

HIPOALBUMINEMIA PADA PASIEN SAKIT KRITIS**Ceva Wicaksono Pitoyo, Ardeno Kristianto**Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI RSCM**ABSTRAK**

Hipoalbuminemia pada keadaan sakit kritis merupakan penanda mortalitas yang penting. Patofisiologi terjadinya hipoalbuminemia pada pasien sakit kritis memiliki beberapa penyebab, meliputi penurunan produksi, adanya mediator peradangan, kebocoran vascular, serta malnutrisi. Pemberian albumin manusia intravena perlu dipertimbangkan diberikan untuk hipoalbuminemia pada sakit kritis

Kata kunci: Hipoalbuminemia, sakit kritis

ABSTRACT

Hypoalbuminemia in critical illness is an important marker of mortality. The pathophysiology of hypoalbuminemia in critical illness including decrease of production, inflammation marker, vascular leakage, and malnutrition. Administration of intravenous human albumin is needed to be considered for treatment of hypoalbuminemia in critical illness.

Keywords: hypoalbuminemia, critical illness

Address for correspondance :**Ceva Wicaksono Pitoyo, Ardeno Kristianto**

Email : cevawpitoyo@gmail.com ; ardeno.kristianto@gmail.com

How to cite this article :**HIPOALBUMINEMIA
PADA PASIEN SAKIT KRITIS**

Pendahuluan

Hipoalbuminemia adalah kadar albumin darah yang kurang dari normal yaitu kurang dari 3,5 g/dl.¹ Berbagai keadaan dapat menyebabkan hipoalbuminemia pada pasien, seperti sepsis, luka/ulkus, sirosis hati, sindroma nefrotik serta malnutrisi.^{2,3} Prevalensi hipoalbuminemia di perawatan dapat mencapai seperlima dari pasien yang dirawat, terutama di ruang sakit kritis. Hipoalbuminemia merupakan salah satu faktor risiko independen mortalitas selama perawatan di rumah sakit. Setiap penurunan 0,25 g/dl dari konsentrasi albumin darah dapat mengakibatkan peningkatan risiko mortalitas hingga 24-56%. Albumin juga merupakan faktor yang diperhitungkan dalam penilaian beratnya pasien sakit kritis dengan skor APACHE (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) III dan IV.^{4,5}

Satu meta analisis tahun 1998, melaporkan bahwa pemberian albumin manusia intravena, justru dapat meningkatkan mortalitas.^{6,7,8} Harus diakui studi ini memiliki variasi pasien yang terlalu beragam sehingga tidak dapat dipastikan apakah peningkatan mortalitas adalah murni akibat pemberian infus albumin manusia ataukah semata-mata karena kelompok penyakit tertentu yang tidak cocok dengan pemberian koreksi hipoalbumin secara cepat. Sebaliknya pada tahun 2011 dilaporkan meta analisis yang justru melaporkan penurunan mortalitas dengan pemberian albumin intravena pada pasien rawat inap.⁹

Pada saat ini terdapat kecenderungan pemberian albumin hanya didasarkan pada kadar albumin yang rendah (<2,5 g/dl), tanpa mempertimbangkan penyakit dasar dan proses terjadinya hipoalbuminemia.¹⁰

Penggunaan batas 2,5 g/dl adalah berdasarkan peningkatan risiko mortalitas mencapai 19 kali lipat dibandingkan pasien dengan kadar albumin

normal. Diperkirakan terdapat sekitar 5% pasien dengan hipoalbuminemia berat (<2,5g/dl).³

Jatiningsih di Yogyakarta melaporkan bahwa prevalensi penggunaan albumin yang tidak tepat mencapai 41%.¹¹ Demikian pula di Amerika Serikat, survei terhadap 53 rumah sakit menunjukkan albumin manusia intravena diberikan secara tidak tepat pada 57,8% pasien dewasa dan 52,2% pasien pediatrik.^{12,13}

Albumin manusia sendiri merupakan substitusi plasma nondarah paling mahal untuk tata laksana hipoalbuminemia dan hipovolemia.¹² Larutan albumin memiliki harga sepuluh kali lipat larutan koloid dalam penggunaannya sebagai *plasma expander*.¹⁴ Dengan demikian, terdapat rasio yang kurang seimbang antara keuntungan dan kerugian yang didapat (*risk and benefit ratio*). Di RSCM, jumlah albumin hiperonkotik yang digunakan mencapai sekitar 5500 botol kemasan 100 ml per tahun dengan beban biaya sebesar 5,6 milyar rupiah. Dengan meminjam prevalensi pemberian yang tidak tepat dari RS Sardjito sebesar 41%, maka pemborosan biaya terkait pemberian infus albumin manusia dapat mencapai 2,3 milyar rupiah.

