

Hipoalbuminemia sebagai prediktor luaran buruk pada pasien *Guillain-Barre Syndrome* (GBS)

Hypoalbuminemia as a predictor for poor outcome in patients with Guillain-Barre Syndrome (GBS)

Yosy Catarina Budi Nur Syamsah*, Indra Sari Kusuma Harahap**, Paryono**

*SMF Saraf RSUP Soeradji Tirtonegoro, Klaten, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/RSUP Dr. Sardjito

Abstract

Keywords:
Predictor, Guillain-Barre Syndrome, hypoalbuminemia, Medical Research Council score

Background: Guillain-Barre Syndrome (GBS) is a neuropathic disease with mortality in 1.9–15% of patients and morbidity in more than 80% of patients who can walk unaided after 6 months. Plasma exchange (PE) is one of the GBS therapies that has clinical efficacy in improving disability and reducing mortality. The variable mortality and morbidity of GBS drives the need for biomarkers as predictors of GBS prognosis. One biomarker of interest is albumin. The autoimmune process of GBS involves an acute systemic inflammatory reaction that causes hypoalbuminemia. PE also causes a significant decrease in albumin levels.

Objective: This study aimed to find association between hypoalbuminemia at admission as a predictor of poor outcome of GBS patients undergoing PE.

Methods: This study used a retrospective cohort design. The population of this study were GBS patients with PE therapy at Dr. Sardjito Hospital. The study was conducted by comparing the Medical Research Council (MRC) score at admission with the outcome of the MRC score in patients with normal albumin levels (≥ 3.5 mg/dl) and hypoalbuminemia (< 3.5 mg/dl).

Results: Of the 83 subjects, 16 subjects were hypoalbuminemia and 67 subjects had normal albumin levels at admission. The results of this study showed that hypoalbuminemia had a significant relationship with poor outcomes ($p=0.039$). Cut-off value of albumin levels with Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) curve were < 3.33 with specificity as a predictor of poor outcome was 94%.

Conclusion: This study showed that hypoalbuminemia can be a significant and independent predictor of poor outcome in GBS patients on PE therapy.

Abstrak

Kata kunci:
Prediktor, Guillain-Barre Syndrome, hypoalbuminemia, skor Medical Research Council

Latar Belakang: Guillain-Barre Syndrome (GBS) merupakan penyakit neuropati dengan mortalitas pada 1,9–15% pasien dan morbiditas lebih dari 80% pasien baru dapat berjalan tanpa bantuan setelah 6 bulan. Plasma exchange (PE) merupakan salah satu terapi GBS yang secara klinis memiliki efikasi dalam memperbaiki disabilitas dan mengurangi kematian. Mortalitas dan morbiditas GBS yang bervariasi mendorong kebutuhan akan biomarker sebagai prediktor prognosis GBS. Salah satu biomarker yang menarik untuk diteliti adalah albumin. Proses autoimun GBS melibatkan reaksi inflamasi sistemik akut yang menyebabkan hypoalbuminemia. Terapi PE juga menimbulkan penurunan kadar albumin secara signifikan.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk melihat hubungan antara hypoalbuminemia saat admisi sebagai prediktor luaran buruk pasien GBS.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif. Populasi penelitian ini adalah pasien GBS dengan terapi PE di RSUP Dr. Sardjito. Penelitian dilakukan dengan membandingkan skor Medical Research Council (MRC) saat admisi dengan luaran skor MRC pada pasien dengan kadar albumin normal ($\geq 3,5$ mg/dl) dan hypoalbuminemia ($< 3,5$ mg/dl).

Hasil: Dari 83 subjek, sebanyak 16 subjek hypoalbuminemia dan 67 subyek dengan kadar albumin normal saat admisi. Hasil penelitian ini menunjukkan hypoalbuminemia berhubungan signifikan dengan luaran buruk ($p=0,039$). Berdasarkan nilai cut-off kadar albumin dengan kurva Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) $< 3,33$ spesifisitas prediktor luaran buruk adalah 94%.

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan hypoalbuminemia dapat sebagai prediktor luaran buruk pasien GBS dengan terapi PE secara signifikan dan independen.

