



Peningkatan Laju Endap Darah sebagai Skrining Trombosis Pasien Sindrom Nefrotik

Dini Zuriana , Oke Rina Ramayani

Divisi Nefrologi , Departemen Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ Rumah Sakit Adam Malik, Medan, Indonesia

ABSTRAK:

Sindrom Nefrotik (SN) merupakan penyakit ginjal anak yang paling sering ditemukan. Trombosis merupakan komplikasi serius SN; merupakan hasil koagulasi intravaskular darah menuju bentuk trombus yang menyumbat aliran darah. Diagnosis trombosis sulit dan sering terlewatkan karena banyak pasien asimtomatik. Pemeriksaan laju endap darah diharapkan menjadi skrining diagnosis trombosis.

Kata kunci: sindrom nefrotik, trombosis, laju endap darah

ABSTRACT:

Nephrotic syndrome (SN) is the most common kidney disease in children. Thrombosis is a serious complication in patients with SN. Diagnosis of thrombosis is difficult because many patients are asymptomatic. Erythrocyte sedimentation rate examination is expected to be a diagnostic screening for thrombosis. **Dini Zuriana, Oke Rina Ramayani. Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate as Screening Tool for Thrombosis in Nephrotic Syndrome.**

Keywords : nephrotic syndrome, thrombosis, erythrocyte sedimentation rate

PENDAHULUAN

Sindrom Nefrotik (SN) merupakan penyakit ginjal pada anak yang paling sering ditemukan. Insiden SN pada anak di Amerika Serikat dan Inggris adalah 2 sampai 7 kasus baru per 100.000 anak per tahun, dengan prevalensi 12 sampai 16 kasus per 100.000 anak.¹ SN pada anak di negara berkembang insidensinya lebih tinggi. Di Indonesia dilaporkan 6 per 100.000 per tahun pada anak berusia kurang dari 14 tahun. Perbandingan anak laki-laki dan perempuan 2:1.^{1,2}

Trombosis merupakan komplikasi serius SN.³ Trombosis merupakan hasil koagulasi intravaskular darah menuju bentuk trombus yang menyumbat aliran darah; dapat terjadi di arteri maupun vena. Embolisme terjadi jika bagian trombus terpecah dan mengalir di pembuluh darah mengakibatkan terhalangnya aliran ke organ. Kumpulan kejadian ini disebut tromboembolisme. Tromboembolisme vena termasuk *deep venous thrombosis*, *pulmonary embolism*, dan *renal vein thrombosis*.³

Renal vein thrombosis pertama ditemukan

Alamat Korespondensi email: dokterdini2180@gmail.com

sebagai tromboembolisme yang berhubungan dengan SN. Walaupun trombosis lebih sering terjadi pada dewasa, kejadian pada anak-anak sekitar 25%. Faktor pencetus tromboembolisme bervariasi, pada bayi penyebab terbanyak adalah SN kongenital berkisar 10% dan pada anak disebabkan oleh SN sekunder dengan vaskulitis.³ Setelah satu tahun pertama, risiko tromboembolisme berhubungan erat dengan peningkatan umur.³ *Renal vein thrombosis* terjadi pada 37% pasien *membranous glomerulonephritis*.³ Pada penelitian lain 61% tromboembolisme terjadi tiga bulan setelah diagnosis SN.³ Diagnosis trombosis ini masih sulit dan sering terlewat karena banyak pasien asimtomatik.⁴

Mekanisme terjadinya trombosis masih diperdebatkan, mungkin berhubungan dengan faktor homeostasis dan hiperkoagulasi darah.⁵ Hipoalbuminemia pada penderita SN secara tidak langsung mengakibatkan hiperfibrinogenemia; hal ini mengakibatkan hiperagregasi trombosit, peningkatan viskositas darah dan agregasi sel darah merah.⁶ Salah satu faktor yang meningkatkan

laju endap darah adalah hiperfibrinogenemia yang mengakibatkan eritrosit menjadi lebih cepat mengendap.^{3,6} Pemeriksaan laju endap darah diharapkan dapat menjadi skrining diagnosis trombosis.⁶

Patofisiologi trombosis

Patogenesis trombosis belum diketahui pasti, disebabkan oleh banyak faktor.⁶ Penyakit dasar yang mungkin menjadi faktor pencetus trombosis adalah penyakit genetik, lingkungan, obat-obatan, kateterisasi vena, gangguan hemostasis yang berhubungan dengan hilangnya protein, dan yang berhubungan dengan pembentukan sintesis protein.⁷