Implementasi restriksi penggunaan albumin tidak memiliki efek negatif terhadap mortalitas unit perawatan intensif (*intensive care unit / ICU*), tetapi justru dapat mengurangi biaya hingga 56%.¹²

Metabolisme dan Distribusi Albumin

Albumin tidak disimpan di hati, tetapi segera disekresikan ke sistem limfe hepatik atau ke sinusoid. Albumin memiliki waktu paruh sirkulasi sekitar 16-18 jam. Albumin akan bersirkulasi dari ruang/ rongga intravaskular menembus dinding kapiler ke ruang interstitial, dan kembali ke ruang intravaskular melalui sistem limfatik.^{14,15,16} Albumin memiliki kapasitas yang tinggi dalam mengikat air (sekitar 18 ml/ g), waktu tinggal di intravaskular

selama sekitar 4 jam dalam kondisi permeabilitas kapiler fisiologis, dan waktu paruh *in vivo* 18-21 hari.¹²

Terdapat total 250-300 g albumin pada dewasa sehat dengan berat badan (BB) 70 kg dengan asumsi kadar albumin 3,5-5,0 g/kgBB.¹⁷ Dalam kondisi normal, konsentrasi albumin di ruang interstitial adalah separuh dari ruang intravaskular. Karena ukuran ruang interstitial dua kali lipat ruang intravaskular, ruang interstitial mengandung sekitar 50% dari total kandungan albumin tubuh.^{14,15,16} Kelompok albumin yang dapat diganti/ ditambah terletak di

kompartemen plasma (intravaskular), yaitu sekitar 120 g albumin (pada volume plasma 3 liter dengan kadar albumin 4 g/dl), sementara total massa albumin ekstrasvaskular adalah sekitar 160 g (dalam 10-12 liter volume interstitial) dengan sifat dan jumlah yang bervariasi, bergantung pada area anatomi yang berbeda (

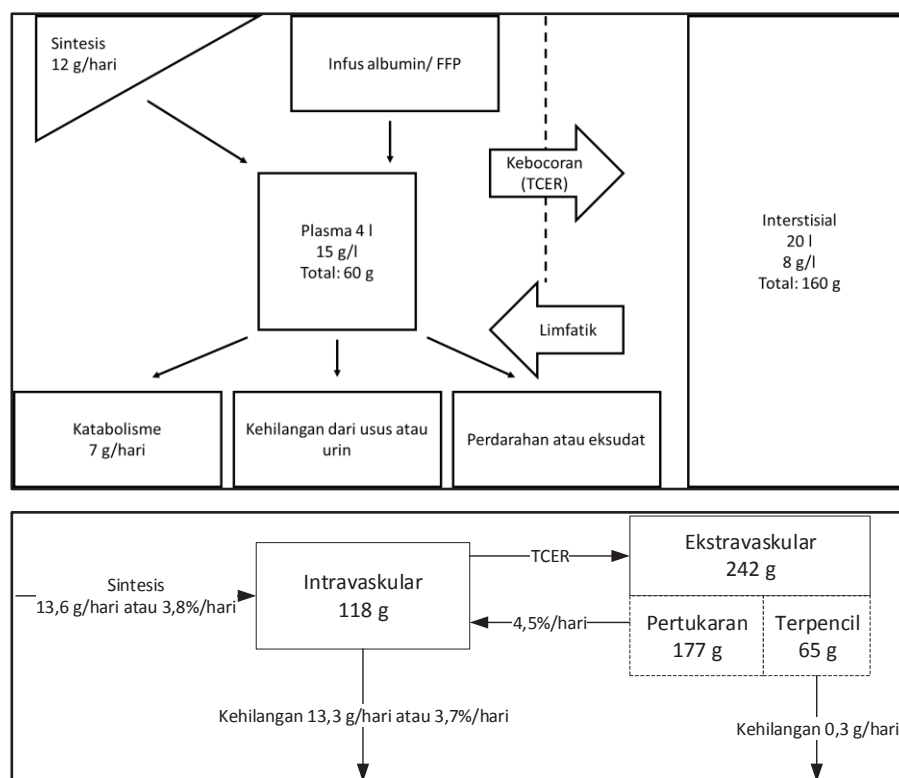
Tabel 1). Albumin dapat dilepaskan dengan mudah dari jaringan interstitial, sementara ikatannya kuat di organ kulit. Secara umum, kadar albumin interstitial (1,4 g/dl) lebih rendah dibandingkan kadar intravaskular.^{12,16}

Tabel 1. Distribusi albumin pada tubuh manusia normal^{17,18}

Organ	Albumin ekstrasvaskular			
	Jumlah per organ (g/ 70 kgBB)	Fraksi dari total (%)	Fraksi dari total ekstrasvaskular (%)	Konsentrasi di cairan (g/l)
Kulit	100	18,0	41	10-15
Otot	96	45,5	40	10-15
Liver	6	4,1	3	-
Usus	18	2,8	7	25-30
Subkutan	22	8,0	9	16
Albumin intravaskular				
Plasma	118	49	-	42

Sekitar 4-5% dari albumin intravaskular meninggalkan ruang intravaskular tiap jamnya pada individu sehat. Kecepatan keluarnya albumin transkapiler (*transcapillary escape rate* / TCER) ditentukan oleh kadar albumin bebas di

kapiler dan interstitial, permeabilitas mikrovaskular, gerakan molekul albumin (*solute*) dan pelarut (*solvent*), serta muatan elektrik transkapiler.¹⁶