Correspondence:
yosscatarina@gmail.com

PENDAHULUAN

Guillain-Barre Syndrome (GBS) merupakan penyakit neuropati akut yang ditandai dengan inflamasi dan demielinisasi pada sistem saraf perifer yang diakibatkan oleh autoimun.¹ Mortalitas dan morbiditas GBS bervariasi. Mortalitas GBS selama fase akut bervariasi antara 1,9–15% pasien, disebabkan karena kegagalan respirasi, gangguan otonom (kegagalan kardiovaskular, ensefalopati, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, dan *cerebral salt-wasting syndrome*), infeksi, dan komplikasi terkait terapi.^{2,3,4} Morbiditas pasca-GBS bervariasi, lebih dari 80% pasien GBS baru dapat berjalan tanpa bantuan setelah 6 bulan, dan sebanyak 33% pasien menunjukkan sembuh sempurna pada satu tahun pascaonset GBS.⁵

Terapi GBS yang secara klinis terbukti memiliki efikasi adalah *plasma exchange* (PE), yaitu pembuangan IgM dan pengurangan antibodi sampai <20% dalam 2–3 minggu. Terapi PE memiliki efikasi dalam kemampuan berjalan pada dua minggu setelah terapi, pemulihan kekuatan dalam satu tahun, mengurangi jumlah pasien yang membutuhkan ventilator dari 27% menjadi 14%, dan mengurangi kematian.^{6,7}

Mortalitas dan morbiditas GBS yang bervariasi mendorong kebutuhan akan *biomarker* sebagai prediktor prognosis GBS. Salah satu *biomarker* yang menarik untuk diteliti adalah kadar albumin. Albumin berfungsi untuk menangkap oksigen bebas, radikal nitrogen dan toksin.⁸ Proses autoimun GBS melibatkan reaksi inflamasi sistemik akut yang menyebabkan hipoalbuminemia. Sebanyak 14% pasien dengan GBS mengalami hipoalbuminemia dengan kadar albumin <3,5 g/dl.⁹ Terapi PE juga diteliti menurunkan kadar albumin dan konstituen protein lain secara signifikan.¹⁰ Penelitian mengenai hubungan hipoalbuminemia saat admisi dengan luaran klinis bersifat kontroversial. Pasien GBS yang menjalani terapi *plasmapheresis* dengan kadar albumin <3,5 g/dl memiliki luaran GBS *disability score* dan total skor *Medical Research Council* (MRC) lebih buruk dibandingkan dengan kadar albumin normal.¹¹ Hasil ini berbeda dengan penelitian pada 174 pasien GBS di Belanda yang mendapatkan terapi *intravenous immunoglobulin* (IVIG), kadar albumin serum sebelum tindakan tidak berhubungan secara signifikan dengan luaran skor MRC.¹² Penelitian ini bertujuan membuktikan hipoalbuminemia saat admisi sebagai prediktor luaran buruk pasien GBS yang dilakukan PE di RSUP Dr. Sardjito dengan indikator selisih skor MRC.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan metode kohort retrospektif.

Subjek penelitian adalah pasien GBS dewasa yang mendapatkan terapi PE di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, periode Januari 2015 hingga November 2022. Subjek harus memenuhi kriteria inklusi: (1) pasien terdiagnosis GBS sesuai dengan kriteria Ashbury dan Cornblath dengan terapi PE, (2) berusia lebih dari 18 tahun, dan (3) memiliki catatan medis yang lengkap, memuat semua data dari variabel yang akan diteliti pada pasien ini. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah (1) pasien penurunan kesadaran yang tidak memungkinkan asesmen kekuatan, (2) pasien telah terdiagnosis neuropati perifer karena sebab lain sebelumnya baik primer maupun sekunder, (3) terdiagnosis *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* (CIDP) pada kunjungan atau perawatan selanjutnya, (4) riwayat diabetes melitus (DM), penyakit infeksi aktif atau sepsis sebelum admisi, (5) riwayat alergi atau autoimun jenis lain, (6) sirosis hati atau disfungsi hepar berat lain, (7) keganasan, gagal ginjal kronis atau sindroma nefrotik, *protein losing enteropathy* akibat limfangiektatis, penyakit Crohn maupun penyakit celiac, emboli pulmo, dan (8) pasien PE dengan kombinasi IVIG.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar albumin saat admisi yang dibedakan menjadi kadar albumin normal ($\geq 3,5$ g/dl) dan hipoalbuminemia (<3,5 g/dl). Variabel tergantung adalah luaran buruk yang dinilai dengan pasien meninggal dunia atau selisih skor MRC <6. Penentuan *cut-off* selisih skor MRC didasarkan pada penelitian Ceylan dan Sonkaya¹³ yang menyatakan bahwa selisih skor MRC yang dianggap bermakna adalah $\geq 5,6$. Variabel perancu adalah usia, onset gejala dengan admisi RS, riwayat infeksi *antecedent*, paresis nervus kranialis, sub tipe GBS, kortikosteroid, lama rawat, skor MRC saat admisi, onset PE, jumlah PE, jumlah leukosit, rasio netrofil limfosit (RNL), kadar natrium, kadar kalium, kejadian pneumonia, dan kejadian gagal napas. Data penelitian diperoleh dari catatan medis manual dan elektronik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Analisis data dilakukan dalam tiga tahapan, yaitu analisis univariat, bivariat, dan multivariat. Analisis univariat akan ditampilkan dalam data deskriptif. Analisis bivariat antara kadar albumin dan luaran buruk menggunakan uji asosiatif, yang kemudian dilanjutkan dengan studi ROC untuk menentukan *cut-off*. Dari analisis bivariat dengan hasil *p-value* <0,25, akan dimasukkan ke dalam uji multivariat yaitu uji regresi logistik. Metode yang digunakan dalam uji regresi logistik adalah *backward*.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada nomor KE-FK-0865-EC-2022. Data penelitian terkait identitas subjek, rekam medis, dan lain-lain

