

---

# Ketebalan Tunika Intima-Media Arteri Karotis dan Fungsi Ventrikel serta Profil Lipid pada Anak dengan Sindrom Nefrotik Relaps Frekuen dan Dependen Steroid

Sri Lilijanti Widjaja,\* Najib Advani,\*\* Taralan Tambunan\*\*

\* Divisi Kardiologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr.Moewardi Surakarta

\*\* Divisi Kardiologi dan Divisi Nefrologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Ciptomangukusumo Jakarta

**Latar belakang.** Sindrom nefrotik adalah penyakit ginjal kronik yang dapat mengakibatkan hiperkolesterolemia dan trombositosis. Keduanya merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis. Belum jelas apakah sudah terjadi penebalan pada tunika intima-media arteri karotis dan perubahan fungsi ventrikel. **Tujuan.** Untuk menilai ketebalan tunika intima-media dinding arteri karotis dan fungsi ventrikel serta hubungan antara gambaran profil lemak (kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, kolesterol VLDL, Lipoprotein (a)), jumlah trombosit, tekanan darah, dan lama sakit dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada anak sindrom nefrotik relaps frekuen dan dependen steroid.

**Metode.** Dilakukan penelitian observasional *cross sectional*. Pemeriksaan ketebalan tunika intima-media dinding arteri karotis dan fungsi ventrikel dilakukan dengan ultrasonografi Sonos 4500, profil lemak, kadar Hb, jumlah trombosit, dan tekanan darah. Data diolah dengan SPSS versi 13. Dilakukan uji T, analisis regresi linier dan analisis multivariat dengan regresi multipel.

**Hasil.** Subjek 52 anak (26 kasus dan 26 kontrol) ikut serta dalam penelitian. Rerata ketebalan tunika intima-media arteri karotis 0,54 (0,09) vs 0,37 (0,04);  $p < 0,0001$ . Rerata E/A 1,43 (SB 0,5) vs 1,75 (SB 0,3);  $p < 0,012$ . Rerata IMP RV 0,39 (SB 0,06) vs 0,34 (SB 0,03);  $p < 0,001$ . IMP LV 0,47(SB 0,07) vs 0,36 (SB 0,05);  $p < 0,001$ . Analisis regresi linier multivariat menunjukkan hanya kadar Lp(a) yang mempunyai hubungan cukup kuat dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis ( $r = 0,724$  dan  $p = 0,037$ ) dengan koefisien determinasi ( $R^2 = 0,716$ ).

**Kesimpulan.** Terdapat penebalan tunika intima-media dinding arteri karotis dan terjadi disfungsi ventrikel. Lipoprotein-a merupakan faktor determinan dan mempunyai korelasi cukup kuat dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada anak sindrom nefrotik relaps frekuen dan dependen steroid. (*Sari Pediatri* 2007; 9(4):285-92).

**Kata kunci:** sindrom nefrotik, arteri karotis, fungsi ventrikel, profil lipid

---

## Alamat korespondensi

Dr. Sri Lilijanti Widjaja, Sp.A. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr Moewardi Surakarta Jl. Kol. Sutarto 132 Surakarta

Sindrom nefrotik adalah penyakit ginjal kronik yang terjadi akibat kebocoran protein pada sawar glomerulus sehingga terjadi hipoalbuminemia.<sup>1,2</sup> Keadaan itu dapat mengakibatkan hiperkolesterolemia dan trombositosis yang merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis di kemudian hari.<sup>3-7</sup> Aterosklerosis ditandai dengan adanya penebalan pada tunika intima-media arteri karotis yang mengakibatkan iskemik pada otot jantung, sehingga dapat memicu gagal jantung berupa disfungsi diastolik maupun sistolik ventrikel.<sup>8,9</sup>

Penelitian bertujuan untuk membandingkan ketebalan tunika intima-media arteri karotis serta fungsi ventrikel pada anak sindrom nefrotik relaps frekuen (SNRF) dan *dependen steroid* (SNDS) dengan kontrol. Selain itu, untuk mencari hubungan antara profil lemak (kolesterol total, HDL, LDL, VLDL, Lipoprotein(a)), jumlah trombosit, tekanan darah dan lama sakit dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada penderita SNRF dan SNDS.