Terdapat dua jalur pembentukan fibrin yaitu; jalur intrinsik dan ekstrinsik. Pembentukan bekuan fibrin sebagai respons terhadap cedera jaringan dilakukan oleh faktor ekstrinsik. Kedua jalur menyebabkan pengaktifan protrombin menjadi trombin dan penguraian fibrinogen yang dikatalisis oleh trombin, menjadi bekuan fibrin. Kedua jalur bersifat kompleks dan melibatkan beragam protein.⁷⁻⁸ Jalur ekstrinsik



merupakan proses permulaan pembentukan fibrin sedangkan jalur intrinsik berperan melanjutkan proses pembentukan fibrin yang stabil.⁹

Mekanisme antikoagulan dalam sistem pembuluh darah akan membatasi dan melokalisasi pembentukan *hemostasis plug* atau trombus pada tempat terjadinya kerusakan pembuluh darah. Antitrombin merupakan suatu *inhibitor* utama faktor IXa, Xa, dan trombin. Antitrombin III dalam peredaran darah mampu menetralkan trombin.⁹

Trombosis pada pasien SN disebabkan karena defek glomerular menyebabkan albumin berukuran besar (66 KD) keluar melalui urin, menyebabkan perubahan hemostatik. Keluarnya albumin diikuti keluarnya protein lain yang berukuran lebih kecil atau sama besar. Hilangnya protein tersebut mengakibatkan hilangnya faktor koagulasi yang penting yaitu antitrombin dan protein S. Untuk menyeimbangkan kehilangan protein tersebut, hepar memproduksi protein hemostatik, yang meningkatkan kompleks protrombotik.¹⁰

Secara umum pada pasien SN terjadi kehilangan protein termasuk faktor XI, X, XII, protrombin, antitrombin dan antiplasmin. Tetapi protein dengan berat molekul lebih tinggi seperti faktor V, faktor VIII, fibrinogen meningkat karena peningkatan sintesis di hepar.¹⁰ Fibrinogen yang meningkat memberi bahan untuk peningkatan formasi fibrin dan mencetuskan hiperagregasi trombosit, meningkatkan viskositas darah, dan meningkatkan agregasi sel darah merah yang nanti berhubungan dengan peningkatan laju endap darah.^{11,12}

Patogenesis agregasi trombosit berhubungan dengan hipoalbuminemia, hiperkolesterolemia, dan hiperfibrinogenemia. Hipoalbuminemia meningkatkan ketersediaan albumin *binding* asam arakidonat, berakibat meningkatkan formasi tromboxan A₂ yang menstimulasi agregasi trombosit.^{13,14} Menurunnya plasminogen akibat protein yang hilang melalui urin mengakibatkan menurunnya dua faktor regulasi plasmin yaitu *Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-I)* dan *Tissue plasminogen Activator (t-PA)*.¹³

Hipoalbuminemia berpengaruh besar

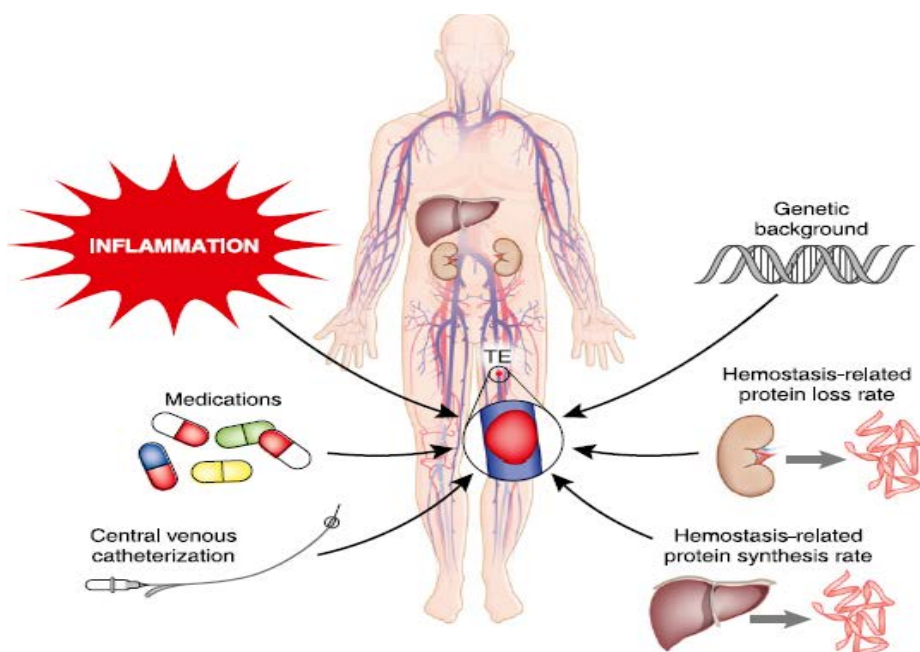
terhadap proses fibrinolisis. Albumin merupakan kofaktor perubahan plasminogen menjadi plasmin dan berinteraksi dengan t-PA, yang nantinya akan mencetuskan fibrinolisis.^{15,16} Sedangkan hiperlipidemia meningkatkan kadar lipoprotein, yang mengakibatkan peningkatan aktifitas plasminogen yang berhubungan dengan hipofibrinolisis.¹⁷