akan dirahasiakan dan tidak disebarluaskan ke publik. Dalam penelitian menggunakan inisial dan bukan nama asli pasien, serta penyimpanan data pasien yang khusus dan hanya bisa diakses oleh peneliti.

HASIL

Karakteristik dasar subjek penelitian

Penelitian ini melibatkan 83 subjek yang telah masuk ke dalam kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi. Subjek penelitian ini sebagian besar adalah kelompok usia <50 tahun yaitu sebanyak 48 (69,9%). Rerata usia pasien pada penelitian ini adalah

39,61±18,07 tahun. Kadar albumin saat admisi dalam penelitian ini sebagian besar menunjukkan angka normal yaitu pada 67 pasien (80,7%) dengan rerata 3,95±0,61 gr/dl (2,06–5,06). Skor MRC saat admisi menunjukkan 68,7% pasien memiliki skor MRC >30; dengan rerata 37,52±13,02. MRC saat *discharge* menunjukkan rerata peningkatan yaitu 45,05±13,97. Selisih MRC pada subjek penelitian sebagian besar adalah ≥6 yaitu sebesar 60,2 % subjek. Pasien GBS yang meninggal dunia adalah sebanyak 4,8% yang diklasifikasikan menjadi luaran buruk pada penelitian ini. Data lengkap analisis deskriptif tercantum pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel penelitian

		Mean±SD atau Median (Min-max)	n	%
Usia		39,61±18,07		
Klasifikasi usia	≥50 tahun		25	30,1%
	<50 tahun		58	69,9%
Riwayat infeksi	Ya		46	55,4%
	Tidak		37	44,6%
Onset gejala	>7 hari		50	60,2%
	≤7 hari		33	39,8%
Paresis nervus kranialis	Ya		27	32,5%
	Tidak		56	67,5%
Subtipe GBS	Demielinisasi		40	48,2%
	Aksonopati		43	51,8%
Penggunaan kortikosteroid	Ya		62	74,7%
	Tidak		21	25,3%
Onset PE	>28 hari		12	14,5%
	<28 hari		71	85,5%
Jumlah PE	3 kali		14	17,1%
	6 kali		68	82,9%
Jumlah leukosit	≥11 ribu		40	48,2%
	<11 ribu		43	51,8%
RNL	≥4,4		44	53,0%
	<4,4		39	47,0%
Kadar glukosa	≥180 mg/ dl		6	7,2%
	<180 mg/ dl		77	92,8%
Kadar natrium	<135 mmol/L		26	31,3%
	≥135 mmol/L		57	68,7%
Kadar kalium	>3,5 mmol/L		6	7,2%
	<3,5 mmol/L		77	92,8%
Albumin (mmol/L)		3,90±0,61		
Kadar albumin	<3,5 mmol/L		16	19,3%
	≥3,5 mmol/L		67	80,7%
Lama rawat	>18 hari		33	39,8%
	≤18 hari		50	60,2%
Pneumonia	Ya		23	27,7%
	Tidak		60	72,3%
Gagal napas	Ya		17	20,5%
	Tidak		66	79,5%
Meninggal dunia	Tidak		79	95,2%
	Ya		4	4,8%
Skor MRC admisi		37,52±13,02		
Skor MRC admisi	≤30		26	31,3%
	>30		57	68,7%
Skor MRC <i>discharge</i>		45,05±13,97		
Selisih skor MRC	<6		33	39,8%
	≥6		50	60,2%

Keterangan: SD: standar deviasi; GBS: *Guillain Barre Syndrome*; MRC: *Medical Research Council*; PE: *plasma exchange*; RNL: rasio limfosit neutrofil.