Gambar 1. Dua model distribusi albumin pada dewasa sehat dengan BB 70 kg^{17,19,21,23}

Bersihan albumin dari intestisial dipengaruhi oleh aliran limfatik yang ditentukan oleh tekanan cairan interstitial, pompa intrinsik oleh pembuluh limfatik, efek kontraksi otot atau kompresi eksternal (misal: pulsasi arteri).¹⁶

Katabolisme terjadi dengan laju 9-12 g per hari (sekitar 4%) atau dapat mencapai 14 g per hari pada dewasa dengan BB 70 kg (5% dari pergantian protein di seluruh tubuh). Otot dan kulit memecah 40-60% albumin, sementara hati memetabolisme 15% atau kurang. Ginjal berperan mendegradasi sekitar 10% dan hanya beberapa gram yang menembus melalui membran glomerular. Kehilangan albumin melalui ginjal atau sistem urinarius biasanya tidak lebih dari 10-20 mg/hari. Sekitar 10% mengalami kehilangan melalui dinding lambung ke traktus gastrointestinal dalam bentuk pelepasan asam amino dan peptida yang sebagian mengalami reabsorpsi kembali, dengan hasil akhir kehilangan albumin sekitar 1 g/hari.^{17,20}

Proses degradasi albumin terjadi dengan carapinositosis dan fusi vesikelendositosis dengan lisosom pada sel endotelial. Hasil akhir pemecahan adalah asam amino bebas yang akan ditambahkan pada kelompok asam amino dalam sel dan plasma.¹⁷ Laju degradasi albumin berhubungan dengan kadar *atrial natri uretic peptide* (ANP). Beberapa kondisi menyebabkan katabolisme albumin menjadi berkurang, seperti kondisi kelaparan atau defisiensi yang dikaitkan dengan kurangnya sumber asam amino esensial dan selanjutnya menyebabkan rendahnya jumlah residu tirosin.¹⁶

Patofisiologi hipoalbuminemia

Kadar albumin plasma dipengaruhi oleh berbagai faktor mulai dari asupan potein, sintesis di hati, distribusi cairan tubuh, dan kecepatan degradasin serta eliminasinya.²¹ Secara fisiologis, terdapat keseimbangan antara sintesis dan degradasi albumin. Setiap hari metabolisme albumin mencapai 10% dari total

albumin plasma. Waktu paruh albumin rerata adalah 21 hari. Pada penurunan kadar albumin, metabolisme terhadap albumin juga akan menurun sehingga waktu paruh albumin akan memanjang. Sebaliknya apabila kadar albumin meningkat, kecepatan metabolisme albumin dapat meningkat hingga 50%.¹²

Kehilangan albumin dapat terjadi melalui jalur ginjal, gastrointestinal, dan kulit. Kehilangan pada kulit terjadi misalnya pada luka bakar dan ulkus. Hipoalbuminemia juga dapat terjadi akibat perubahan distribusi, seperti akibat hemodilusi. Kadar albumin plasma juga dapat dipengaruhi oleh perubahan bersih limfatik.²¹ Dalam kondisi peradangan dan keadaan kritis seperti infeksi, sepsis, reaksi autoimun, pembedahan mayor dan trauma, albumin plasma dapat menurun hingga 1-1,5 g/dl dalam 3-5 hari.²²

Pada sakit kritis, penurunan albumin terutamanya melalui kebocoran kapiler darah. Kebocoran albumin tersebut disebabkan oleh peningkatan permeabilitas yang diakibatkan oleh efek berbagai sitokin seperti interleukin 6 dan 2 (IL-6 dan IL-2), interferon alfa (IFN- α)²¹⁽⁴⁾ TCER ditemukan dapat meningkat hingga 2x lipat setelah operasi jantung bahkan 3 kali lipat pada keadaan syok sepsis.¹⁷

Sintesis albumin di hati menurun terkait kerja interleukin-6 (IL-6) dan sitokin lainnya sebagai respons fase akut pada keadaan peradangan berat. Pada peradangan berat hipoalbuminemia juga terkait redistribusi ke cairan ekstraseluler. Terdapat banyak mediator yang terkait dalam kejadian kebocoran kapiler. Di antara yang telah teridentifikasi adalah: sitokin (TNF- α dan IL-6) dan kemokin lain (*macrophage inflammatory protein 1 α*), metabolit asam arakidonat (leukotriene dan prostaglandin), peptida vasoaktif (bradikinin, histamin), komponen komplemen (C3a dan C5a), serta dari luar adalah endotoksin dari bakteri gram negatif.¹⁷

Pada peradangan, dengan perubahan permeabilitas kapiler, albumin berpindah ke interstisial dan selanjutnya akan menarik cairan ke ruang interstisial. Proses ini akan menyebabkan gangguan volume intravaskular dan sebaliknya edema jaringan. Edema jaringan akan berperan pada terjadinya hipoksia jaringan yang pada gilirannya akan membawa kegagalan multiorgan.¹⁴ Dengan demikian, penurunan albumin dalam kondisi kritis atau sepsis bisa merupakan protein fase akut dan bukan petanda malnutrisi.²³ Apabila protein fase akut seperti CRP meningkat pada keadaan berat sehingga disebut sebagai protein fase akut positif, maka albumin justru dapat disebut sebagai protein fase akut negatif. Apabila terjadi perbaikan pada proses peradangan akut berat, TCER akan membaik dan terjadi aliran kembali albumin melalui membran kapiler, serta terjadi pengembalian oleh sistem limfatik ke kompartemen intravaskular.¹⁷

