

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Albumin

1. Informasi Umum

Tubuh manusia dilengkapi dengan berbagai jenis protein. Albumin adalah salah satu dari protein-protein lain yang terdapat di dalam plasma darah. Albumin dikenal sebagai protein yang memiliki jumlah yang paling banyak di antara protein-protein lain yang terdapat di dalam plasma. Sebanyak 55-60% protein yang terdapat di dalam plasma merupakan albumin dari total kadar protein pada serum normal yaitu 3,8-5,0 g/dl. Albumin tersusun atas rantai tunggal polipeptida dan 585 asam amino. Terdapat 17 ikatan disulfida pada molekul albumin yang menjadi penghubung antara asam-asam amino yang terdapat kandungan sulfur. Tidak terjadi peningkatan viskositas dalam plasma yang disebabkan oleh albumin karena bentuk molekul albumin yang berbentuk elips larut dengan sempurna. Fungsi laju sintesis, laju distribusi, dan laju degradasi antara kompartemen intravaskular dan ekstrasvaskuler akan mempengaruhi kadar albumin dalam serum. Orang dewasa yang sehat dengan berat badan 70 kg memiliki 250 – 300 g atau 3,5-5,0 g/kg BB sebagai jumlah cadangan total albumin. Jumlah tersebut terbagi menjadi 42% albumin yang berada di kompartemen plasma dan 58% berada di kompartemen ekstrasvaskuler (Evans, 2002). Hepar adalah organ yang menyintesis albumin. Albumin serum merupakan protein yang mempunyai peran

yang besar terhadap pengendalian tekanan onkotik termasuk dalam pengendalian pada pertahanan cairan vaskuler agar tidak terjadi perpindahan ke ekstrasvaskuler yang abnormal ataupun sebaliknya, membantu pada proses metabolisme, menjadi pengangkut atau transportasi obat-obat, anti inflamasi, anti oksidan, dan keseimbangan zat asam dan basa dalam tubuh. Waktu paruh albumin relatif panjang yaitu 19-22 hari (Marzuki, 2003).

2. Metabolisme Albumin

Di dalam tubuh manusia dewasa, albumin akan disintesis oleh hati sekitar 100-200 mikrogram per gram jaringan hati per hari yang kemudian akan didistribusikan ke dalam plasma secara vaskuler, ke dalam kulit, otot, dan beberapa jaringan secara ekstrasvaskuler. Terdapat dua tempat sintesis albumin di dalam sel hepar. Albumin yang digunakan untuk keperluan intravaskular diproduksi di polisom bebas sedangkan untuk pendistribusian ke seluruh tubuh, albumin diproduksi di poliribosom yang berkaitan dengan retikulum endoplasma (Suprayitno, 2003). Hanya 20-30% hepatosit yang memproduksi albumin pada keadaan normal (Evans, 2002).

Hati adalah bagian utama dalam sintesis albumin dengan jumlah sintesis albumin menempati hampir 50% dari upaya metabolisme hati (Doweiko & Nompleggi, 1991; Rothschild dkk, 1972). Albumin dapat disintesis di kelenjar susu dan juga otot rangka, namun jumlahnya tidak sebanyak albumin yang disintesis oleh hati (Peters, 1996). Tidak ada tempat khusus untuk penyimpanan albumin. Albumin yang diproduksi oleh hepatosit kemudian dilepaskan ke interstitium hati

dan selanjutnya ke sinusoid dan vena hepatica (Doweiko & Nompleggi, 1991). Pada hewan yang sehat, sintesis albumin hati terjadi pada sekitar 30% dari kapasitas, menggantikan sekitar 3,8% dari total albumin tubuh setiap hari. Apabila tubuh mengalami penurunan jumlah albumin, hati dapat meningkatkan jumlah sintesis pada saat itu yang jumlahnya hampir tiga kali lipat tingkat dari jumlah produksi albumin awal (Tullis, 1977; Peters, 1996; Rothschild dkk, 1972).

Laju sintesis dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk tekanan onkotik, peradangan, status hormon, dan nutrisi. Pada hewan yang sehat, tekanan onkotik adalah penentu utama tingkat sintesis albumin. Osmoreceptor dalam interstitium hati mendeteksi perubahan tekanan onkotik. Ketika tekanan onkotik menurun, sintesis albumin meningkat; ketika tekanan onkotik meningkat, sintesis albumin menurun. Faktanya dengan adanya koloid sintetik maka dapat secara efektif meningkatkan tekanan onkotik koloid yang cukup untuk menekan sintesis albumin (Rothschild dkk, 1988; Tullis, 1977; Rothschild dkk, 1973). Peradangan memberikan pengaruh negatif pada sintesis albumin khususnya albumin mRNA berkurang sebanyak 90% selama peradangan. Penurunan potensial sintetik yang dalam ini disebabkan oleh fakta bahwa albumin adalah protein fase akut negatif. Sitokin yang diproduksi selama inflamasi meluruhkan asam amino untuk meningkatkan sintesis protein fase akut yang penting untuk proses inflamasi. Sitokin yang sama ini melepaskan asam amino dari sintesis albumin karena albumin tidak penting untuk peradangan (Rothschild dkk, 1972). Berbagai hormon juga berperan dalam sintesis albumin seperti hormon adrenokortikal, hormon

pertumbuhan, insulin, testosteron, dan hormon tiroid yang semuanya menunjukkan efek positif pada sintesis serta apabila terjadi defisiensi pada hormon ini maka dapat menyebabkan penurunan sintesis albumin. Nutrisi adalah penentu lain dari tingkat sintesis albumin, dengan penurunan paling dalam terjadi dengan malnutrisi protein (Juliene dkk, 2004).