Analisis bivariat hubungan variabel bebas dengan luaran pada pasien GBS dengan PE

Analisis dilanjutkan dengan analisis bivariat. Analisis bivariat dilakukan pada tahap awal untuk melihat hubungan antara variabel-variabel yang mempengaruhi skor MRC saat *discharge* pada GBS dengan PE untuk mendapatkan risiko relatif (RR). Hasil analisis bivariat tercantum dalam **Tabel 2**.

Hasil analisis bivariat menunjukkan hanya variabel kadar albumin yang berhubungan secara signifikan terhadap luaran buruk pasien GBS dengan terapi PE ($p=0,039$ dan RR: 1,82; 95%CI 1,10–3,01). Variabel perancu lain tidak memiliki hubungan signifikan dengan luaran buruk. Usia subjek >50 tahun tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan selisih skor MRC saat *discharge* ($p=0,151$). Hasil penelitian

menunjukkan beberapa parameter klinis yaitu riwayat infeksi *antecedent* sebelumnya ($p=0,784$); waktu antara onset gejala ($p=0,153$); adanya paresis nervus kranialis ($p=0,545$); dan subtype GBS ($p=0,623$) tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan selisih skor MRC saat *discharge*. Demikian pula variabel mengenai terapi yang diberikan. Pemberian kortikosteroid sebagai tambahan PE tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan selisih skor MRC saat *discharge* ($p=0,486$). Onset PE ($p=0,528$) dan perbedaan jumlah sesi PE yaitu 3 atau 6 kali tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan MRC *discharge* ($p=0,780$). Hasil penelitian ini juga menunjukkan skor MRC saat admisi tidak memiliki hubungan signifikan terhadap luaran pasien GBS dengan PE ($p=0,306$).

Tabel 2. Analisis bivariat hubungan variabel bebas dengan luaran pada pasien GBS dengan PE

		Luaran				p	RR	95%CI
		Luaran Buruk (Selisih skor MRC<6)		Luaran Baik (Selisih skor MRC≥6)				
		n	%	n	%			
Usia	≥50 tahun	7	28,0%	18	72,0%	0,151	0,63	0,31-1,25
	<50 tahun	26	44,8%	32	55,2%			
Riwayat infeksi	Ya	19	41,3%	27	58,7%	0,748	1,09	0,64-1,87
	Tidak	14	37,8%	23	62,2%			
Klasifikasi onset	>7 hari	23	46,0%	27	54,0%	0,153	1,52	0,84-2,76
	≤7 hari	10	30,3%	23	69,7%			
Paresis nervus kranialis	Ya	12	44,4%	15	55,6%	0,545	1,18	0,69-2,04
	Tidak	21	37,5%	35	62,5%			
Subtipe GBS	Demielinisasi	17	42,5%	23	57,5%	0,623	1,14	0,67-1,94
	Aksonopati	16	37,2%	27	62,8%			
Kortikosteroid	Ya	26	41,9%	36	58,1%	0,486	1,26	0,64-2,36
	Tidak	7	33,3%	14	66,7%			
Onset PE	>28 hari	6	50,0%	6	50,0%	0,528	1,32	0,69-2,49
	<28 hari	27	38,0%	44	62,0%			
Jumlah PE	3 kali	5	35,7%	9	64,3%	0,780	0,89	0,42-1,93
	6 kali	27	39,7%	41	60,3%			
MRC admisi	≤30	6	23,1%	20	76,9%	0,306	0,49	0,23-1,04
	>30	27	47,4%	30	52,6%			
Jumlah leukosit	≥11 ribu	15	37,5%	25	62,5%	0,685	0,89	0,53-1,53
	<11 ribu	18	41,9%	25	58,1%			
RNL	≥4,4	18	40,9%	26	59,1%	0,820	1,06	0,62-1,81
	<4,4	15	38,5%	24	61,5%			
Kadar glukosa	≥180	4	66,7%	2	33,3%	0,209	1,77	0,94-3,34
	<80	29	37,7%	48	62,3%			
Kadar natrium	<135	10	38,5%	16	61,5%	0,870	0,95	0,53-1,70
	≥135	23	40,4%	34	59,6%			
Kadar kalium	>3,5	4	66,7%	2	33,3%	0,209	1,77	0,94-3,34
	<3,5	29	37,7%	48	62,3%			
Kadar albumin	<3,5	10	62,5%	6	37,5%	0,039*	1,82	1,10-3,01
	≥3,5	23	34,3%	44	65,7%			
Lama rawat	>18 hari	15	45,5%	18	54,5%	0,389	1,26	0,75-2,14
	≤18 hari	18	36,0%	32	64,0%			
Kejadian pneumonia	Ya	11	47,8%	12	52,2%	0,352	1,30	0,76-2,24
	Tidak	22	36,7%	38	63,3%			
Gagal napas	Ya	8	47,1%	9	52,9%	0,490	1,24	0,69-2,24
	Tidak	25	37,9%	41	62,1%			