Pada dasarnya hipoalbuminemia dalam kondisi peradangan akut bersifat sementara dan seharusnya membaik seiring perbaikan peradangannya. Akan tetapi peradangan yang berkepanjangan pada penyakit kritis dapat menyebabkan penghambatan sintesis albumin juga berkepanjangan. Pada peradangan, TNF dan IL-6 akan menurunkan transkripsi mRNA albumin. Proses ini juga berhubungan dengan bertambahnya transkripsi mRNA pada gen untuk protein fase akut positif seperti *C-reactive protein* (CRP) dan sebaliknya penurunan transkripsi mRNA albumin.^{24,25,26}

Di samping peradangan, berbagai keadaan sakit kritis juga memicu peningkatan perembesan albumin transvaskular. Berbagai keadaan itu antara lain adalah gagal jantung, hipertensi, shunting kardiopulmonar, iskemia dan/ atau reperfusi, peningkatan katekolamin, DM, hipotiroidisme, kemoterapi,

vaskulitis, glomerulonefritis, trauma, bedah mayor, luka bakar, bahkan pemberian cairan intravena yang terlalu cepat. Sementara itu usia

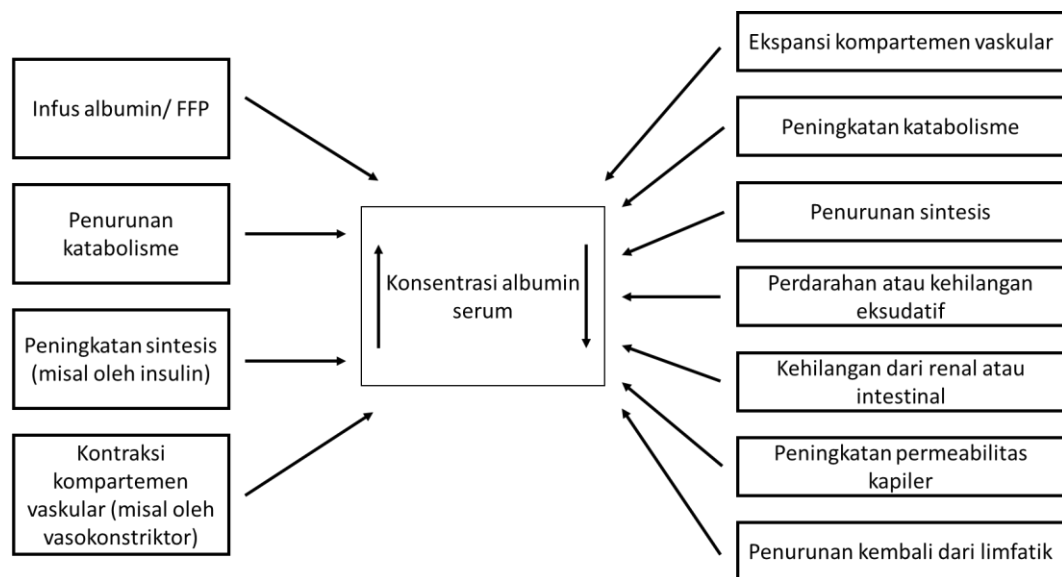
dan peningkatan LED juga berkaitan dengan hipoalbuminemia.

Tabel 2. Patofisiologi hipoalbuminemia pada penyakit²⁷

Penyakit atau kejadian hidup	Kadar albumin serum	Permeabilitas kapiler	Sintesis absolut serum Albumin	Waktu paruh albumin serum	Massa total albumin serum	Volume distribusi	VEGF
Penyakit liver tahap ChildPugh A, B, atau C	↓ s.d. ↓↓↓	↑ s.d. ↑↑↑	↓ s.d. ↓↓↓	↑ !!	↓ s.d. ↓↓	↓ s.d. ↓↓↓	↑
Infeksi, ringan hingga berat	↓ s.d. ↓↓↓	↑ s.d. ↑↑↑	↑ s.d. ↑↑↑	↓ s.d. ↓↓↓	↓ s.d. ↓↓↓	↑ s.d. ↑↑↑	↑
Trauma	↓ s.d. ↓↓	↑ s.d. ↑↑	↑ s.d. ↑↑	↓ s.d. ↓↓	Tidak ada data	↑ s.d. ↑↑	↑
Kegagalan organ tunggal	↓ s.d. ↓↓	Tidak ada data	↑ s.d. ↑↑↑	↑ s.d. ↑↑↑			↑
<i>Protein-losing enteropathy</i>	↓ s.d. ↓↓↓	↑ s.d. ↑↑↑	↑ s.d. ↑↑↑	↓ s.d. ↓↓	↓ s.d. ↓↓↓	↑ s.d. ↑↑↑	↑
Sindrom nefrotik	↓ s.d. ↓↓↓	↑ s.d. ↑↑↑	↑ s.d. ↑↑↑	↓ s.d. ↓↓	↓ s.d. ↓↓↓	↑ s.d. ↑↑↑	↑
Kanker	↓ s.d. ↓↓	↑ s.d. ↑↑	↑ s.d. ↑↑	↓ s.d. ↓↓	↓ s.d. ↓↓	↓ s.d. ↓↓	↑