3. Peran Albumin di Sirkulasi

Albumin berperan penting terhadap pemeliharaan homeostatis. Sebagai regulator pada tekanan osmotik koloid, 80% serum albumin terdiri dari plasma tekanan osmotik koloid dan 50% dari kandungan protein. Dengan adanya kadar albumin yang cukup maka dapat mencegah terjadinya edema karena albumin berperan pada keseimbangan tekanan osmotik dan hidrostatis. Beberapa zat dan hormon dapat diangkut oleh albumin serum seperti beberapa hormon yang larut dalam lemak dan tiroid. Selain hormon dan zat yang larut lemak, albumin juga memiliki fungsi dalam mengikat dan mengangkut asam lemak rantai panjang ke organ hati, logam, ion kalsium, dan bilirubin tak terkonjugasi. Farmakokinetik dan distribusi obat memiliki kaitan penting dengan obat yang berikatan dengan albumin. Hal ini nantinya akan memberi pengaruh pada waktu paruh dan waktu metabolisme pada molekul-molekul bebas yang juga berdampak perubahan kadarnya. Tidak hanya terbatas di sana, beberapa fungsi lain yang dimiliki albumin yaitu dalam penyanggaan plasma, pengaturan pertahanan pH fisiologis, serta pencegahan pada fotodegradasi asam folat. Dengan sifat antioksidan yang dimilikinya, albumin

berperan dalam mendeteksi adanya radikal bebas oksigen dalam proses terjadinya inflamasi penyakit (Gatta dkk, 2012).

Albumin mempunyai peran sebagai reservoir yang signifikan untuk sinyal molekul serta oksida nitrat (NO). Dalam hal tersebut, peran albumin berupa perwakilan pada sirkulasi reservoir endogen dari NO dan dapat berlaku sebagai donor NO. Albumin juga memiliki peran lain dalam penghambatan agregasi platelet dan penghambatan pembekuan darah yang fungsinya seperti heparin. Dengan adanya fungsi-fungsi tersebut, albumin memiliki pengaruh yang besar terhadap banyak aspek dan memiliki kaitan terhadap efek terapi obat serta dengan aktivitas farmakologi. Peran albumin penting dalam membawa atau mengikat senyawa endogen dan zat-zat terkait obat-obatan, terlibat dalam proses metabolisme zat-zat endogen, dan juga berfungsi sebagai agen dalam proses detoksifikasi (Gatta dkk, 2012).

4. Fungsi Pemberian Albumin

Selain memiliki fungsi onkotik yang terkenal, *Human Serum Albumin* (HSA) memiliki fungsi lain yang tidak terkait dengan pengaturan kompartementalisasi cairan, yang disebut fungsi non-onkotik.

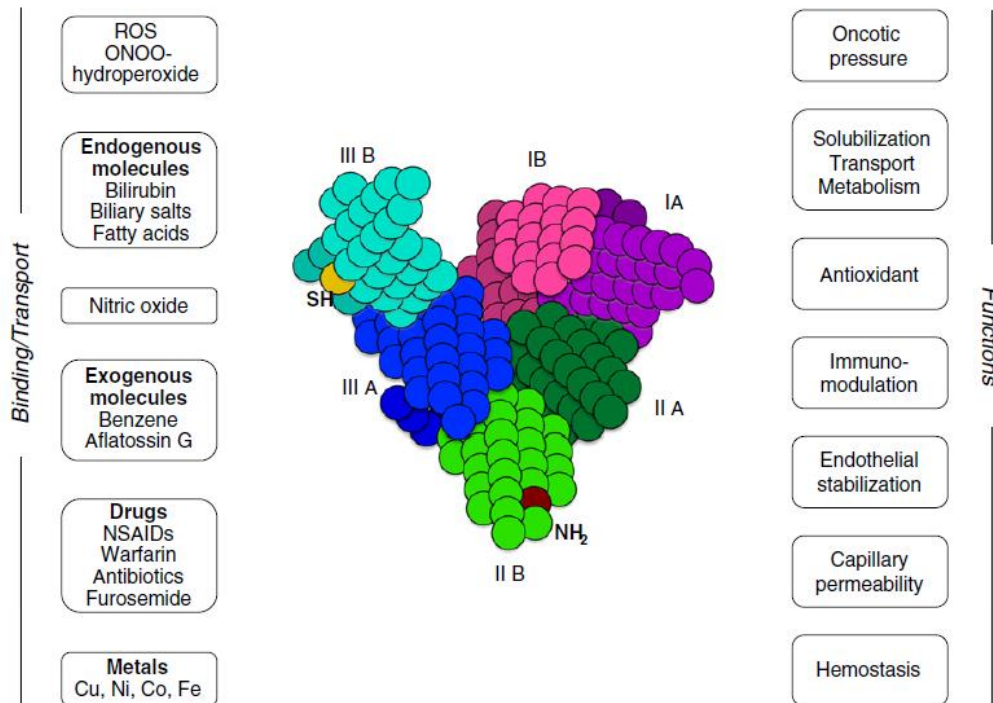
a. Properti onkotik

HSA adalah modulator utama dalam distribusi cairan di berbagai kompartemen tubuh karena merupakan 70-80% dari tekanan onkotik plasma. Properti onkotik berasal dari 2/3 dari efek osmotik langsung terkait dengan massa molekulnya dan untuk 1/3 dari efek Gibbs-Donnan, karena muatan

negatif dari molekul pada pH fisiologis yang memungkinkan protein untuk menarik muatan positif molekul (yaitu natrium) ke kompartemen intravaskular. Sebagai hasil dari efek osmotiknya, sebagian besar penggunaan klinis HSA tergantung pada kapasitas yang diperlukan untuk bertindak sebagai plasma-expander (Evans, 2002).