* = bermakna, $p<0,05$, analisis statistik menggunakan Uji *Chi-square*.

Keterangan: MRC: *Medical Research Council*; RR: risiko relatif; CI: *confidence interval*; GBS: *Guillain Barre Syndrome*; PE: *plasma exchange*; RNL: rasio limfosit neutrofil.

Variabel hasil laboratorium juga tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan luaran buruk pasca-PE. Angka leukosit ($p=0,685$); RNL ($p=0,820$); kadar glukosa yang tinggi ($p=0,209$); dan kadar natrium yang rendah ($p=0,870$) tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan selisih MRC *discharge*. Beberapa variabel terkait luaran seperti durasi lama rawat ($p=0,389$); kejadian pneumonia ($p=0,352$); dan kejadian gagal napas ($p=0,490$) juga tidak berhubungan dengan selisih MRC *discharge*.

Analisis multivariat terhadap luaran klinis

Analisis dilanjutkan dengan analisis multivariat dengan metode regresi linear dilakukan terhadap variabel-variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$. Variabel

yang dianalisis adalah kadar albumin, usia, onset, kadar glukosa, dan kadar kalium. Analisis multivariat dengan regresi linear metode *backward* yaitu mengeksklusi satu per satu variabel yang tidak bermakna dalam model multivariat hingga diperoleh variabel yang bermakna. Hasil analisis multivariat seperti tercantum pada **Tabel 3**. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa variabel yang berhubungan secara signifikan terhadap selisih skor MRC saat *discharge* pada GBS pasca-PE hanya albumin dengan $p=0,040$ dan *odds ratio* (OR): 3,34. Hal ini menunjukkan kadar albumin $<3,5$ mg/dl saat admisi memiliki hubungan yang signifikan dengan selisih skor MRC yang rendah saat *discharge* secara independen.

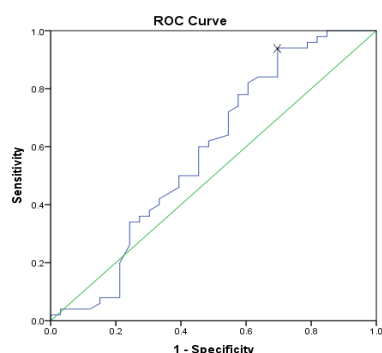
Tabel 3. Analisis variabel multivariat terhadap luaran klinis

	Tahap 1		Tahap 2		Tahap 3		Tahap 4	
	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)
Albumin	0,174	2,47 (0,67-9,16)	0,101	2,73 (0,82-9,11)	0,070	2,96 (0,91-9,64)	0,040*	3,34 (1,06-10,62)
Usia	0,125	0,43 (0,15-1,26)	0,127	0,43 (0,15-1,26)	0,137	0,44 (0,16-1,29)	0,138	0,45 (0,16-1,29)
Onset	0,334	1,61 (0,61-4,30)	0,329	1,62 (0,61-4,31)	0,295	1,68 (0,64-4,44)		
Kalium	0,368	2,44 (0,35-17,22)	0,338	2,55 (0,37-17,39)				
Glukosa	0,712	1,46 (0,19-11,37)						

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.

Keterangan: OR: *odds ratio*; CI: *confidence interval*.

Setelah didapatkan hasil signifikan dari analisis multivariat, analisis dilanjutkan untuk menentukan nilai *cut-off* batas antara kadar albumin yang menyebabkan perubahan skor MRC ≥ 6 , dengan menggunakan analisis *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC). Nilai *area under curve* (AUC) diambil, *cut-off* dengan nilai spesifisitas dan sensitivitas yang paling baik ditentukan dan dilanjutkan dengan analisis diagnostik. Analisis ROC tercantum dalam **Gambar 1**.