Keterangan:

VEGF: *vascularendothelialgrowthfactor*; s.d.: sampai dengan



Gambar 2. Faktor yang mempengaruhi kadar albumin serum dalam kondisi penyakit kritis¹⁹

Makna Klinis Hipoalbuminemia

Kadar albumin yang rendah dalam 48 jam admisi berkaitan dengan peningkatan lama rawat dan mortalitas selama perawatan.¹² Kadar albumin <2,0 g/dl berasosiasi dengan tingkat

mortalitas mendekati 100%.²⁸⁽¹³⁾ Hipoalbuminemia dapat disebabkan atau diperberat oleh berbagai masalah, termasuk keganasan, gagal jantung, diabetes, malabsorpsi, sebagaimana disebutkan sebelumnya.

Hipoalbuminemia yang diperberat oleh masalah tersebut menunjukkan hipoksia jaringan yang selanjutnya dapat memperberat kegagalan multiorgan.¹⁴

Selain menjadi cerminan kondisi tubuh, beberapa hal dipostulasi terjadi dalam kondisi hipoalbuminemia, meliputi: penurunan seluruh fungsi yang berkaitan dengan albumin dan penurunan tekanan osmotik koloid plasma.^{19,21} Penurunan albumin dianggap mempengaruhi proses terapi yang diberikan kepada pasien, berkaitan dengan perannya sebagai tempat berikatan substansi farmakologis. Albumin terdiri dari empat tempat berikatan terpisah pada molekulnya, dengan masing-masing memiliki

spesifisitas yang bervariasi untuk substansi yang berbeda.¹⁶ Obat yang berikatan pada tempat yang sama akan berkompetisi untuk menempati sehingga akan saling menggeser satu sama lain (contoh: warfarin dan fenitoin), sementara obat yang memiliki tempat ikatan berbeda tidak saling menyingkirkan satu sama lain (contoh: warfarin dan diazepam). Volume distribusi obat-obatan yang terikat albumin dapat meningkat pada kondisi hipoalbuminemia sehingga mengurangi efikasinya.¹⁶ Terjadinya edema dianggap berkaitan dengan fungsi albumin dalam mempertahankan tekanan osmotik koloid. Walaupun demikian, gradien onkotik tidak dapat diprediksi hanya berdasarkan kadar albumin serum.¹⁹

Tabel 3. Kategori hipoalbuminemia berdasarkan derajat dan etiologi¹⁸

Derajat Serum	Hipoalbumin	Etiologi
<2 g/dl (Berat)		• Sindroma nefrotik • Gastroenteropati yang menyebabkan kehilangan protein • Sepsis
2-2,3 g/dl (Sedang)		• Sirosis hepatis • Glomerulonefritis
2,3-3 g/dl (Ringan)		• Reaksi fase akut, e.g. karsinoma, infeksi virus, dll • Malnutrisi energi dan protein

Pembagian derajat hipoalbuminemia dikaitkan dengan etiologinya dapat dilihat pada table 3. Penilaian tersebut diambil dari berbagai penelitian yang menyatakan bahwa kadar albumin kurang dari nilai tersebut meningkatkan mortalitas dan morbiditas selama perawatan. Walaupun demikian, dapat ditemukan kondisi analbuminaemia, yaitu kadar albumin yang sangat minimum pada pasien dan merupakan kondisi yang sangat langka, dengan tampilan klinis yang ringan (abnormalitas metabolisme lipid dan edema ringan) bahkan asimptomatik.

Hal ini menimbulkan pertanyaan apakah mortalitas yang terjadi terkait dengan keadaan hipoalbuminemia atau terkait dengan beratnya penyakit dasarnya yang menimbulkan hipoalbuminemia.¹⁹

Koreksi Hipoalbuminemia

Dalam waktu 2 jam setelah pemberian albumin manusia intravena, sepuluh persen albumin akan bermigrasi ke ekstrasvaskular. Dalam waktu 2 hari 75% infus albumin sudah akan berada di rongga ekstrasvaskular dan 7 – 10 hari distribusi

albumin ke kompartemen ekstrasvaskular akan tuntas. Dalam keadaan sakit kritis seperti sepsis, proses distribusi akan berlangsung lebih cepat dan kebocoran albumin transkapiler akan bertambah cepat hingga 13 kali lipat. Perlukaan dan infeksi dapat menyebabkan penurunan kadar albumin serum sekitar 1,0 hingga 1,5 g/dl dalam tiga hingga tujuh hari.²⁸ Dengan semakin beratnya derajat gangguan integritas endotel, kebocoran akan lebih besar dan kadar albumin plasma akan tampak lebih rendah.¹²