b. Properti non-onkotik

Sebagian besar fungsi non-onkotik dikaitkan dengan struktur yang tak biasa dan konformasi molekul albumin (gambar 1). Sejumlah besar bagian pengikat dengan afinitas berbeda untuk senyawa plasmatik telah diidentifikasi: domain utama mampu melipat ke dalam kantong hidrofobik yang dapat membuka dan menutup serta menampung anion besar yang tidak larut. Selain itu gugus kationik yang terletak pada permukaan molekul memungkinkan pembentukan ikatan ionik dengan banyak ligan yang berbeda. Akibatnya, HSA mengikat dan membawa berbagai macam molekul hidrofobik, seperti zat endogen (kolesterol, asam lemak, bilirubin, tiroksin) atau zat eksogen (obat-obatan), ion logam transisi, dan gas [oksida nitrat (NO)], dengan implikasi akibat pada kelarutan, transportasi dan metabolisme zat-zat tersebut (Fanali dkk, 2012; Garcia dkk, 2013). Perubahan struktural dan konformasi pada tingkat molekuler telah terbukti terjadi selama penyakit kronis, menghasilkan penurunan kapasitas pengikatan, pengangkutan, dan detoksifikasi HSA (Jalan dkk, 2009; Oetl dan Stauber, 2007).



(Gambar 1 : Struktur dan fungsi albumin)

1) Aktivitas antioksidan

HSA adalah sumber utama kelompok sulfhidril tereduksi ekstraseluler, yang bertindak sebagai pengikat kuat spesies oksigen reaktif (ROS), sehingga merupakan sistem antioksidan utama yang beredar di dalam tubuh. Menurut keadaan redoks dari kelompok sulfhidril dalam posisi Cys-34, tiga isoform albumin dapat diidentifikasi. Dalam kondisi fisiologis, sekitar 70-80% albumin mengandung residu Cys-34 dengan kelompok sulfhidril bebas (dikenal sebagai human mercaptalbumin). Dalam 25-30% albumin, bagian Cys-34 terikat secara reversibel dengan senyawa sulfhidril kecil lainnya, seperti *homocysteine*

atau *glutathione*, membentuk isoform non-mercaptalbumin 1, yang berfungsi untuk mengurangi potensi redoks. Akhirnya kurang dari 5% albumin bersirkulasi dengan residu Cys-34 dan kemudian teroksidasi seluruhnya secara ireversibel (non-mercaptalbumin 2). Albumin tersebut kemudian akan kehilangan aktivitas antioksidannya secara permanen (Oetl dan Stauber, 2007). Keadaan penyakit akut dan kronis ditandai oleh lingkungan mikro pro-oksidan dan sirkulasi pro-inflamasi [infark miokard (Van Belle dkk, 2010), diabetes (Faure dkk, 2008), gagal ginjal (Wratten dkk, 2001), sirosis hati (Oetl dkk, 2008)]. Jumlah total HSA yang teroksidasi meningkat beberapa kali lipat dan berkorelasi dengan hasil klinis yang buruk dan kelangsungan hidup pasien (Stauber dkk, 2013). Fungsi antioksidan dari HSA juga terletak pada kemampuan untuk mengikat di bagian terminal N dari beberapa ion logam di antaranya tembaga, kobalt, nikel, seng dan besi yang menyebabkan dihambatnya katalisasi reaksi-reaksi kimia yang menghasilkan radikal bebas (Sokołowska dkk, 2009).

2) Efek antitrombotik

Sifat-sifat ini sebagian besar disebabkan oleh kapasitas untuk mengikat NO pada bagian Cys-34 albumin dengan pembentukan kompleks albumin-NO yang juga dikenal sebagai nitroso-albumin. Senyawa baru ini diperkirakan berfungsi untuk mencegah inaktivasi NO

yang cepat sehingga memperpanjang efek anti agregasi pada trombosit (Keaney dkk, 1993).