## Metode

Desain penelitian adalah observasional *cross sectional*, dilaksanakan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM selama bulan September 2006 – Desember 2006. Subjek penelitian dibagi menjadi dua yaitu kelompok kontrol (anak sehat) dan kelompok kasus (SNRF dan SNDS). Kriteria inklusi, semua anak SNRF dan SNDS yang diambil mulai dari subjek yang terlama menderita SN serta mendapat izin dari orangtua dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi apabila menderita diabetes melitus, penyakit metabolik, dan menggunakan obat-obat yang mempengaruhi kadar lipid dan lipoprotein selain kortikosteroid.

Pemeriksaan ketebalan tunika intima-media arteri karotis kiri dan kanan, masa dan fungsi ventrikel dilakukan dengan echokardiografi Sonos 4500, transduser berfrekuensi 12 MHz di Divisi Kardiologi Anak. Diperiksa juga profil lemak, kadar Hb, jumlah trombosit, tekanan darah, dan lama sakit. Semua data tersebut diolah dengan SPSS versi 13. Dilakukan uji T, analisis regresi linier dan analisis multivariat dengan regresi multipel.

## Hasil

Subjek penelitian sebanyak 52 anak (26 kasus dan 26 kontrol). Rerata usia kelompok kasus 8,96 (SB 3,3) tahun, dengan rincian 2 anak di bawah 5 tahun, usia 5-10 tahun 17 anak dan lebih dari 11 tahun 7 anak. Rerata berat badan, tinggi badan dan luas permukaan tubuh kelompok kasus 27,07 (SB 9,5) kg, 124,13 (SB 14,6) cm, dan 0,95 (SB 0,2). (Tabel 1)

Hasil pemeriksaan echokardiografi, mendapatkan rerata ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada kelompok kasus 0,54 (SB 0,09), sedangkan kelompok kontrol 0,37 (SB0,039);  $p < 0,0001$ . Tidak ada perbedaan bermakna pada puncak E, namun ada perbedaan bermakna puncak A ( $p < 0,0001$ ) dan rerata perbandingan E/A 1,43 (SB 0,6); ( $p = 0,012$ ). Pada kelompok SN dijumpai gangguan fungsi diastolik pola relaksasi pada 15 anak, gangguan pola pseudonormal pada 2 anak dan gangguan pola restriktif 1 anak, dan 8 anak tidak dijumpai gangguan diastolik. Pola kelainan relaksasi banyak diteliti pada kasus penyakit jantung koroner awal, disebabkan karena hipoksia pada otot jantung yang mengakibatkan kekenyalan otot jantung dan pengisian jantung terganggu. (Tabel 2)

Tidak dijumpai perbedaan bermakna pada variabel *fraction of shortening* (FS) dan *ejection fraction* (EF). Rerata *index myocard performance* (IMP) digunakan untuk mengukur fungsi diastolik dan sistolik. IMP RV pada kelompok kasus 0,39 (SB 0,06), pada kelompok kontrol 0,34 (0,03;  $p < 0,001$ ). IMP LV pada kelompok subjek 0,47 (SB 0,07) dan kontrol 0,36 (SB 0,05);  $p < 0,001$ . Proses remodeling otot jantung pada kasus SN sudah terjadi walaupun secara klinis masih belum ada gangguan yang nyata.

Klasifikasi hipertensi darah sistolik secara klinis pada penelitian ini berdasarkan *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood*

Tabel 1 Karakteristik kelompok SN dan kontrol

Karakteristik	SN (n = 26)	Kontrol (n = 26)
Usia (tahun), rerata (SB)	8,96 (3,3)	9,12 (3,2)
Berat badan (kg), rerata (SB)	27,08 (9,5)	28 (9,7)
Tinggi badan (cm), rerata (SB)	124,13 (14,6)	127,73 (15,1)
Luas permukaan tubuh (m <sup>2</sup> ), rerata (SB)	0,95 (0,2)	0,99 (0,2)

Tabel 2. Gambaran ekokardiografi vaskular dan doppler pada SN dan kelompok kontrol.

