serangan, n=25	0,272	0,188 ^a
Remisi, n=30	0,193	0,307 ^a
Kolesterol		
Serangan, n=25	- 0,194	0,353 ^b
Remisi, n=30	- 0,139	0,465 ^a

^a Uji *Spearman*; ^b Uji *Pearson*; r koefisien korelasi

Penelitian ini menunjukkan hubungan antara derajat proteinuria dengan konsentrasi *zinc* serum pada anak SN saat serangan. Semakin berat derajat proteinuria tampak semakin rendah kadar *zinc* serum. Penelitian lain menyebutkan terdapat korelasi positif peningkatan ekskresi *zinc* urin dengan peningkatan proteinuria pada pasien sindrom nefrotik.³ Kompleks filtrasi glomerulus yang terganggu pada SN menyebabkan lolosnya berbagai komponen penting serum, seperti protein, immunoglobulin, *trace element*, dan termasuk *zinc*. Protein yang difiltrasi berlebihan menyebabkan reabsorpsi tubuler proksimal terganggu dan reabsorpsi asam amino dan *trace element* menurun.³

Kadar albumin serum tidak berkorelasi dengan kadar *zinc* pada anak SN saat serangan maupun remisi pada penelitian ini. Studi menunjukkan kadar albumin serum yang meningkat berkorelasi dengan kadar *zinc* serum yang meningkat. Penelitian lain menunjukkan terdapat kadar albumin yang secara bermakna lebih rendah saat relaps dengan disertai kadar serum *zinc* yang lebih rendah.¹¹⁻¹³ Hasil ini berhubungan dengan fungsi albumin sebagai transporter utama *zinc* dalam sirkulasi.¹⁴

Kadar kolesterol pada penelitian ini tidak berkorelasi dengan kadar *zinc* serum. Penelitian menunjukkan bahwa defisiensi *zinc* meningkatkan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, dan menurunkan kadar HDL.^{16,17} Studi lain pada pasien hemodialisis ditunjukkan bahwa defisiensi *zinc* meningkatkan distribusi lipoprotein - kolesterol pada fraksi non – HDL (VLDL, LDL). Asam lemak total plasma cenderung meningkat pada defisiensi *zinc*.¹⁹ Studi meta analisis mengungkap bahwa kekurangan *zinc* memengaruhi aktivitas enzim *lipoprotein lipase* (LPL) dan *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT). Aktivitas kedua enzim tersebut menurun dan kemudian meningkatkan kebutuhan kolesterol.¹⁷ Hubungan kolesterol dengan kadar *zinc* tidak ditemukan pada penelitian ini. Studi menunjukkan peningkatan kadar kolesterol pada pasien SN berkorelasi dengan penurunan kadar albumin serum, tetapi belum terdapat penelitian mengenai hubungan kadar *zinc* serum dan kolesterol serum secara langsung pada anak SN.^{1,2}

Penelitian menggunakan subjek yang berbeda pada subjek SN saat serangan dan remisi menyebabkan distribusi data subjek pada beberapa variabel yang

diteliti tidak normal. Penelitian ini belum dapat menyingkirkan faktor perancu status infeksi yang mungkin memengaruhi status *zinc* pasien. Faktor diet pada pasien juga tidak dianalisis lebih lanjut yang sangat berpotensi memengaruhi kadar *zinc* subjek. Penelitian ini juga tidak dilakukan terhadap jenis SN, jenis pengobatan SN, regimen pengobatan yang diberikan, dan lama pengobatan. Penelitian ini tidak dilakukan penyesuaian terhadap pasien SN saat serangan rawat jalan dan rawat inap. Pasien SN saat serangan yang rawat jalan dapat memiliki kondisi klinis yang jauh lebih baik dibandingkan pasien rawat inap meskipun keduanya dalam kondisi yang sama.