Gambar 1. Kurva *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC) dari kadar albumin terhadap luaran

Hasil analisis ROC nilai AUC 0,582. Nilai ini memiliki signifikansi $p=0,211$ (95%CI 0,45–0,72). Nilai AUC rendah menunjukkan kadar albumin masih dalam kategori lemah dalam memprediksi perubahan MRC. Analisis dilakukan dengan metode Youden *Index* yaitu jarak terjauh antara sensitivitas dengan 1-spesifisitas dan didapatkan *cut-off* 3,33. Analisis kemudian dilanjutkan untuk menilai uji sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi dari penggunaan *cut-off* 3,3. *Cut-off* memiliki nilai sensitivitas 94%, yang berarti kemampuan prediksi albumin $<3,33$ pada luaran buruk adalah sebesar 94%. Nilai spesifisitas didapatkan 30,3% artinya kemampuan prediktor kadar albumin $>3,33$ dalam selisih skor MRC ≥ 6 (prognosis baik) adalah sebesar 30,3%.

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui pengaruh kadar albumin dengan *cut-off* baru yaitu 3,33 terhadap selisih skor MRC dan didapatkan hasil seperti **Tabel 4**. Kadar albumin $<3,33$ mg/dl berhubungan secara signifikan dengan luaran buruk ($p=0,003$; RR: 2,34; 95%CI 1,49–3,66).

Tabel 4. Hubungan kadar albumin dengan luaran klinis

		Luaran Klinis				p	RR	95%CI
		Luaran Buruk (Selisih Skor MRC < 6)		Luaran Baik (Selisih Skor MRC ≥ 6)				
		n	%	n	%			
Kadar	< 3,33	10	76.9%	3	23.1%	0,003*	2,34	1,49-3,66
Albumin	≥ 3,33	23	32.9%	47	65.7%			

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.

Keterangan: MRC: Medical Research Council; RR: risiko relatif; CI: confidence interval.

Pengujian nilai *cut-off* dilanjutkan dengan analisis multivariat. Variabel yang lanjut adalah variabel yang memiliki $p < 0,25$ pada uji bivariat yaitu albumin, usia, onset, glukosa, dan kalium. Analisis multivariat dengan uji regresi logistik metode *enter*. Analisis multivariat tercantum dalam **Tabel 5**.

Tabel 5. Analisis variabel multivariat terhadap luaran klinis

		p	OR (95% CI)
Kadar albumin	(<3,33)	0,043*	4,78 (1,05-21,78)
Usia		0,236	0,52 (0,18-1,53)
Onset		0,406	1,52 (0,56-4,10)
Kadar kalium		0,480	2,08 (0,27-15,74)
Kadar glukosa		0,814	1,29 (0,16-10,54)

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.

Keterangan: OR: odds ratio; CI: confidence interval

Hasil analisis multivariat didapatkan albumin merupakan prediktor yang signifikan terhadap prognosis buruk (selisih skor MRC <6) dengan $p = 0,043$ dan OR: 4,78. Hal ini berarti pasien dengan kadar albumin <3,33 berisiko memiliki prognosis buruk (selisih skor MRC <6) sebesar 4,78 kali. Variabel lain yaitu usia, onset, kalium, dan glukosa tidak menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap MRC ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan kadar albumin <3,325 memiliki hubungan signifikan dan independen ($p = 0,043$) terhadap prognosis buruk.

DISKUSI

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian oleh Badshah *et al.*¹¹ pada 26 pasien GBS dengan kadar albumin awal <3,5 g/dl yang dilakukan PE dengan hasil MRC *sum score* lebih buruk dibandingkan dengan kadar albumin normal. Nilai *cut-off* albumin yang lebih tinggi ditunjukkan oleh penelitian Tiwari *et al.*¹⁴ AUCs albumin serum pascaimunoterapi merupakan prediktor kecacatan pada 6 bulan masing-masing adalah dengan nilai 0,781 pada kadar $\leq 3,45$ mg/dl. Hasil berbeda dilaporkan oleh Jayanti *et al.*¹⁵ yang menyatakan albumin tidak memiliki hubungan signifikan dengan MRC *discharge* ($r = -0,064$, $p = 0,609$). Hasil penelitian tersebut berbeda kemungkinan karena penelitian oleh