Ekokardiografi	SN	Kontrol	P
Ketebalan tunika intima-media (mm), rerata (SB)	0,54(0,09)	0,37(0,04)	0,0001
Fungsi diastolik ventrikel kiri (rerata (SB))			
E, (m/detik) 88,57(15,3)	87,92(11,6)	0,866	
A, (m/detik) 67,29(19)	50,83(7,9)	0,0001	
Perbandingan E/A	1,43(0,6)	1,75(0,3)	0,012
Fungsi sistolik ventrikel kiri (rerata (SB))			
FS, (%) 37,96(8,4)	37,02(5,1)	0,628	
EF, (%) 69,37(9,6)	67,61(6,6)	0,444	
LV mass, (g) 89,16(24,9)	72,59(19,6)	0,010	
LV mass Index, (g/mm <sup>2</sup> )	95,07(18,7)	73,83(9,7)	0,001
Fungsi ventrikel secara global (fungsi diastolik dan sistolik) (rerata (SB))			
IMP RV0, 39(0,06)	0,34(0,03)	0,001	
IMP LV0, 47(0,07)	0,36(0,05)	0,001	
PAP 25,49(9,2)	4,12(5,9)	0,001	

pressure in children and adolescents. Rerata tekanan darah sistolik dan diastolik pada kelompok kasus lebih tinggi dari kelompok kontrol dengan tingkat kemaknaan sebesar  $p < 0,011$ . (Tabel 3)

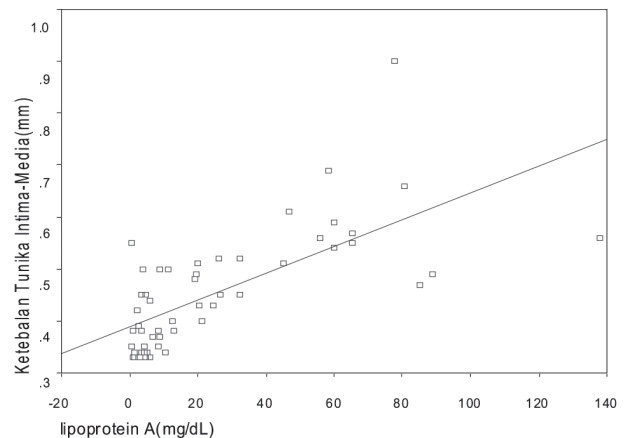
Data laboratorium SNRF dan SNDS, profil lemak (kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, kolesterol VLDL, Lp(a)), jumlah trombosit dan kadar hemoglobin. (Tabel 4)

Nilai profil lemak pada kelompok SN lebih tinggi dibanding pada kelompok kontrol kecuali kolesterol HDL. Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok SN dan kontrol terhadap kolesterol total, kolesterol LDL dan Lp(a) ( $p < 0,0001$ ). Dengan analisis korelasi bivariat antara ketebalan tunika intima-media arteri karotis dengan masing-masing profil lemak sebagian besar menunjukkan perbedaan antara kelompok SN dan kontrol, namun hanya Lp(a) yang mempunyai hubungan cukup kuat ( $r = 0,70$   $p < 0,0001$ ), dan mendapatkan suatu persamaan sebagai berikut  $Y = 0,213 + 0,002 * Lp(a)$  (Gambar 1).

Melalui analisis regresi linier multipel didapatkan tekanan darah sistolik mempunyai hubungan yang lemah dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis (koefisien regresi  $\beta = 0,455$ ), sedangkan Lp(a) mempunyai hubungan yang cukup kuat (koefisien regresi  $\beta = 0,724$ ), signifikansi ( $p < 0,05$ ) dengan koefisien determinasi ( $R^2 = 0,716$ ). Hal ini berarti Lp(a) dapat menerangkan 72% dari penebalan tunika intima-media arteri karotis sisanya 28% dapat diterangkan oleh variabel-variabel lain.