Hipoalbuminemia dalam kondisi kritis, tampaknya lebih mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan pemberiannya secara intravena tidak akan serta merta meningkatkan kadar albumin dalam tubuh. Hipoalbuminemia bermakna yang terjadi dalam sepsis seringkali tidak berkaitan dengan proses penurunan sintesisnya, didukung dengan waktu paruh albumin yang tetap sekitar 20 hari, sementara penurunan kadar albumin terjadi dalam waktu yang jauh lebih cepat dari waktu paruhnya (tiga hingga tujuh hari).²⁸ Bukti lain yang mendukung hal tersebut adalah tidak terjadinya penurunan sintesis albumin setelah pemberian endotoksin pada studi hewan dan manusia.¹⁵

Hal yang perlu diperhatikan adalah proses distribusi albumin pascatransfusinya. Ketika 100 ml larutan albumin 25% diberikan, terdapat peningkatan volume intravaskular dalam 30-60 menit, dengan peningkatan volume akhir adalah sebesar 450 ml. Volume intravaskular terekspansi dengan translokasi 350 ml dari cairan interstisial disertai depresi cairan ekstraseluler. Albumin eksogen berdistribusi ke ruang intravaskular dalam waktu paruh 16 jam, serupa dengan albumin endogen.²⁹ Sekitar 10% dari albumin yang diberikan meninggalkan rongga vaskular dalam dua jam.²⁸

Albumin manusia seringkali digunakan dalam bidang hepatologi, didukung oleh berbagai penelitian dan meta analisis untuk tata laksana beberapa komplikasi dari sirosis. Albumin

manusia juga digunakan untuk berbagai kondisi spesifik, seperti pada sindroma nefrotik, pankreatitis, pembedahan mayor, kernikterus, plasmapheresis, dan penyakit *graft versus host*.³⁰

Sementara itu, masih didapatkan bukti yang kontroversial terkait resusitasi menggunakan cairan yang mengandung albumin dibandingkan kristaloid saja. Satu meta analisis melaporkan tidak didapatkannya perbedaan antara keduanya, sementara meta analisis lainnya melaporkan keuntungan pemberian cairan yang mengandung albumin terkait mortalitas.^{31,32,33}

Rekomendasi penggunaan infus albumin manusia

Dengan adanya segala keterbatasan biaya, ketersediaan, bukti klinis dan epidemiologis, pemberian infus albumin manusia seyogyanya dalam restriksi untuk indikasi yang terbukti efektifitas.¹² Di Italia rekomendasi yang kuat umumnya adalah pada kasus-kasus gagal hati. Kasus-kasus tersebut meliputi : parasentesis dengan volume > 4 liter (sebesar 5 – 8 g / liter cairan asites yang dikeluarkan), plasmaferesis terapeutik (sebagai penukar > 20 ml/kg dalam setiap sesi), keadaan peritonitis bakterial spontan untuk kepentingan pemberian antibiotik (1,5 g/kg di awal dan 1 g/kg di dari ketiga), juga pada sindroma hepatorenal untuk kombinasi vasokonstriktor (1 g/kg BB dilanjutkan 20-40 g/hari). Pada operasi besar dan sirosis hati, disarankan albumin manusia diberikan untuk mengoreksi hipoalbumin hanya bila kadarnya ≤ 2 g/dl.³⁴ Transfusi albumin manusia juga disarankan bila pasien dengan indikasi pemberian koloid tetapi tidak boleh diberikan koloid sintetik seperti pada keadaan kehamilan dan menyusui, periode perinatal dan bayi awal, gagal hati akut, gagal ginjal sedang-berat (terutama ketika terjadi anuria/ oliguria), tatalaksana dialisis dalam keadaangangguan hemostasis berat dan kadar albumin <2-2,5 g/dl, perdarahan intrakranial,

serta hipersensitivitas terhadap kristaloid / koloid.³⁵

Berbeda dengan rekomendasi di Italia, di Amerika Serikat, *The University Health System Consortium* (UHC) merekomendasikan kristaloid sebagai tata laksana pilihan pertama untuk ekspansi volume diikuti pemberian albumin hanya setelah pasien memenuhi kriteria tertentu atau memiliki kontraindikasi penggunaan kristaloid atau koloid nonprotein (*nonprotein colloids* / NPCs).¹³

Selanjutnya rekomendasi Italia menyatakan bahwa pemberian albumin manusia dapat menjadi pilihan kedua (alternatif) bila pasien memerlukan restriksi natrium, telah gagal dengan kristaloid/ koloid, luka bakar > 50% luas tubuh, asites resisten diuretik, hipovolemia, diare berat (>2 l/hari) dan hipoalbuminemia < 2 g/dl.³⁵

Suplementasi oral terhadap keadaan hipoalbuminemia

Patofisiologi penyebab hipoalbuminemia pada pasien sakit kritis memiliki berbagai jalur, mulai dari turunnya sintesis, peradangan, kebocoran vaskular hingga malnutrisi. Pemberian albumin manusia intravena dipertimbangkan diberikan pada keadaan penyebab tertentu (terutama pada kasus gagal hati) dan pada tingkat berat tertentu saja. Hipoalbuminemia terkait malnutrisi umumnya dihubungkan dengan tingkat hipoalbuminemia yang ringan. Suplementasi oral terhadap keadaan hipoalbuminemia sampai saat ini masih dipandang sebagai cara mengoreksi hipoalbuminemia hanya yang terkait penyebab malnutrisi.