Jayanti *et al.* mengeksklusikan subyek dengan pneumonia yang dianggap berpengaruh dalam angka RNL yang kemungkinan mempengaruhi hasil.¹⁵ Hasil berbeda juga dilaporkan dalam penelitian pada 174 pasien GBS di Belanda yang mendapatkan terapi IVIG, kadar albumin serum sebelum tindakan tidak berhubungan secara signifikan dengan luaran skor MRC, tetapi hipoalbuminemia pascatindakan berhubungan dengan luaran klinis (MRC, kemungkinan kegagalan pernapasan) yang buruk. Hasil penelitian tersebut berbeda dengan hasil penelitian ini karena terapi yang diberikan pada subjek adalah terapi IVIG, berbeda dengan penelitian ini yang menggunakan selisih skor MRC.¹²

Kadar albumin serum pada pasien GBS dipengaruhi oleh beberapa hal. Proses inflamasi pada GBS menyebabkan malnutrisi yang berpengaruh pada penurunan albumin. Inflamasi meningkatkan pelepasan IL-1 dan TNF- α yang menurunkan produksi albumin hepar. Hipoproteinemia akibat respon inflamasi sistemik menyebabkan inhibisi sintesis albumin. Albumin merupakan antioksidan dengan inhibisi hidroksil radikal bebas, sehingga penurunan albumin berhubungan dengan keparahan penyakit.¹⁶ Proses PE menyebabkan depleksi plasma yang memungkinkan penurunan kadar albumin. Kadar albumin serum merupakan salah satu penanda laboratorium yang harus diukur tiap sesi PE.¹⁷

Penurunan kadar albumin hingga mencapai hipoalbuminemia dalam penelitian ini berhubungan dengan luaran yang buruk, ditandai dengan selisih skor MRC <6. Skor ini menunjukkan proses regenerasi saraf perifer yang tidak berjalan dengan cepat. Fungsi albumin untuk meningkatkan oksidasi glukosa dan laktat melalui reaksi yang dikatalisis piruvat dehidrogenase, yang menghasilkan glutamat ke ekstraseluler penting dalam mempertahankan kelangsungan hidup neuron dan mempertahankan diferensiasi program sel, seperti protein aksonal, GAP-43. Mekanisme neuroprotektif pada sel saraf dan glial dikaitkan dengan sifat anti-oksidan dan modulasi pensinyalan intraseluler sel neuron atau glial.¹⁸ Penyerapan dan transitis albumin dalam astrosit memicu sintesis dan pelepasan asam oleat, yang

berfungsi sebagai faktor neurotropik karena mendorong pertumbuhan aksonal, pengelompokan neuron, dan ekspresi gen yang terlibat dalam diferensiasi neuron. Proses ini dimediasi oleh reseptor untuk albumin dalam astrosit yaitu megalin, sebuah glikoprotein membran endositik yang memiliki banyak ligan makromolekul, termasuk albumin di membran plasma.¹⁹ Kelainan konduksi saraf motorik dapat berhubungan langsung dengan hipoalbuminemia. Biopsi nervus suralis pada anak-anak dengan hipoalbuminemia menunjukkan gangguan perkembangan distribusi ukuran saraf bermielin dengan mayoritas berupa serabut bermielin kecil, terdapat demielinisasi berat dan terdapat gangguan pemanjangan segmen internodal pada serabut besar dengan bertambahnya usia.²⁰ Hipoalbuminemia juga terkait dengan percepatan hilangnya massa dan kekuatan otot yang lebih lemah. Kadar albumin serum berkorelasi positif dengan kecepatan berjalan dan kekuatan genggam.²¹ Perbaikan kadar albumin menyebabkan edema otot berkurang sehingga memperbaiki fungsi otot bahkan ketika ukuran, padatan, dan komposisi otot belum mencapai tingkat sebelum sakit. Pemulihan total jaringan perifer memerlukan waktu berbulan-bulan setelah trauma akut atau awal penyakit kritis.²²