Tabel 3. Tekanan darah pada SN dan kontrol

Tekanan darah	SN		Kontrol		P
	N	%	N	%	
Sistolik					
Normal	14	26,9	23	44,2	0,027
Prehipertensi	6	11,5	3	5,8	
Hipertensi tahap I	3	5,8	0	0	
Hipertensi tahap II	3	5,8	0	0	
Diastolik					
Normal	11	21,22	24	46,2	<0,0001
Prehipertensi	2	3,8	2	3,8	
Hipertensi tahap I	7	13,5	0	0	
Hipertensi tahap II	6	11,5	0	0	



Gambar 1. Hubungan ketebalan tunika intima-media arteri karotis dengan kadar Lp(a)

Tabel 4. Kadar profil lemak, kadar Hb, dan jumlah trombosit pada kelompok SN dan kontrol

Parameter (rerata (SB))	SN (n = 26)	Kontrol (n = 26)	p
Kolesterol total, (mg/dL)	256,31(123,2)	141,88(26,1)	<0,0001
Kolesterol HDL, (mg/dL)	48,69(16,1)	49,15(24,8)	0,937
Kolesterol LDL, (mg/dL)	167,23(78,5)	85,3(25,2)	<0,0001
Kolesterol VLDL, (mg/dL)	43,33(23,7)	21,46(10,4)	0,220
Trigliserida, (mg/dL)	217,27(194,6)	112,73(51,9)	0,013
Lipoprotein A, (mg/dL/gr)	44,17(33,2)	6,72(6,6)	<0,0001
Hb, (g/dL)	12,68(1,8)	12,30(1,1)	0,363
Trombosit, (10 <sup>3</sup> /mL)	421,92(121,1)	330,07(68,4)	0,002
Tekanan darah sistolik, (mmHg)	109,81(13,6)	101,15(9,3)	0,011
Tekanan darah diastolik, (mmHg)	75,38(16,6)	65,58(6,1)	0,011

Kelompok kasus 17 anak mengalami SN selama <5 tahun. Tidak didapatkan hubungan antara lama sakit dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis ( $p=0,183$ ). Hal ini kemungkinan dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti ketaatan pasien berobat, sering terjadinya kekambuhan, pengaruh obat anti hipertensi dan kortikosteroid, dan tingkat daya tahan tubuh pada masing-masing anak.

## Diskusi

### Ketebalan tunika intima-media arteri karotis dan fungsi ventrikel

Pada penelitian ini, ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada kelompok SN menunjukkan perbedaan yang nyata dengan kelompok kontrol ( $p<0,0001$ ). Rerata ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada kelompok SN adalah 0,54 (SB 0,09) sedangkan kelompok kontrol 0,37 (SB 0,04).

Peneliti tidak dapat membuat *cut of point* tebal tunika intima-media arteri karotis oleh karena jumlah kasus sedikit. Perlunya suatu penelitian lanjut dengan jumlah kasus yang lebih besar untuk mencari berapa tebal tunika intima-media arteri karotis pada anak yang dikatakan sudah menebal.

Ketebalan tunika intima-media dipengaruhi oleh tebal plak aterosklerosis. Proses aterosklerosis dapat diprediksi melalui pemeriksaan kadar *selective vascular cellular adhesion molecule 1* (sVCAM-1) dalam plasma. *Selective vascular cellular adhesion molecule 1*

memfasilitasi penempelan leukosit ke sel endotel dan perpindahan leukosit ke dalam tunika intima, kemudian menimbulkan penumpukan leukosit pada dinding pembuluh darah. Penelitian oleh Sekarwana<sup>10</sup> membandingkan kadar sVCAM-1 pada anak yang menderita sindrom nefrotik kambuh sering, kambuh jarang, dan kelompok kontrol. didapatkan perbedaan bermakna rerata kadar sVCAM-1 pada ketiga kelompok tersebut, yaitu kelompok sindrom nefrotik kambuh sering 871,0 ng/mL (461-1777 ng/mL), kambuh jarang 1038,3 ng/mL (479-1574 ng/mL), dan kontrol 691,1 ng/mL (436-942 ng/mL).

Pola gambaran fungsi diastolik pasien SN hampir sama dengan yang ditemukan oleh Kaunang<sup>11</sup> pada gagal ginjal kronik (GGK) anak, di jumpai perbedaan bermakna pada puncak gelombang A dan ratio gelombang E/A dengan  $p<0,05$ . Rerata puncak gelombang A kelompok SN yang di temukan 67,29 (SB 19), sedangkan rerata puncak gelombang A pada penelitian GGK adalah 70,00 (SB 2). Di samping itu, ratio gelombang E/A pada kelompok SN sebesar 1,43 (SB 0,5); sedangkan pada penelitian Kaunang 1,3 (SB 0,4). Ditemukan pada beberapa variasi pola gangguan diastolik.