Kesimpulan

Kadar *zinc* anak SN saat serangan lebih rendah dibandingkan saat remisi, tetapi keduanya masih dalam batas normal. Derajat proteinuria berhubungan secara bermakna dengan kadar *zinc* serum pada anak SN saat serangan, tetapi tidak pada SN saat remisi. Kadar albumin serum tidak berkorelasi dengan kadar *zinc* serum pada anak SN saat serangan maupun remisi. Kadar kolesterol total serum tidak berkorelasi dengan kadar *zinc* pada anak SN saat serangan maupun remisi. Perlu penelitian serupa dengan desain uji klinis acak secara kohort prospektif untuk menilai pasien yang sama saat serangan dan remisi. Perlu penelitian yang membandingkan kadar *zinc* serum antara pasien SN dengan infeksi dan pasien bukan SN dengan infeksi. Perlu penelitian yang membuktikan perbedaan kadar *zinc* serum pada anak SN saat serangan kelompok rawat jalan dan rawat inap.

Ucapan terimakasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada seluruh subjek penelitian atas partisipasinya, laboratorium GAKY FK UNDIP Semarang atas kerjasama pemeriksaan laboratorium, dan RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan izin penelitian.

Daftar pustaka

1. Andolino TP, Adam JR. Nephrotic syndrome. *Peds Rev* 2015;36:117-26.

2. Noone DG, Lijma K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet*. 2018; 392:61-74.
3. Mumtaz A, Anees M, Fatima S, Ahmed R, Ibrahim M. Serum zinc and copper levels in nephrotic syndrome patients. *Pakistan J Med* 2011; 27:1173-6.
4. Prasad AS. *Zinc* is an antioxidant and anti inflammatory agent: its role in human health. *Frontiers in Nutrition*. 2014;1:1-10.
5. Roth DE, Richard SA, Black RE. *Zinc* supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: meta – analysis and meta regression of randomized trial. *Int J Epid* 2010;39:795-808.
6. Sarker M, Islam M, Saad T, dkk. Risk Factor for relapse in childhood nephrotic syndrome – a hospital based retrospective study. *Faridpur Med Coll J* 2012;7:18-22.
7. Balaji J, Kumaravel KS, Punitha P, Rameshbabu B. Risk factors for relapse in childhood steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian J Child Health* 2017;4:322-6.
8. Kumar D, Arya P, Sharma IK, Singh MV. Effect of *zinc* therapy in remission of pediatric nephrotic syndrome. *Int J Cont Ped* 2017;4:2036-40.
9. Sherali AR, Moorani KN, Chisty SH, Khan SJ. *Zinc* supplement in reduction of relapses in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *JCPSP* 2015;24:110-13.
10. Bhatt GC, Jain S, Das RR. *Zinc* supplementation as an adjunct to standard therapy in childhood nephrotic syndrome – a systematic review. *World J Clin Ped*. 2016; 5 :383-90.
11. Muryawan MH, Soemantri Ag, Subagio HW, Sekarwana N. Pengaruh suplementasi ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) terhadap kadar albumin, kolesterol, waktu remisi dan kejadian relaps pada anak sindrom nefrotik. *Medica Hospitalia* 2019;6:7-12.
12. Haque F, Hanif M, Choudhury TR. Role of *zinc* in patient with nephrotic syndrome. *J Ped Nephrol* 2017;5:1-7.
13. Hameed AAM, Abdulraof JI, Almosawy JMH. *Zinc* level in children with relapsing nephrotic syndrome. *Int J Curr Res* 2018;10 :1-9.
14. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, itsumura N. The physiological, biochemical, and molecular roles of *zinc* transporter in *zinc* homeostasis and metabolism. *Physiol Rev* 2015; 95:749-84.
15. Kim M, Chung S, Shin SJ, Chang YS, Koh ES. Relationship between serum *zinc* concentration and proteinuria in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 2017;32: 595.
16. Albuquerque FM, Filgueiras MS, Rocha NP, dkk. Association between serum *zinc* level and hypercholesterolemia and insulin resistance in Brazilian children. *Cad Saude Publica* 2018;34:1-13.
17. Priyanga R, Wathurapatha WS, Ishara MH, Jayawardana R, Galappathy P, Constantine GR. Effects of *zinc* supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)* 2015;12:1-16.
18. Roohani. *Zinc* and its importance for human health: a review. *J Res Med Sci* 2013;18:144-57.
19. Wang LJ, Wang MQ, Hu R, dkk. Effect of *zinc* supplementation on maintenance hemodialysis patients: a systemic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2017;024769:1-11.