Kelebihan dari penelitian ini adalah kriteria inklusi sudah meliputi faktor-faktor yang berpengaruh terhadap luaran buruk pasien GBS dengan terapi PE. Namun, penelitian ini juga memiliki keterbatasan. Adanya bias informasi dalam penentuan skor MRC dan subtype GBS kemungkinan dapat mempengaruhi hasil. Penambahan terapi albumin saat perawatan juga belum diperhitungkan dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Hipoalbuminemia saat admisi merupakan prediktor luaran buruk pasien *Guillain Barre Syndrome* (GBS) yang mendapatkan terapi *plasma exchange*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014 Aug;10(8):469-82.
2. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011 Mar 21;36(2):123-33.
3. Suarez IG, Gallego IS, de Rivera FJR, Azpa J. Guillain-Barre Syndrome: Natural history and prognostic factor: a retrospective review of 106 cases. 2017. *BMC Neurology* No. 13:95.
4. Mahecha MP, Ojeda E, Vega DA, Sarmiento-Monroy JC, Anaya JM. Guillain-Barré syndrome in Colombia: where do we stand now?. *Immunologic research*. 2017 Feb;65:72-81.
5. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(2).
6. Kishore CK, Vijayabhaskar J, Vishnu Vardhan R, Sainareesh VV, Sriramnaveen P, Sridhar AV, Varalaxmi B, Sandeep P, Ram R, Vengamma B, Siva Kumar V. Management of Guillain-Barré syndrome with plasmapheresis or immunoglobulin: our experience from a tertiary care institute in South India. *Renal failure*. 2014 Jun 1;36(5):732-6.
7. Verboon C, Van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017 Apr 1;88(4):346-52.
8. Wen P, Wang L, Liu H, Gong L, Ji H, Wu H, Chu W. Risk factors for the severity of Guillain-Barré syndrome and predictors of short-term prognosis of severe Guillain-Barré syndrome. *Scientific Reports*. 2021 Jun 2;11(1):11578.
9. Harahap ISK, Juananda D, Nuroso WP and Asmedi A. The clinical characteristics and incidence of hypoalbuminemia in patients with guillain barré syndrome in Yogyakarta, Indonesia. *Clinical Neurophysiology*, 2021.132(8), p.e108.
10. Srinivas D, Sriganesh K, Chakrabarti D, Venkateswaran P. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Plasma Constituents in Neurointensive Care Unit Patients: A Retrospective Study. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*. 2021 Sep;8(03):197-202.
11. Badshah M, Shabbir G, Nabi SF, Ahmed D. Association of serum albumin levels and guillain barre syndrome (gbs) outcome. *Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS)*. 2018;13(2):1-6.
12. Fokkink WJ, Walgaard C, Kuitwaard K, Tio-Gillen AP, van Doorn PA, Jacobs BC. Association of albumin levels with outcome in intravenous immunoglobulin-treated guillain-barré syndrome. *Jama Neurology*. 2017 Feb 1;74(2):189-96.
13. Ceylan M, Sonkaya AR. The investigation of guillain-barre syndrome and prognosis. *Annals of Medical of Research*. 2019 Apr 1;26(4).
14. Tiwari I, Alam A, Kanta C, Koonwar S, Garg RK, Pandey S, Jain A, Kumar R. A novel prognostic system based on clinical and laboratory parameters for childhood Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurologica Belgica*. 2022 Oct;122(5):1237-45.
15. Jayanti FL, Setyaningsih I, Harahap ISK. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) Sebagai Prediktor Luaran Saat Discharge Pada Pasien Guillain-Barre Syndrome Dengan Terapi Plasma Exchange. 2020. Thesis. Universitas Gadjah Mada, Indonesia.
16. Tunç A. Early predictors of functional disability in Guillain-Barré Syndrome. *Acta Neurologica Belgica*. 2019 Dec;119(4):555-9.
17. McLeod BC. Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion*. 2012 May;52:38S-44S.
18. Prajapati KD, Sharma SS, Roy N. Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection.
19. Bento-Abreu A, Velasco A, Polo-Hernández E, Pérez-Reyes PL, Tabernero A, Medina JM. Megalin is a receptor for albumin in astrocytes and is required for the synthesis of the neurotrophic factor oleic acid. *Journal of neurochemistry*. 2008 Aug;106(3):1149-59.
20. El Soury M, Fornasari BE, Carta G, Zen F, Haastert-Talini K, Ronchi G. The role of dietary nutrients in peripheral nerve regeneration. *International journal of molecular sciences*. 2021 Jul 10;22(14):7417.
21. van Atteveld VA, Van Ancum JM, Reijnierse EM, Trappenburg MC, Meskers CG, Maier AB. Erythrocyte sedimentation rate and albumin as markers of inflammation are associated with measures of sarcopenia: a cross-sectional study. *BMC geriatrics*. 2019 Dec;19:1-8.
22. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019 Feb;43(2):181-93.