Penyakit jantung koroner dapat mengalami gangguan fungsi diastolik selama episode iskemik awal, yaitu berupa gangguan relaksasi E/A kurang dari 1. Hal ini dapat disebabkan karena sejumlah miokard yang mengalami hipoksia akan mengalami peningkatan kekakuan atau penurunan kekenyalan sehingga mengakibatkan gangguan kekenyalan di ruang ventrikel secara keseluruhan. Pada beberapa

laporan kasus dijumpai kematian pada anak SN karena infark miokard akut.<sup>12-14</sup>

Fraksi ejeksi (fungsi sistolik) lebih tinggi pada kelompok SN (69,7%, SB 9,57%) dibandingkan dengan kontrol (67,61%, SB 6,58%), dan massa ventrikel kiri pada kelompok SN yang lebih besar dari kelompok kontrol. Nilai EF berbanding lurus dengan massa ventrikel kiri. Perbedaan bermakna massa ventrikel kiri antara kelompok SN dengan kontrol mungkin disebabkan adanya beberapa kasus pada kelompok SN yang mengalami hipertensi. Hubungan antara tekanan darah dengan massa ventrikel kiri pernah dikemukakan dalam penelitian Trihono Pdkk,<sup>15</sup> yang mendapatkan tekanan darah diastolik lebih berkaitan dengan massa ventrikel kiri daripada tekanan darah sistolik. Anak yang mempunyai tekanan darah diastolik lebih dari 25% ambang batas mempunyai risiko 3 kali lebih tinggi mengalami peningkatan massa ventrikel kiri.

Fungsi diastolik dan sistolik dinilai dengan melakukan pengukuran IMP baik pada ventrikel kanan (IMP RV) maupun ventrikel kiri (IMP LV), didapatkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok ( $p < 0,001$ ). Rerata IMP RV pada kelompok SN sebesar 0,39 (SB 0,06) dan IMP LV 0,47 (SB 0,07). Terjadinya sedikit peningkatan IMP RV dan IMP LV kemungkinan proses remodeling dari otot jantung pasien SN sudah dimulai walaupun secara klinis masih belum ada gangguan. Pengukuran ini telah digunakan pula pada anak obesitas, yang mendapatkan peningkatan IMP LV di atas nilai normal dengan fungsi sistolik EF dan FS yang masih normal. Beberapa penelitian juga memperlihatkan hasil yang bermakna dan digunakan untuk keperluan klinik pada anak seperti kardiomiopati dilatasi, hipertensi pulmonal primer dan penyakit jantung bawaan.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini dilakukan juga pengukuran *Pulmonary arterial pressur* (PAP), penelitian sebelumnya mendapatkan PAP antara 21- 40 mmHg pada 40 anak SN.<sup>17</sup> Perlu dipikirkan adanya hipertensi pulmonal ringan, oleh karena nilai rerata PAP yang sedikit di atas normal yaitu 25,49 (SB 9,2) pada kelompok SN dibandingkan 14,12 (SB 5,9) pada kelompok kontrol ( $p=0,001$ ). Hal ini disebabkan karena beberapa pasien yang masih mengalami edema yang cukup luas pada saat pengambilan sampel, sehingga kemungkinan besar masih terjadi edema interstitial jaringan paru yang dialami pada fase akut penyakit.

### **Pola profil lemak, jumlah trombosit dan tekanan darah**

Mekanisme terjadinya hiperlipidemia pada SN sangat kompleks. Fungsi hati dalam mengolah lemak-lipoprotein pada SN meningkat dibandingkan individu normal. Pada SNRF dan SNDS sering kali dijumpai kadar lemak yang tinggi sehingga menjadi salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.<sup>1,18-23</sup>

Penelitian ini menunjukkan kadar profil lemak kecuali HDL pada kelompok SN lebih tinggi daripada kontrol. Peningkatan kadar profil lemak yang secara statistik dinilai bermakna adalah kolesterol total, kolesterol LDL dan Lp(a) ( $p < 0,0001$ ). Hasil penelitian ini sesuai dengan Zilleruelo dkk<sup>24</sup> yang menemukan adanya kenaikan bermakna kadar kolesterol LDL pada kasus sindrom nefrotik kelainan minimal yang mengalami relaps dan remisi. Sementara itu, penelitian lain menemukan adanya kenaikan bermakna kadar kolesterol total, trigliserida dan Lp(a) pada SN kontrol.<sup>3-7</sup>