3) Efek anti-inflamasi

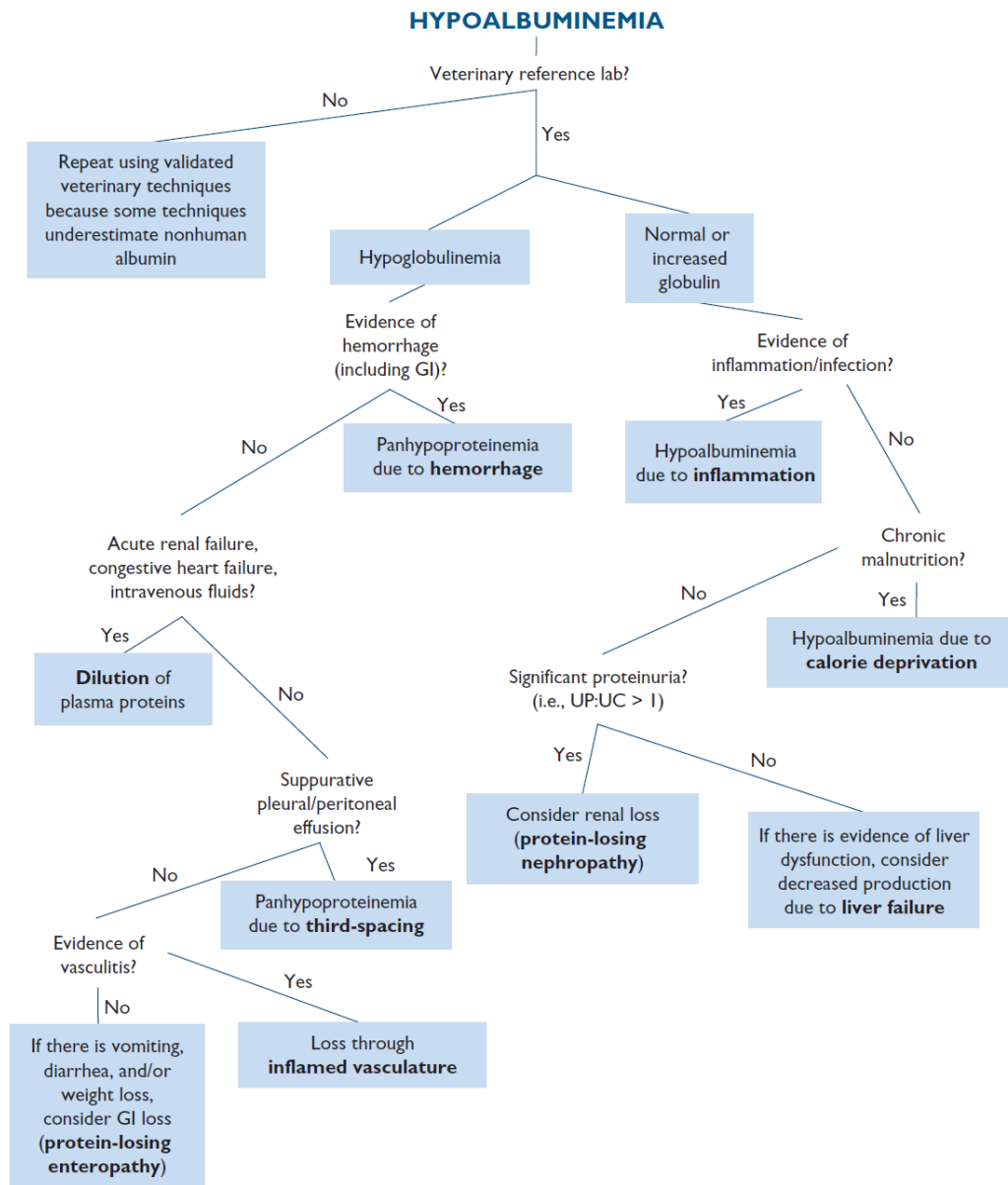
HSA berfungsi dalam penghambatan sekresi sitokin pro-inflamasi (TNF- α) dan faktor komplemen (C5a) melalui modulasi sistem penyampaian sinyal antara sel-sel inflamasi, seperti neutrofil dan sel endotel (Chen dkk, 2009).

4) Permeabilitas kapiler dan stabilisasi endotel

HSA berkontribusi pada integritas pembuluh darah, dengan mengikat matriks interstitial dan berinteraksi dengan ruang sub-endotel, sehingga berpartisipasi dalam pemeliharaan permeabilitas kapiler normal (Qiao dkk, 1993). HSA dapat berdampak positif pada fungsi endotel juga dengan mengurangi kerusakan oksidatif dan memodulasi peradangan (Lang dkk, 2004).

5. Patofisiologi Hipoalbuminemia

Penyebab hipoalbuminemia dapat dibagi menjadi empat kategori umum yaitu: penurunan sintesis albumin, peningkatan kehilangan albumin, redistribusi albumin ke lokasi di luar ruang intravaskular, dan pengenceran albumin dalam ruang intravaskular (Gambar 2). Penyebab hipoalbuminemia pada pasien tertentu seringkali multifaktorial (Juliene dkk, 2004).



(Gambar 2: Patofisiologi hipoalbuminemia)

a. Penurunan Sintesis Albumin

Berbagai faktor dapat mempengaruhi sintesis albumin, tetapi penurunan produksi yang relevan secara klinis biasanya disebabkan oleh kegagalan hati,

peradangan, atau malnutrisi kronis. Karena hati adalah lokasi utama sintesis albumin, kegagalan hati yang mengakibatkan hilangnya lebih dari 75% fungsi hati dapat menyebabkan hipoalbuminemia (Mazzaferro, 2002). Selain kegagalan kemampuan sintesis hepatosit yang mendalam, mekanisme lain dapat menyebabkan hipoalbuminemia pada hewan dengan disfungsi hati. Pada pasien dengan kejadian inflamasi pada penyakit hati, produksi albumin dapat berkurang karena fungsinya sebagai protein fase akut negatif. Pada pasien dengan sirosis dan hipertensi portal yang menyebabkan asites, albumin yang baru disintesis tidak disimpan langsung ke dalam sirkulasi sistemik yang menyebabkan albumin tersebut tidak diukur dalam uji serum albumin. Sebaliknya, sebagian besar albumin yang baru disintesis berakhir di cairan asites di luar kompartemen intravaskular. Protein diasumsikan meninggalkan parenkim hepatic dan memasuki cairan peritoneum melalui eksudasi melalui kapsul hati atau melalui limfatik hati (Juliene, 2004).

Peradangan dikenal sebagai penyebab hipoalbuminemia. Selama peradangan, sitokin seperti faktor nekrosis tumor dan interleukin-1 berfungsi untuk mendorong asam amino menjauh dari produksi protein yang tidak penting untuk proses inflamasi dan menuju protein fase akut positif, termasuk globulin, fibrinogen, dan haptoglobin (Rothschild dkk, 1972). Pada protein fase akut negatif seperti albumin, laju sintetik turun selama peradangan. Penurunan konsentrasi albumin selama peradangan bisa signifikan, rata-rata 0,5 g/dl pada manusia. Pada tikus, sintesis albumin menurun hampir 60% pada 24 jam setelah penciptaan abses

iatrogenik. Pada anjing, peradangan dapat menyebabkan hipoalbuminemia ringan hingga sedang (Juliene, 2004).