Diagnosis trombosis pada pasien SN
Trombosis vena yang paling sering adalah

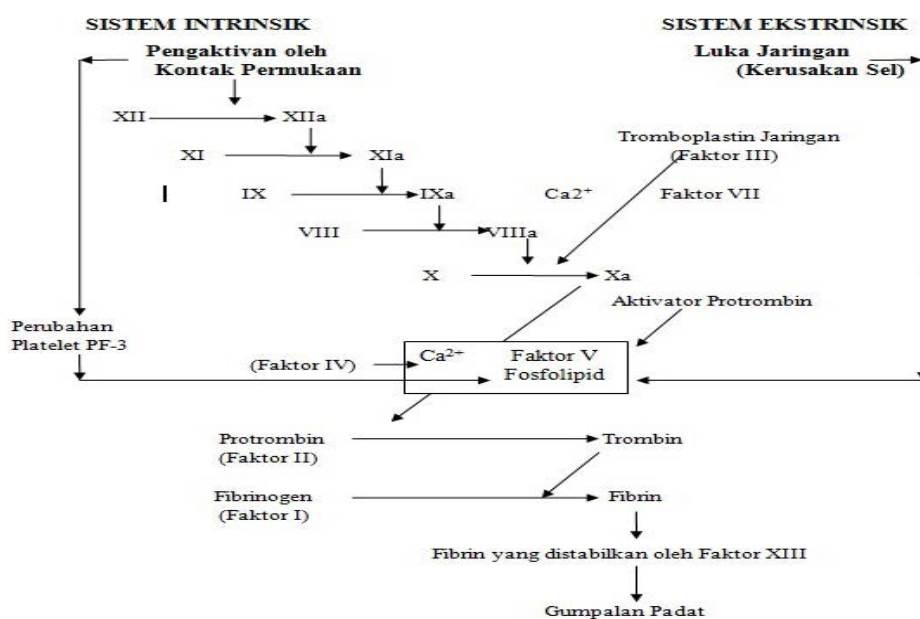
deep vein thrombosis (DVT) tungkai dan *Renal Vein Thrombosis (RVT)*. Risiko DVT dapat dihitung menurut tabel 2¹⁸:

Gejala-gejala klinik RVT adalah pembesaran ginjal akut, hematuria, oliguria, atau anuria dan gagal ginjal. Diagnosis pasti menggunakan *renal venography, intravenous pyelography, CT-Scan, MRI, dan Doppler ultrasonography*.¹⁸

Pemeriksaan darah sebagai pemeriksaan awal adalah trombosit, waktu perdarahan



Gambar 1. Faktor-faktor penyebab tromboembolisme⁷



Gambar 2. Proses homeostasis normal⁹



dan fibrinogen.^{11,18} Fibrinogen plasma yang tinggi meningkatkan viskositas plasma dan mempercepat agregasi eritrosit. Salah satu cara penilaian agregasi eritrosit ialah dengan mengukur laju endap darah.^{18,19}

Peningkatan laju endap darah untuk skrining trombosis

Laju endap darah (LED) adalah kecepatan pengendapan sel-sel eritrosit suatu sampel darah yang diperiksa dalam tabung dinyatakan dalam mm/jam.^{20,21} LED merupakan pemeriksaan sederhana, murah dan cepat; telah digunakan selama 70 tahun. Laju endap darah adalah pemeriksaan tidak spesifik namun masih digunakan untuk menilai indikator aktifnya suatu penyakit. LED meningkat pada kondisi inflamasi akut dan kronik, penyakit ginjal, infeksi, kanker dan penyakit autoimun.²² Nilai normal LED menurut umur adalah: ²³⁻²⁵