Enam dari 12 kasus yang mengalami remisi masih mengalami peningkatan kadar Lp(a), dan terdapat satu kasus SNRF remisi yang mempunyai kadar Lp(a) sangat tinggi. Hal ini menunjukkan arti bahwa pada kasus SN yang mengalami remisi, profil lemak harus tetap dipantau. Rentang kadar Lp(a) pada kelompok SN yaitu 0,80 – 137,80 mg/dL.

Kadar Lp(a) berkorelasi secara positif dengan kadar kolesterol total serum, trigliserida dan protein urin, tetapi berkorelasi negatif dengan kadar albumin serum.<sup>3</sup> Peningkatan kadar profil lemak selain kolesterol HDL akan memicu proses aterosklerosis sehingga risiko menderita penyakit kardiovaskular dapat meningkat. Kadar kolesterol HDL rendah pada kelompok SN dibanding kontrol. Kondisi itu akan mempercepat proses aterosklerosis, dan tidak ada faktor protektif terhadap dinding pembuluh darah sehingga proses aterosklerosis berjalan lebih progresif jika tidak dilakukan pencegahan sedini mungkin.

Selain hiperlipidemia, proses lain yang juga berperan dalam patofisiologi aterosklerosis adalah trombogenesis. Kelainan jalur koagulasi dan fibrinolitik, dalam hal ini trombosit, berhubungan dengan proses trombogenesis. Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna jumlah trombosit pada kelompok SN dibanding kontrol ( $p=0,002$ ). Pada beberapa kasus SN, kelainan koagulasi seperti trombositosis dapat terjadi dan dapat menjadi penyebab terjadinya tromboemboli.



Namun, tidak dijumpai hubungan yang berarti antara jumlah trombosit dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis dan fungsi ventrikel kanan maupun kiri.

Kadar hemoglobin (Hb) pada kelompok SN lebih tinggi daripada kelompok kontrol, namun secara statistik tidak bermakna, rentang kadar hemoglobin kelompok SN 6,3 – 15 g/dL. Hasil yang didapatkan berbeda dengan teori. Pasien SN dapat mengalami anemia (jenis mikrositik hipokrom) karena protein banyak yang hilang bersama dengan urin sehingga jumlah protein pengikat transferin menurun. Selain itu, anemia pada SN diakibatkan oleh peningkatan volume vaskular (hemodilusi),<sup>19</sup> tetapi pada beberapa kasus SN dengan kelainan minimal seringkali ditemukan hemokonsentrasi akibat hipovolemia (teori *underfill*).

Pada penelitian ini tekanan darah sistolik dan diastolik kelompok SN lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). Hipertensi seringkali dihubungkan dengan kejadian pada dewasa, namun anak dan bayi juga dapat mengalami hipertensi. Sekitar 4,5% anak-anak mengalami hipertensi, dan angka kejadiannya meningkat. Penyebab hipertensi pada anak banyak ditemukan pada kasus penyakit ginjal. Di poliklinik Nefrologi Anak RSCM, peneliti menemukan 6 (23%) dari pasien SN (SNRF dan SNDS) mengalami hipertensi (hipertensi tahap 1 dan hipertensi tahap 2). Di RS Dr. Sarjito Yogyakarta, dijumpai sekitar 21% hipertensi pada penderita SN anak.<sup>25</sup>

Hipertensi juga dapat memberi kontribusi pada berkembangnya penyakit arteri koroner di usia dini yang berhubungan dengan kerusakan vaskular, stres oksidatif dan inflamasi.

### **Hubungan antara ketebalan tunika intima-media arteri karotis dengan profil lemak, jumlah trombosit dan tekanan darah**

Analisis korelasi bivariat antara ketebalan tunika intima-media arteri karotis dengan masing-masing profil lemak dan variabel lain sebagian besar menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok SN dan kontrol, namun hanya Lp(a) yang mempunyai hubungan yang cukup kuat ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,0001$ ), dan mendapatkan suatu persamaan  $Y = 0,213 + 0,002 * Lp(a)$

Lipoprotein(a) mempunyai peranan penting dalam proses terjadinya aterosklerosis, semakin tinggi kadar

Lp(a), semakin tebal dinding arteri karotis tunika intima-media.