Berbagai penelitian mulai menunjukkan suplementasi oral atau enteral dengan protein berbasis telur berhasil meningkatkan albumin pasien. Akan tetapi suplementasi makanan protein tinggi berbasis albumin dilaporkan dapat

meningkatkan mual dan muntah pada pasien terutama dengan gagal ginjal.^{36,37}

Penelitian tahun 2013 terhadap 20 pasien sepsis di Medan melaporkan bahwa pemberian kapsul ekstrak ikan gabus (*Channa striata* atau *Ophiocephalus striatus*), yang mengandung protein tinggi, selama 3 hari gagal menunjukkan peningkatan albumin pada pasien sepsis.³⁸ Penelitian tersebut juga melaporkan bahwa pasien sepsis yang mendapat suplementasi putih telur cenderung untuk tetap menurun kadar albumin serumnya, walaupun penurunannya tak bermakna. Pada akhirnya didapatkan pada penelitian tersebut pemberian ekstrak *Channa* berbeda bermakna dalam menahan laju penurunan albumin dibanding putih telur. Selanjutnya laporan tahun 2016 di Medan berhasil menunjukkan peningkatan albumin secara bermakna pada pasien sepsis dengan pemberian ekstrak *Channa* yang diproses dengan metode *freezy dryer*. Hasil ini berbeda bermakna dari plasebo yang justru menghasilkan penurunan albumin.³⁹ Penelitian di Malang tahun 2014, menunjukkan peningkatan albumin berbeda bermakna pada pemberian *Channa* bila suhu pasteurisasinya berbeda.⁴⁰ Penelitian di Malang pada tahun yang sama bahkan berhasil membuktikan bahwa peningkatan albumin serum tidaklah berbeda bermakna antara pemberian infuse albumin manusia 20% 100 ml dengan suplementasi ekstrak *Channa* dengan metode *freezy dryer*. Yang menarik dari laporan tersebut adalah peningkatan dosis ekstrak *Channa* yang diberikan tidak menghasilkan peningkatan yang lebih tinggi lagi terhadap kadar albumin serum.⁴¹ Studi lain melaporkan ekstrak *Channa striata* yang diberikan selama 4 hari pada 30 pasien di ICU terbukti meningkatkan albumin. Demikian pula ekstrak *Channa* 9 hari juga dilaporkan meningkatkan albumin pada 30 pasien pasca laparotomi darurat.

Resume

Hipoalbuminemia pada keadaan sakit kritis merupakan penanda mortalitas yang penting. Studi pemberian infus albumin manusia untuk mengkoreksi hipoalbumin pada keadaan sakit kritis masih memiliki beberapa kontradiksi hasil saat ini. Patofisiologi penyebab hipoalbuminemia pada pasien sakit kritis memiliki berbagai jalur, mulai dari turunnya sintesis, mediator peradangan, kebocoran vaskular hingga malnutrisi. Pemberian albumin manusia intravena perlu dipertimbangkan diberikan atas seleksi keadaan penyebab (terutama pada kasus gagal hati) dan bukan sekedar pada angka hipoalbuminemia saja. Suplementasi enteral terhadap keadaan hipoalbuminemia sampai saat ini masih dipandang sebagai cara mengkoreksi hipoalbuminemia terkait penyebab malnutrisi, namun berbagai penelitian menunjukkan bahwa suplementasi enteral pada sakit kritis cukup menjanjikan dapat menghasilkan hasil koreksi yang serupa dengan infus albumin tanpa memberikan risiko efek samping penggunaan albumin hipertonik intravena. Efikasi suplementasi enteral protein untuk mengkoreksi hipoalbumin tampaknya dipengaruhi oleh teknik proses pembuatan sediaan.

Daftar Pustaka

1. Devaraj S. Albumin [Internet]. Medscape. 2015 [cited 2019 May 11]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2054430-overview#a1>
2. Peralta R. Hypoalbuminemia: background, pathophysiology, etiology [Internet]. Medscape. 2018 [cited 2019 Mar 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/166724-overview#a4>
3. 09. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.07.020>
4. Knaus WA, Wagnet D, Draper EA, Zimmennan JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system risk prediction of hospital mortality for critically III hospitalized adults. Chest [Internet]. 1991;100(6):1619–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.100.6.1619>
5. Zimmerman JE, Kramer AA, Mcnair DS, Malila FM. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. Crit Care Med. 2006;34(5):1297–310.
6. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 1998;317:235–40.
7. Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients. BMJ. 1998;317:223–4.
8. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Ph D, Fumagalli R, Pesenti A, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med. 2014;370:1412–21.
9. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierbout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (review). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011;(11):CD001208. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10796756
10. Chen C, Chen Y, Lu C, Chih-cheng S, Chen Y, Lin M. Severe hypoalbuminemia is a strong independent risk factor for acute respiratory failure in COPD : a nationwide cohort study. Int J CO {D. 2015;10:1147–54.
11. Jatiningsih S, Pramantara IDP, Rahmawati F. Evaluasi penggunaan infus albumin. J Manaj dan Pelayanan Farm. 2015;5(2):135–42.001210
13. Tanzi M, Gardner M, Megellas M, Lucio