Malnutrisi sering disebut-sebut sebagai penyebab penting hipoalbuminemia. Memang, banyak penelitian laboratorium dan klinis menunjukkan bahwa sintesis albumin menurun selama keadaan kekurangan gizi. Sintesis albumin berkurang sebanyak 50% setelah 24 jam puasa dan terutama diucapkan dalam situasi di mana kekurangan gizi protein mendominasi (Doweiko & Nompleggi, 1991; Peters, 1996) Namun, itu adalah catatan penting bahwa penurunan kemampuan sintesis albumin ini dan penurunan kadar serum albumin secara klinis hanya terjadi pada kasus malnutrisi kronis karena kapasitas hepatosit untuk mensintesis albumin dengan cepat menjadi normal setelah di refeeding (Rothschild, 1988). Pada beberapa pasien, malabsorpsi nutrisi dan peningkatan kehilangan protein usus dapat menjadi penyebab malnutrisi protein kronis (Rothschild dkk, 1972).

b. Peningkatan Kehilangan Protein

Penurunan albumin secara klinis muncul sebagai hasil dari penyakit yang menyebabkan kehilangan protein. Sejumlah besar albumin dapat hilang dalam kaitannya dengan perdarahan serta nefropati yang kehilangan protein, enteropati, dan dermatopati. Perdarahan menyebabkan hilangnya semua konstituen dari seluruh darah, termasuk eritrosit, albumin, dan globulin. Secara umum, hipoalbuminemia akibat kehilangan darah tidak muncul sebagai diagnostis. Biasanya lokasi kehilangan darah dapat diketahui dengan jelas. Bahkan ketika

lokasi hilangnya darah tersembunyi yang menyebabkan terjadinya anemia bersamaan dengan hipoglobulinemia maka penanganan yang harus dilakukan dimulai dengan segera mencari lokasi perdarahan (Juliene, 2004).

Nefropati dengan kehilangan protein (glomerulonefritis atau amiloidosis glomerulus) terjadi akibat perubahan glomerulus dengan gangguan mekanisme penyaringan normal. Kehilangan albumin melalui glomerulus normal minimal (0,004%) karena meskipun ukuran pori efektif yang mirip dengan ukuran molekul albumin, ada muatan negatif yang kuat untuk menembus membran glomerulus (Peters, 1996). Albumin yang bermuatan negatif harusnya berada jauh dari pori-pori berukuran sama. Namun, dalam nefropati dengan kehilangan protein, muatan negatif yang biasanya ada pada glomeruli hilang dan pori-pori glomerulus melebar. Karena protein nonalbumin yang lebih besar dipertahankan oleh glomerulus yang rusak, hipoalbuminemia sering disertai dengan konsentrasi serum globulin yang normal atau bahkan meningkat. Selain peningkatan kehilangan glomerular albumin, katabolisme albumin dalam tubulus ginjal dapat berkontribusi signifikan terhadap hipoalbuminemia pada pasien nefropati dengan kehilangan protein, namun mekanismenya masih kurang dipahami (Doweiko & Nompleggi, 1991; Rothschild dkk, 1972; Peters, 1996).

Kehilangan albumin dapat terjadi melalui mekanisme serupa pada enteropati dengan kehilangan protein dan dermatopati dengan kehilangan protein. Kedua proses penyakit melibatkan area permukaan eksudatif yang luas, baik area yang berada di usus (misal penyakit radang usus parah) atau di kulit (misal luka

bakar akibat panas yang luas, nekrosis epidermal toksik). Lesi eksudatif menyebabkan hilangnya semua protein serum secara bersamaan, menghasilkan hipoalbuminemia dan hipoglobulinemia bersamaan. Penyumbatan limfatik, seperti yang terjadi pada limfangiektasia usus, juga dapat menyebabkan enteropati dengan kehilangan protein (Rothschild dkk, 1972). Enteropati dengan kehilangan protein biasanya berhubungan dengan malabsorpsi, menurunnya penyerapan asam amino dan malnutrisi kronis dapat memperburuk keadaan hipoalbuminemia (Juliene, 2004).

c. Distribusi Ulang Albumin

Albumin didistribusikan antara kompartemen ekstra dan intravaskular. Redistribusi terjadi selama penyakit yang menyebabkan peradangan pembuluh darah, dengan pelebaran celah antara sel-sel endotel, seperti peritonitis, radang selaput dada, dan vaskulitis. Tingkat redistribusi albumin dari ruang intra ke ekstrasvaskular kemungkinan berkorelasi dengan tingkat keparahan dan tingkat peningkatan permeabilitas vaskular. Pada sepsis, misalnya, peningkatan permeabilitas vaskular memungkinkan translokasi berlebihan dan hilangnya albumin dari ruang intravaskular. Kehilangan ini dapat diukur sebagai tingkat pelarian transkapiler; pada manusia dengan syok septik, tingkat pelarian transkapiler dapat ditingkatkan lebih dari 300% (Fleck dkk, 1985). Karena redistribusi kompartemen menyertai penyakit inflamasi, efek protein fase akut negatif kemungkinan merupakan faktor yang berkontribusi terhadap hipoalbuminemia pada banyak penyakit. Terlepas dari penyebab peningkatan

permeabilitas pembuluh darah dan redistribusi albumin, hasilnya adalah bukanlah suatu hal yang baik. Translokasi albumin menyebabkan hipoalbuminemia intravaskular. Pada kondisi lebih lanjut dapat meningkatkan permeabilitas vaskular dan menyebabkan lebih banyak kehilangan albumin intravaskular (Sanabria & Vargas, 1988; Ramirez-Vick & Vargas, 1993; Emerson, 1989).

d. Pengenceran albumin

Seperti halnya hemokonsentrasi dapat menghasilkan peningkatan konsentrasi albumin serum yang terukur, hemodilusi dapat menyebabkan penurunan minor dalam albumin serum. Terapi cairan intravena yang agresif dapat menyebabkan penurunan yang terukur. Penyakit yang menyebabkan retensi cairan seperti penyakit jantung atau gagal ginjal akut oliguria/anurik juga dapat menyebabkan pengenceran albumin intravaskular. Pada sebagian besar, penurunan kecil dalam konsentrasi albumin yang disebabkan oleh pengenceran saja tampaknya tidak menghasilkan konsekuensi klinis. Namun, ketika penyebab lain hipoalbuminemia hadir, pengenceran albumin serum yang sudah berkurang dapat memiliki efek yang merugikan (Juliene, 2004).