### **Faktor-faktor penentu ketebalan tunika intima-media arteri karotis**

Pada analisis multivariat didapatkan tekanan darah sistolik dan Lp(a) merupakan variabel independen yang bermakna berpengaruh terhadap terjadinya penebalan dari tunika intima-media arteri karotis. Tekanan darah sistolik mempunyai hubungan yang lemah dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis ( $r = 0,455$ ;  $p = 0,020$ ) sedangkan Lp(a) mempunyai hubungan yang cukup kuat ( $r = 0,724$ ;  $p = 0,037$ ) dengan koefisien determinasi ( $R^2 = 0,716$ ). Hal ini berarti Lp(a) dapat menerangkan 72% terjadi penebalan tunika intima-media arteri karotis, sisanya dapat diterangkan oleh variabel-variabel lain. Peningkatan Lp(a) pada SN secara pasti belum banyak diketahui, diduga peningkatan sintesis Lp(a) oleh karena penurunan katabolisme dari Lp(a). Lipoprotein(a) diketahui sangat erat hubungannya dengan proses aterosklerosis dan pembentukan trombus dalam pembuluh darah. Kadar Lp(a) lebih besar 30 mg/dL dianggap sebagai nilai batas kadar Lp(a) yang mempunyai risiko tinggi untuk terjadi penyakit jantung koroner.<sup>26</sup>

Sekarwana<sup>10</sup> mendapatkan kadar Lp(a) pada SN kambuh sering dan kambuh jarang mempunyai kadar Lp(a) lebih dari 30 mg/dL, walaupun tidak ada hubungan secara bermakna kadar Lp(a) dengan kadar sVCAM-1.

Baldassarre dkk<sup>26</sup> mendapatkan faktor yang berperan terhadap rerata ketebalan tunika intima-media arteri karotis adalah tekanan darah sistolik ( $p < 0,0001$ ), kolesterol LDL ( $p < 0,01$ ), trigliserida ( $p < 0,05$ ), dan kolesterol HDL ( $p < 0,0001$ ). Penelitian tersebut tidak dilakukan pada kasus SN, melainkan pasien yang datang sukarela ke tempat penelitian berlangsung.

Pada penelitian ini tekanan darah sistolik mempunyai hubungan yang lemah terhadap faktor terjadinya ketebalan tunika intima-media, sedangkan beberapa tulisan jelas menunjukkan adanya hubungan yang kuat. Hal ini kemungkinan karena beberapa kasus SN sudah mendapat captopril.

Sun dkk<sup>8</sup> mengidentifikasi terdapat hubungan antara tekanan darah sistolik dan LDL dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada 576

subjek yang tidak mempunyai gejala penyakit kardiovaskular. Penelitian tersebut memaparkan LDL dan tekanan darah sistolik merupakan dua variabel yang berkaitan erat dengan aterogenesis (*"response-to-injury" model*). Tekanan darah tinggi (sistolik) mempercepat difusi LDL ke dalam ruang subendotelial atau memperpanjang masa retensi LDL di dalam tunika intima sehingga risiko terbentuknya plak aterosklerosis semakin tinggi dan tunika intima-media semakin tebal.

### Hubungan antara lama sakit dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis

Pengaruh lama sakit pasien SNRF dan SNDS di bawah 5 tahun dan di atas 5 tahun tidak bermakna. Hal ini mungkin dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti ketaatan pasien dalam berobat, angka kekambuhan yang tinggi, pemakaian obat anti inflamasi, dan daya tahan tubuh masing-masing pasien.

### Kesimpulan

Pada kelompok kasus ditemukan penebalan tunika intima-media dinding arteri karotis, gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri, peningkatan IMP RV dan IMP LV, serta peningkatan kadar kolesterol total, LDL, VLDL, trigliserida, Lp(a), kadar Lp(a) mempunyai korelasi yang cukup kuat dan menjadi faktor determinan terhadap proses penebalan arteri karotis tunika intima-media. Statistik tidak menunjukkan adanya pengaruh lama sakit seorang anak sindrom nefrotik relaps frekuen dan sindrom nefrotik dependen steroid terhadap ketebalan tunika intima-media arteri karotisnya.