- S, Restino M. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients. *Am J Heal Pharm*. 2003;60:1330–5
14. Pulimood TB, Park GR. Debate : Albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care*. 2000;4:151–5.
 15. Uhing MR. The albumin controversy. *Clin Perinatol*. 2004;31:475–88.
 16. Evans TW. Review article : albumin as a drug — biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(Suppl 5):6–11.
 17. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* [Internet]. 2000;85(4):599–610. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/85.4.599>
 18. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr*. 2001;20(3):271–3.
 19. Margaron MP, Soni N. Serum albumin : touchstone or totem ? *Anaesthesia*. 1998;53:789–803.
 20. Pinsky M. Hypoalbuminemia [Internet]. *Medscape*. 2018 [cited 2019 May 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/166724-overview#a4>
 21. Numeroso F, Barilli AL, Delsignore R. Prevalence and significance of hypoalbuminemia in an internal medicine department. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2008;19:587–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2007.04.029>
 22. Jellinge ME, Henriksen DP, Hallas P, Brabrand M. Hypoalbuminemia is a strong predictor of 30-day all-cause mortality in acutely admitted medical patients: a prospective, observational, cohort study. *PLoS One*. 2014;9(8):e105983.
 23. Barchel D, Almoznino-sara D, Shteinshnaider M, Tzur I, Cohen N, Gorelik O. Clinical characteristics and prognostic significance of serum albumin changes in an internal medicine ward. *Eur J Intern Med*. 2013;24:772–8.
 24. McPherson RA. Specific proteins. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 23rd editi. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017. p. 253–66.
 25. Pietrangelo A, Chowdhury JR, Shafritz DA. Albumin gene expression is down-regulated by albumin or macromolecule infusion in the rat . Find the latest version : *J Clin Invest*. 1992;89(6):1755–60.
 26. Yamauchi A, Fukuhara Y, Yamamoto S, Yano F, Takenaka M, Imai E, et al. Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells. *Am J Physiol*. 1992;263((2 Pt 1)):C397–404.
 27. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *J Parenter Enter Nutr*. 2018;43(2):181–93.
 28. Boldt J. The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units? *Anesth Analg*. 2000;91:887–95.
 29. De Gaudio AR. Therapeutic use of albumin. *Int J Artif Organ*. 1995;18(4):216–24.
 30. Caraceni P, Tufoni M, Bonavita ME. Clinical use of albumin. *Blood Transfus*. 2013;11(Suppl 4):s18-25.
 31. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Hells-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;167:347–55.
 32. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (review). *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2013;(2):CD000567.
33. Delaney AP, Dan A, Mccaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39(2):386–91.
 34. Caironi P, Gattinoni L, Policlinico OM, Elena R. The clinical use of albumin : the point of view of a specialist in intensive care. *Blood Transfus*. 2008;7:259–67.
 35. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus*. 2009;7:216–34. malnutrition associated with alcoholic hepatitis veterans administration cooperative study group on alcoholic hepatitis. *Am J Med*. 1984;76(February):211–22.
 36. González-Espinoza L, Gutiérrez-Chávez J, del Campo FM, Martínez-Ramírez HR, Cortés-Sanabria L, Rojas-Campos E, Cueto-Manzano AM. Randomized, open label, controlled clinical trial of oral administration of an egg albumin-based protein supplement to patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2005;25(2):173-80
 37. Jeloka TK, Dharmatti G, Jamdade T, Pandit M. Are oral protein supplements helpful in the management of malnutrition in dialysis patients? *Indian J Nephrol*. 2013; 23(1): 1–4
 38. Puteh TM, Hanafie A. Perbandingan kenaikan serum albumin setelah suplementasi kapsul ekstrak ikan gabus dan putih telur ayam ras pada pasien sepsis di RS Adam Malik. Tesis Magister Klinik FKUSU
 39. Putera AF, Hanafie A, Wijaya DW. Perubahan kadar albumin dan prealbumin setelah suplementasi ekstrak ikan gabus metode *freeze dryer* pada pasien sepsis. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 2017; 50 (2) : 58-62
 40. Utomo G, Wujoso H, Purwoko. Pengaruh suhu pasteurisasi kapsul albumin terhadap efektifitas kenaikan kadar albumin serum. Tesis Magister Kedokteran Keluarga FKUNIBRAW
 41. Purwoko, Santoso BS, Permana SA, Nugroho A, Hapsari PP, Yudhistira A. Comparison of freeze-dried snakehead fish albumin extract and intravenous albumin in treating patients with hypoalbuminemia. *Drug Invention Today*. 2019; 11(2):492-5.