- 12-17 mm/jam untuk bayi < 6 bulan
- 15 mm /jam atau kurang untuk laki-laki < 50 tahun
- 20 mm /jam atau kurang untuk laki-laki > 50 tahun
- 20 mm/jam untuk wanita < 50 tahun
- 30 mm/jam atau kurang untuk wanita > 50 tahun

Proses pengendapan darah terjadi dalam 3 tahap yaitu; pembentukan *roulaeux*, tahap pengendapan dan tahap pematatan. Pembentukan *roulaeux* tergantung komposisi

protein plasma.²⁶ Peningkatan kadar fibrinogen dan globulin mempermudah pembentukan *roulaeux* sehingga LED meningkat. Fase-fase LED meliputi:²⁷

1. Fase pertama (fase pembentukan *roulaeux*), pada fase ini terjadi formasi *roulaeux* yaitu eritrosit mulai menyatukan diri. Waktu yang dibutuhkan adalah beberapa menit hingga 30 menit.²⁸ Adanya makromolekul dalam plasma dapat mengurangi sifat saling menolak antara eritrosit, mengakibatkan eritrosit lebih saling melekat, sehingga memudahkan terbentuknya *roulaeux*. *Roulaeux* adalah gumpalan eritrosit yang terjadi bukan karena antibodi atau ikatan kovalen, tetapi karena saling tarik menarik di antara permukaan sel. Jika perbandingan globulin terhadap albumin meningkat atau kadar fibrinogen sangat tinggi, pembentukannya lebih mudah.²⁹
2. Fase kedua adalah fase pengendapan maksimal; agregasi atau pembentukan *roulaeux* menjadikan partikel-partikel eritrosit menjadi lebih besar dengan permukaan lebih kecil sehingga menjadi lebih cepat mengendap. Kecepatan pengendapan pada fase ini adalah konstan.³⁰
3. Fase ketiga (fase pengendapan lambat/pematatan) memerlukan waktu setengah jam hingga satu jam dan dinyatakan dalam mm/jam.³¹⁻³³

Faktor-faktor yang mempengaruhi LED :

1. Faktor eritrosit
Faktor terpenting yang menentukan kecepatan endapan eritrosit adalah ukuran atau massa partikel endapan. Gangguan fibrinogen plasma dan globulin dapat mengubah permukaan eritrosit dan meningkatkan LED.^{33,34}
2. Faktor plasma
Beberapa protein plasma mempunyai muatan positif, mengakibatkan muatan permukaan eritrosit menjadi netral; hal ini menurunkan gaya menolak eritrosit dan mempercepat terjadinya agregasi atau endapan eritrosit. Beberapa protein fase akut memberikan kontribusi terjadinya agregasi.^{33,34}

Pada penderita SN ditemukan hipoalbuminemia yang mencetuskan gangguan hemostasis menyebabkan peningkatan fibrinogen dan gangguan agregasi eritrosit. Peningkatan fibrinogen dapat meningkatkan pembentukan *roulaeux*, sehingga kecepatan pengendapan eritrosit menjadi lebih cepat dan laju endap darah meningkat.³⁵ Meskipun laju endap darah bukan merupakan pemeriksaan yang spesifik namun pemeriksaan laju endap darah dapat menjadi skrining terjadinya trombosis pada pasien SN, memungkinkan terapi dan pemeriksaan lain yang lebih spesifik.^{36,37}

Ringkasan

Sindrom nefrotik merupakan penyakit ginjal yang sering pada anak dengan komplikasi trombosis. Trombosis sendiri dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya gangguan hemostasis darah, dapat berupa peningkatan fibrinogen. Fibrinogen dapat mempercepat terjadinya *roulaeux* sehingga menjadi salah satu faktor peningkatan laju endap darah. Meskipun bukan pemeriksaan yang spesifik, pemeriksaan laju endap darah dapat dijadikan skrining untuk mendiagnosis trombosis sehingga dapat dilakukan pemeriksaan dan terapi lebih lanjut.