6. Komplikasi Hipoalbuminemia

Komplikasi klinis hipoalbuminemia mencerminkan fungsi molekul. Hipoalbuminemia ringan memiliki sedikit komplikasi klinis yang mungkin dapat terjadi. Namun, hipoalbuminemia sedang hingga berat dapat mengakibatkan komplikasi klinis yang berpotensi mengancam jiwa (Juliene, 2004).

a. Akumulasi Fluida dan Kehilangan Volume Intravaskular

Karena pentingnya albumin dalam mempertahankan tekanan onkotik koloid plasma, hipoalbuminemia berat dapat mengakibatkan akumulasi cairan ekstrasvaskular. Dengan asumsi integritas vaskular, ekstrasvasi cairan jarang terjadi pada spesies hewan ketika konsentrasi albumin serum lebih besar dari 1,5 g/dl (Willard dkk, 1999). Ketika permeabilitas vaskular meningkat karena vaskulitis dengan penyebab apa pun, penurunan albumin intravaskular yang lebih ringan dapat menyebabkan pasien mengalami akumulasi cairan. Namun, saat albumin menurun, permeabilitas mikrovaskular dapat meningkat, yang menimbulkan potensi penurunan lebih lanjut dalam serum albumin dan lebih banyak akumulasi cairan. Akumulasi cairan dapat dilihat secara perifer pada jaringan subkutan (misal edema tungkai dan ventrum distal) atau di dalam rongga tubuh. Cairan jarang menumpuk di interstitium paru karena dilindungi terhadap edema. Hal ini terjadi karena adanya saluran natrium dan ATPase natrium-kalium dalam epitel alveolar yang membentuk gradien osmotik dan memungkinkan air bergerak secara pasif keluar dari alveoli dan interstitium (Matthay, 2003). Volume plasma intravaskular hilang bersamaan dengan akumulasi cairan ekstrasvaskular. Hal tersebut disebabkan karena hilangnya tekanan onkotik koloid intravaskular dan ketidakmampuan yang dihasilkan untuk mempertahankan cairan dalam kompartemen intravaskular.

Kejadian akumulasi cairan tergantung pada lokasi dan luas akumulasi cairan ekstrasvaskular. Penyembuhan luka dapat terganggu karena pembentukan edema

interstisial (Doweiko dan Nompleggi, 1991). Edema mukosa GI dapat menyebabkan penurunan penyerapan nutrisi, ileus usus dan usus kecil, dan penurunan toleransi pemberian makanan enteral (Woods dan Kelley, 1993). Edema pada gastrointestinal dapat memperburuk kondisi hipoalbuminemia melalui penurunan penyerapan nutrisi dan kehilangan albumin lebih banyak dari permukaan mukosa yang berubah. Asites dan edema perifer dapat menyebabkan ketidaknyamanan pasien, dan efusi pleura atau peritoneum yang parah pada akhirnya dapat menyebabkan gangguan pernapasan.

b. Risiko Tromboemboli

Risiko kejadian tromboemboli meningkat pada pasien dalam dengan penyakit yang disertai dengan hipoalbuminemia sedang hingga berat. Antitrombin III, antikoagulan protein utama, sangat mirip ukurannya dengan molekul albumin. Keadaan penyakit seperti nefropati yang disertai kehilangan protein yang mengakibatkan kehilangan albumin yang tinggi sering menyebabkan hilangnya antitrombin III secara bersamaan. Ketika antitrombin III hilang lebih dari faktor prokoagulan, tromboemboli dapat terjadi (Cook dan Cowgill, 1996). Enteropati yang disertai kehilangan protein tampaknya terkait dengan tromboemboli yang lebih jarang dibandingkan nefropati yang disertai kehilangan protein. Ini mungkin karena faktor pro dan antikoagulan yang hilang melalui lesi yang lebih besar di mukosa gastrointestinal, memungkinkan keseimbangan yang lebih besar antara faktor pro dan antikoagulan. Meningkatnya risiko kejadian tromboemboli pada hewan dengan hipoalbuminemia tidak sepenuhnya dijelaskan oleh hilangnya

bersamaan antitrombin III. Albumin memodulasi koagulasi secara langsung, seperti yang dijelaskan sebelumnya. Kehilangan kapasitas modulasi ini dapat menyebabkan hiperagregasi trombosit dan karenanya meningkatkan risiko tromboemboli.

c. Mengurangi Ketersediaan Operator

Penurunan kadar albumin mengakibatkan penurunan kapasitas zat pembawa yang terutama diangkut oleh albumin (yaitu beberapa obat, bilirubin, radikal bebas). Hipoalbuminemia menghasilkan peningkatan konsentrasi zat-zat ini dalam bentuk bebas dan tidak terikat. Untuk obat yang sangat terikat dengan albumin, hipoalbuminemia dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi obat bebas dan karenanya meningkatkan kejadian efek samping. Atau, peningkatan konsentrasi obat bebas dapat mengakibatkan kemanjuran yang menurun. Karena ada lebih banyak obat bebas dan lebih sedikit obat yang terikat dalam sirkulasi yang dihasilkan dari penurunan konsentrasi albumin, lebih banyak obat bebas tersedia untuk segera dikatabolisme (Doweiko dan Nompleggi, 1991).