### Daftar Pustaka

1. Wirya IGNW. Sindrom nefrotik. Dalam Buku Ajar Nefrologi, ed 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004. h. 381-426.
2. Wila Wirya IGN. Penatalaksanaan sindrom nefrotik primer pada anak. Dalam: Rauf S, Albar H, Adoe TH, Hasanuddin A, penyunting. Naskah Lengkap Simposium Nasional Nefrologi Anak VII dan Pertemuan Ilmiah Berkala Ilmu Kesehatan Anak VIII FK UNHAS. Ujungpandang: Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang Sulawesi Selatan; 1998. h. 21-46.
3. Nakahara C, Kobayashi K, Hamaguchi H, Kanemoto K, Kashiwagi R, Matsui A. Plasma lipoprotein (a) level in children with minimal lesion nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:657-61.
4. Monique G, De Sain-Van der Velden. Evidence for increased synthesis of lipoprotein (a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1474-81.
5. Faucher C, Douchet C, Baumelou A. Elevated lipoprotein (a) levels in primary neprotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:803-13.
6. Douchet C, Mooser V, Gonbert S. Lipoprotein (a) in the nephrotic syndrome: molecular analysis of lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) fragments in plasma and urine. *J Am Soc Nephrol* 2000 ;11:507-13.
7. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relaps in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000; 105:492-5.
8. Sun P, Dwyer MK, Merz BN. Blood pressure, LDL cholesterol, and intima-media thickness: a test of the "response to injury" hypothesis of atherosclerosis. *Art Tromb Vasc Biol* 200; 20:2005-10.
9. Rosfors S, Hallerstam S, Urstad KJ. Relation between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke*. 1998; 29:1378-82.
10. Sekarwana N. Perbedaan profil lemak berdasarkan jenis sindrom nefrotik pada anak serta hubungan profil lemak, Lp(a) dengan kadar sVCAM-1 sebagai petanda aterosklerosis. Disertasi. Bandung: Universitas Padjadjaran, 2005.
11. Kaunang D E. Massa dan fungsi ventrikel kiri pada anak dengan gagal ginjal kronik. Tesis. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI; 2005.
12. Hopp L, Gilboa N, Kurland G, Weichler N, Orchard T. Acute myocardial infarction in a young boy with nephrotic syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:290-4.
13. Silva JM, Oliveira EA, Marino VSP. Premature acute myocardial infarction in a child with neprotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:169-72.
14. Kallen RJ, Brynes RK, Aronson AJ. Premature coronary atherosclerosis in a 5-year-old with corticosteroid-refractory nephrotic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1977; 131:123-6.
15. Trihono PP, Jones CL. Correlation between blood pressure and left ventricular mass in children. *Indones J Pediatr Cardiol* 2004; 1:1-7.
16. Levent E, Göksen D, Özyûrek AR. Usefulness of the myocardial performance index (MPI) for assessing

- ventricular function in obese pediatric patients. *Turk J Pediatr* 2005; 47:34-8.
17. Du Z-D, Cao L, Liang L. Increased pulmonary arterial pressure in children with nephritic syndrome. *Arch Dis Child* 2004; 89:866-70.
  18. Roth KS, Amaker BH, Chan JCM. Nephrotic syndrome: pathogenesis and management. *Pediatrics* 2002; 23:237-47.
  19. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a Pediatric Nephrology Panel established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assesment, Detection, and Elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000;105:1242-9.
  20. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. *JAMA* 2003;290:2277-83.
  21. Asselbergs FW, Van Roon AM. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36:649-53.
  22. Sudharmo EP. Hubungan antara kadar kolesterol darah total dan derajat frekuensi relaps pada anak yang menderita sindrom nefrotik. Tesis. Bandung: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Padjadjaran, 2000.
  23. Zilleruelo G, Hsia SL, Freudlich M, Gorman HM, Strauss J. Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1984;104:61-4.
  24. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relaps in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000; 105:492-5.
  25. Surasono. Hipertensi pada anak. *Ethical Digest* 2006; 34: 25-32.
  26. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid arteri intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31:2426-30.