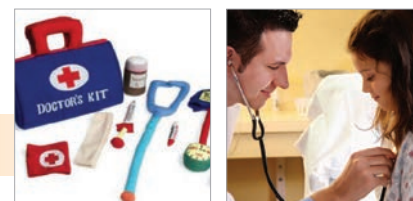
Tabel 1. *Prothrombotic state* pada pasien SN^{3,8,17}

	Anti-trombin	Protrombin
Prokoagulan	Normal atau faktor XI menurun	Meningkatnya fibrinogen faktor V, VIII, trombosit normal/meningkat/menurun
	Menurunnya faktor XII,II,VIII,X	Trombosit meningkat
Antikoagulan	Meningkatnya protein C, protein S menurun	Menurunnya protein Z dan plasminogen
Antifibrinolitik	Menurunnya alpha 1 antitripsin	Meningkatnya lipoprotein
Lain-lain	Trombofilia Hiperlipidemia	Meningkatnya agregasi sel, antipolipid, struktur Clot

Tabel 2: Clinical Pretest Probability (Wells DVT Score)¹⁸

Pengobatan selama 6 bulan terakhir	1
Paralisis, paresis atau imobilisasi pada ekstremitas bawah	1
Imobilisasi setelah operasi besar dalam 4 minggu	1
Daerah sepanjang sistem vena mempunyai kelembutan yang terlokalisasi	1
Bengkak sepanjang kaki	1
Bengkak pada betis lebih dari 3 cm	1
<i>Pitting</i> edema	1
Vena superfisial kolateral	1
Kemungkinan diagnosa lain	1