7. Farmakokinetika dan Farmakodinamika Albumin

Setelah *Human Albumin* (HA) diberikan melalui infus, distribusinya dalam kompartemen ekstrasvaskular selesai setelah 7-10 hari. Sekitar 10% HA yang diinfuskan bermigrasi dari ruang intravaskular dalam 2 jam (Parving & Rossing, 1973). 75% albumin yang ditransfusikan didistribusikan ke ruang ekstrasvaskular setelah 2 hari (Guthrie & Hines, 1991). Dalam kondisi tertentu (misal dalam sepsis), proses distribusi ini terjadi lebih cepat. Dalam pengaturan ini, kebocoran kapiler

albumin dapat meningkat hingga 13 kali tingkat normalnya. Dengan demikian, semakin tinggi integritas endotel maka semakin besar kebocoran dan semakin rendah tingkat albumin plasma (Boltd, 2010).

Selama hampir 40 tahun, albumin dan IgG telah diketahui memiliki waktu paruh biologis yang relatif lebih lama, masing-masing 20 dan 21 hari pada manusia. Jika dibandingkan dengan protein plasma lainnya, protein-protein tersebut menunjukkan waktu paruh 8 hari paling lama. Protein yang dimaksud di antaranya transferrin, fibrinogen, haptoglobin, IgA, dan IgM (Freeman & Gordon, 1965). Selain itu, baik albumin dan IgG telah menunjukkan hubungan langsung antara konsentrasi serum dan laju katabolik fraksional (FCR) yaitu semakin terkonsentrasi protein, semakin besar FCR dan tidak ada protein plasma lain yang menunjukkan hubungan ini. Katabolisme protein plasma lainnya berbanding terbalik atau tidak terkait dengan konsentrasinya. Waktu paruh dari albumin yang diinfuskan pada pasien hipoalbuminemia adalah selama 115 hari, banyak lipat lebih besar dari 20 hari dari individu normal (Cormode dkk, 1975).

8. Komposisi Larutan Albumin

Tabel 1: Komposisi Larutan Albumin menurut Depkes RI (1995) dan Soni (2009)

	Albumin 5%	Albumin 20%	Albumin 25%
Albumin	50 g/l	200 g/l (20 g)	250 g/l (25 g)
Tekanan Onkotik	26-30 mmHg	100-200 mmHg	
Natrium	130-160 mmol/l	70-160 mmol/l	
Potassium	<2 mmol/l	<10 mmol/l	
Ukuran Sediaan	500 ml	100 ml	100 ml

9. Indikasi Penggunaan Albumin

Tabel 2: Indikasi penggunaan albumin (Giancarlo dkk, 2009).

Indikasi	Keterangan	Tingkat Rekomendasi
<i>Sesuai indikasi umum</i>		
Parasentesis	5g albumin/L cairan asites dikeluarkan, setelah parasentesis volume >5L.	1C+
Plasmapheresis terapi	Untuk penggantian > 20 mL/kg cairan pada satu sesi atau > 20 mL/kg/minggu cairan bila lebih dari satu sesi.	2C+
Peritonitis bakteri spontan	Berkaitan dengan antibiotik.	1C+
<i>Sesuai indikasi khusus (apabila memenuhi kriteria)</i>		
Operasi jantung	Pengobatan pilihan terakhir setelah kristaloid dan koloid non-protein.	2C+
Operasi besar	Albumin tidak boleh digunakan dalam waktu singkat atau segera pasca operasi. Hanya dapat digunakan pada indikasi : albumin serum < 2 g / dL setelah normalisasi volume sirkulasi.	2C+
Sirosis hati dengan asites refrakter	Umumnya tidak efektif, kecuali pada pasien dengan serum albumin < 2 g / dL.	2C
Kontraindikasi untuk penggunaan koloid non protein	<ul style="list-style-type: none"> - Kehamilan dan menyusui; - Periode perinatal dan bayi awal; - Gagal hati akut; - Gagal ginjal sedang-berat (terutama ketika anuria / oligouria); - Pengobatan dialisis dengan adanya kelainan hemostasis parah dan kadar albumin awal <2 - 2,5 g/dL; - Perdarahan intrakranial; - Hipersensitivitas. 	2C

Tabel 2: Indikasi penggunaan albumin (Giancarlo dkk, 2009) (lanjutan).

Indikasi	Keterangan	Tingkat Rekomendasi
Syok hemoragik	Hanya pada kasus : - Kurangnya respon terhadap kristaloid atau koloid; - Kontraindikasi untuk penggunaan koloid non-protein.	1A
Sindrom hepatorenal	Berkaitan dengan obat vasokonstriksi.	2B
Sindrom nefrotik	Hanya pada pasien dengan kadar albumin < 2 g/dL dengan hipovolemia dan/atau edema paru.	2C
Transplantasi organ	Pada periode pasca operasi setelah transplantasi hati untuk mengontrol asites dan edema perifer, untuk mengganti kehilangan cairan asites dari tabung drainase, jika albumin <2,5 g / dL dengan hematokrit > 30%.	1C
Terbakar	Dalam kasus luka bakar > 30% luas permukaan tubuh, setelah 24 jam pertama.	2C+
<i>Dosis</i>		
Dosis yang diperlukan untuk mendapatkan albumin 2,5 g / dL : Dosis (g) = [konsentrasi albumin yang diinginkan (2,5 g/dL) - konsentrasi albumin aktual (g/dL)] x volume plasma (0,8 x kg)		

10. Sediaan Albumin yang Beredar di Indonesia

Tabel 3: Sediaan albumin yang beredar di Indonesia (ISO, 2014; MIMS, 2014)

Nama Dagang	Produsen / Distributor	Kekuatan	Kemasan
Albapure	Dexa Medica	20%	50 ml; 100 ml
Albuman	Graha Farma	20%	50 ml; 100 ml
Albuminar	Dexa Medica	25%	50 ml; 100 ml