Ket.: High DVT risk = +3; Moderate DVT risk = 1-2; Low DVT Risk = ≤ 0



DAFTAR PUSTAKA

1. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede O. Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik. Edisi Ke-2. IDAI; 2012.h.1-3
2. Kadri H, Mayetti, Pramana PD. Hubungan antara proteinuria dan hipoalbumemia pada anak dengan Sindrom Nefrotik yang dirawat di RSUP dr. M. Djamil Padang periode 2009-2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2013;2:90-2.
3. Kerlin B, Ayoob R, Smoyer E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrom-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7: 513-20.
4. Zolotas E, Krishnan R. Nephrotic syndrom. *J Paed*. 2016;10:1-15.
5. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrom in children: clinical aspects. in Avner E, Harmon W, Niaudet P, penyunting. *Pediatric Nephrology*. Edisi ke-6. Springer: Verlag Berlin Heiderlberg; 2009. h. 667-71.
6. Kher KK. Nephrotic Syndrom. In: Kher KK, Makker SP, penyunting. *Clinical Pediatric Nephrology*. McGraw Hill-USA. 1992. h. 137-41.
7. Wondersee N, Punzalan R, Rettig MP, Kennedy MD, Pajewski N, Sabina R, Scott P, Hillary C. Erythrocyte adhesion is modified by alterations in cellular tonicity and volume. *Br. J. Haematol*. 2005;131.366-77.
8. Singhal R, Brimble S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrom. *Pathophysiology and clinical management*. *J. Throm Res*. 2006; 118:397-07.
9. Mantik M. Gangguan koagulasi. *Sari Pediatri*. 2004;6: 60-7.
10. Handayani I, Rusli B, Hardjono. Gambaran kadar kolesterol, albumin dan sedimen urin penderita anak sindroma nefrotik. *Maj.Pat.Klin.Indonesia & Lab. Med*. 2007;13:49-52
11. Citak A, Emre S, Sirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:138-42
12. Gulleroglu K, Yazar B, Sakali H, Ozdemir H, Esra B. Clinical importance of mean platelet volume in children with nephrotic syndrom. *Ren Fail*. 2014;36: 663-5.
13. Sah JP, Pandey R, Jaiswal S, Sharma B, Shankar S. Correlation of hypoproteinemia and hypoalbuminemia with hypercholesterolemia in the children with nephrotic syndrom. *RRJoHP*. 2013;3:1-11.
14. Roth KS, Amaker MD, Chan J. Nephrotic syndrom: pathogenesis and management. *Pediatrics*. 2002;23:237-47.
15. Kopac M. Trigger, Duration of therapy and sedimentation rate in children with nephrotic syndrom. *Austin J Nephrol Hypertens*. 2015;2:1-4.
16. Vaziri N. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrom: mechanisms and consequences. Review. 2016. Diakses tanggal 12 Desember 2016. Tersedia di <http://www.kidney-international.org>
17. Beck P, Kurrey P, Dawale P. To study lipid profile and its correlation with serum albumin level in Nephrotic syndrom in children. *Ind App Res*. 2015; 5:1-3.
18. Bluhm D, Felty C, Johnson T, Maddali S, Marshall P, Messmer P. Health Care Guideline Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. 2013. Diakses tanggal 10 Januari 2017. Tersedia di www.icsi.org
19. Chaijan P, Zamnjany M, Rafiei F, Taherahmadi H, Eghbali A, Tayebi S. The relationship between blood biomarkers levels and the prognosis of nephrotic syndrom in the children. *Int J Pediatr*. 2016;4:3489-97.
20. Safaei A. Maleknejad S. Clinical and laboratory findings and therapeutic responses in children with nephrotic syndrom. *Ind J Nephrol*. 2010;20:68-71.
21. Mahr N, Neyer U, Prisl F, Kramer R, Mayer G, Kronenberg F, Lhota K. Proteinuria and hemoglobin levels in patients with Primary Glomerular Disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:424-31.
22. Roy RR, Islam MR, Jesmin T, Matin A. Prognostic value of biochemical and hematological parameters in children with nephrotic syndrom. *J Med Coll*. 2013;5:95-8.
23. Reinhart WH, Nagy C. Albumin affects erythrocyte aggregation and sedimentation. *Eur J Clin Invest*. 1995;25:523-8.
24. Kanfer E, Nicol B. Haemoglobin concentration and erythrocyte sedimentation rate in primary care patients. *J.R Soc Med*. 1997; 90:16-8.
25. Alwadi R, Mathew JI, Rath B. Clinical profile of children with nephrotic syndrom not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection. *J.Paediatr.Child Health*. 2004;40:28-32.
26. Baris HE, Baris S, Aydiner E, Gokce I, Yildiz N, Cicekoku D, Ogulur I, Alpay H, Barlan I. The effect of systemic corticosteroids on innate and adaptive immune system in children with steroid responsive nephrotic syndrom in children with steroid responsive nephrotic syndrom. *Eur J Pediatr*. 2016;6:1-12.
27. Lieberman K, Wolf AP. Adrenocorticotropic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrom in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *J Nephrol*. 2016;5:1-15.
28. Wysokinski W, Waldemar E, Bierska G, Greene E, Grill D, Wiste H, Mcbane RD. Clinical Characteristics and Long-Term follow up of patients with Renal Vein Thrombosis. *Am J. Kidney Dis*. 2008;2:224-32.
29. Eustace S, Campbell E, Fennel J, Donohoe J. Erythrocyte Sedimentation In Nephrotic Syndrom. *Ind J Med Res*. 1988;12:1-3.
30. Jou IM, Lewis SM, Briggs C, Lee H, Salle D, McFadden S. ICSH review of the measurement of the erythrocyte sedimentation rate. *Int. Jnl. Lab. Hem*. 2011;33:125-32.
31. Hossain M, Mannan KA, Deb Prasad K, Fakir HJ, Hossain MH, Ahmed M, Alam M, Kar Kumar T. Erythrocyte sedimentation rate in children with idiopathic nephrotic syndrom and its correlation with serum albumin. *Kidney Urol Res*. 2016;2:1-6.
32. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate. *Postgraduate Medicine*. 1998;103:257-74.
33. Alsomanili MI, Yousuf H, Hejaili F, Almotairi W, Alsyaari AA. Erythrocyte sedimentation rate in stable patients on chronic hemodialysis. *J Kidney Dis Transpl*. 2015;26:1149-53.
34. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Presc*. 2015;38:93-4.
35. Bathon J, Graves J, Jens P, Hamrick R, Mayes M. The Erythrocyte sedimentation rate in end-stage renal failure. *Am.J. Kidney Dis*. 1987; 10:34-40.
36. Emelike O, Akpan J, Obigwe B, Jeremiah Z. Comparative study of erythrocyte sedimentation rate (ESR) using trisodium citrate, normal saline, and whole blood in ethylene di amine tetra acetic acid (EDTA). *J. Appl.Sci.Environ.Manage*. 2010;14:23-7.
37. Bochen K, Krasowaska A, Milaniuk S, Kulczyrska M, Prystupa A, Dzida G. Erythrocyte sedimentation rate-an old marker with new applications. *JPCCR*. 2011;5:50-55.