Tabel 3: Sediaan albumin yang beredar di Indonesia (ISO, 2014; MIMS, 2014)
(lanjutan)

Nama Dagang	Produsen / Distributor	Kekuatan	Kemasan
Human Albumin Behring	CSL Behring	20%	50 ml; 100 ml
Octalbin 20	Kalbe Farma	20%	50 ml; 100 ml
Octalbin 25	Kalbe Farma	25%	50 ml; 100 ml
Plasbumin 20	Dipa Pharmalab Intersains	20%	50 ml; 100 ml
Plasbumin 25	Dipa Pharmalab Intersains	25%	50 ml; 100 ml
Zenalb	Ikapharmindo	20%	50 ml; 100 ml

B. Biaya Kesehatan

1. Biaya Medik langsung

Biaya yang harus dibayar oleh pasien untuk kompensasi pelayanan kesehatan yang telah didapat oleh pasien dikenal dengan biaya medik langsung atau *direct medical cost*. Biaya-biaya yang dimasuk dengan biaya medik langsung terdiri atas biaya obat, biaya pemeriksaan atau jasa dokter, biaya pemeriksaan di laboratorium, biaya yang diperlukan dalam pemantauan efektivitas serta efek samping, dan lain-lain (Satibi dkk, 2014).

2. Biaya Langsung Nonmedik

Biaya langsung nonmedik merupakan biaya yang akan dikeluarkan oleh pasien yang tidak terkait langsung dengan pelayanan medis yang diterima pasien. Contoh dari biaya langsung nonmedik seperti transportasi pasien ke rumah sakit,

makanan, serta jasa pelayanan lainnya yang diberikan pihak rumah sakit (Vogenberg, 2001).

3. Biaya Tidak Langsung

Definisi dari biaya tidak langsung yaitu biaya yang dapat mengurangi produktivitas pasien. Kategori biaya ini dapat pula didefinisikan sebagai biaya yang hilang dikarenakan waktu produktif yang hilang atau berkurang. Sebagai contoh yaitu pasien yang kehilangan pendapatan karena sakit yang berkepanjangan sehingga tidak dapat memberikan nafkah pada keluarganya, atau pendapatan berkurang karena kematian yang cepat (Vogenberg, 2001).

4. Biaya Tak Terduga

Kategori biaya ini merupakan biaya yang dikeluarkan namun bukan merupakan hasil dari tindakan medis serta tidak dapat diukur dalam mata uang. Biaya yang sulit diukur seperti rasa nyeri/cacat, kehilangan kebebasan, efek samping atau biaya-biaya lain yang sifatnya subyektif. Kategori biaya ini didapat dari suatu keadaan psikologis sehingga sukar dikonversikan dalam nilai mata uang (Vogenberg, 2001).

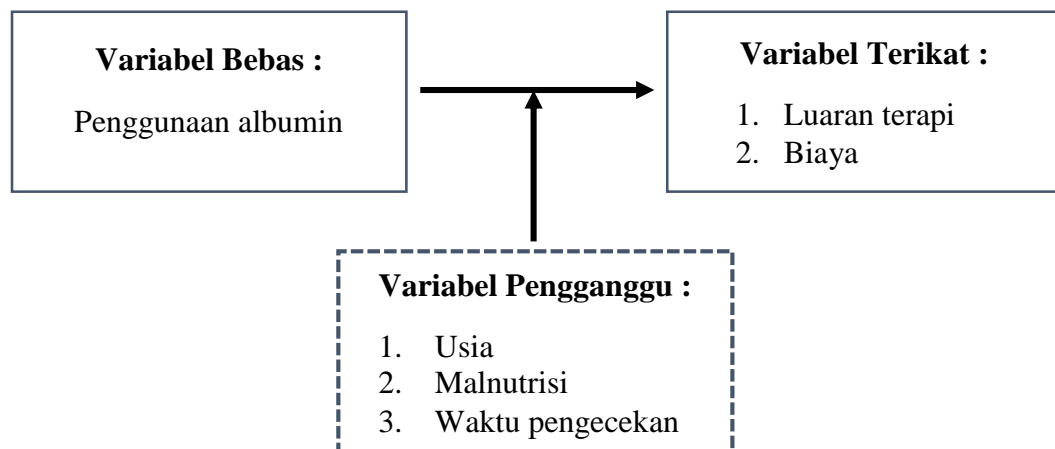
C. Kerangka Konsep

1. Uraian Kerangka Konseptual

Penurunan kadar/konsentrasi albumin dapat memberikan pengaruh terhadap peningkatan morbiditas pasien dan juga mortalitas pasien. Beberapa faktor yang

dapat menyebabkan terjadinya penurunan nilai albumin di dalam serum adalah penurunan sintesis albumin, peningkatan degradasi albumin, peningkatan redistribusi albumin, dan peningkatan pengenceran albumin yang berkaitan dengan kondisi patologis pasien seperti sirosis hati, gangguan ginjal, sepsis, dan lain-lain. Pemberian albumin dilakukan untuk mengurangi resiko-resiko yang akan timbul pada tubuh apabila pada tubuh terjadi hipoalbuminemia. Harga albumin yang relatif tidak murah diharapkan bisa sesuai dengan luaran terapi yang didapatkan oleh pasien.

2. Skema Kerangka Konseptual



D. Keterangan Empirik

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui luaran dari pemberian terapi albumin, yang dilihat dari capaian kadar albumin setelah pemberian terapi albumin yang meningkat, menurun, atau tetap pada pasien. Selain itu dilakukan pengamatan biaya untuk mengetahui rata-rata biaya terapi albumin terhadap biaya medik

langsung yang dikeluarkan oleh pasien yang dirawat di instalasi rawat inap di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta tahun 2016.