

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sindrom Nefrotik**

##### **2.1.1 Definisi**

Sindrom Nefrotik (SN) adalah penyakit yang mengenai glomerulus yang ditandai dengan sindrom klinik / kumpulan gejala :

1. Proteinuria masif ( $> 40 \text{ mg/m}^2\text{LPB/jam}$  atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu  $> 2 \text{ mg/mg}$  atau dipstick  $\geq 2+$ )
2. Hipoalbuminemia  $\leq 2.5 \text{ g/dL}$
3. Edema
4. Dapat disertai hiperkolesterolemia

Proteinuria merupakan gejala utama penderita SN, sedangkan lainnya bersifat sekunder terhadap proteinuria.<sup>7</sup>

##### **2.1.2 Klasifikasi**

Pada Sindrom Nefrotik terdapat klasifikasi secara klinis dan gambaran Patologi Anatomi. Respon terhadap penggunaan steroid lebih sering digunakan untuk menentukan prognosis.<sup>16</sup> Klasifikasi Sindrom Nefrotik yang didasarkan pada respon steroid adalah :

1. Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid (SNSS)

Menurut ISKDC, Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid dapat terjadi remisi total (proteinuria  $\leq 4$  mg/m<sup>2</sup>) dalam 4 minggu dengan pemberian dosis penuh dan kemudian dapat dilanjutkan dengan pemberian secara *alternate*.<sup>17</sup>

2. Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS)

Apabila setelah 4 minggu pengobatan steroid dosis penuh tidak terjadi remisi, pasien dinyatakan sebagai resisten steroid.<sup>17</sup>

*International Study of Kidney Diseases in Children* (ISKDC) membagi klasifikasi SN berdasarkan gambaran hasil penemuan biopsi dan gambaran klinis pada SN dengan kelainan glomerulus primer sbb: <sup>13</sup>

- 1) Kelainan Minimal
- 2) Glomerulosklerosis Fokal Segmental
- 3) Glomerulonefritis Proliferatif Difus:
  - (a) bentuk eksudatif
  - (b) bentuk mesangial
  - (c) bentuk fokal
  - (d) bentuk dengan kresen
  - (e) bentuk mesangiokapiler/membranoproliferatif
- 4) Glomerulopati Membranosa
- 5) Glomerulonefritis Kronik Lanjut

Sebagian besar SN ( 80-90% ) pada anak mempunyai gambaran Patologi Anatomi berupa Sindrom Nefrotik Kelainan Minimal (SNKM). Pada pengobatan kortikosteroid inisial, sebagian besar SNKM (94%) mengalami total remisi

(responsif), sedangkan pada Glomerulosklerosis Fokal Segmental (GSFS) 80-85% tidak responsif/ resisten.<sup>18</sup>

### 2.1.3 Patofisiologi

Proteinuria merupakan penyebab utama terjadinya Sindrom Nefrotik, namun penyebab terjadinya belum diketahui dengan benar.<sup>2</sup> Beberapa teori yang mendasari terjadinya proteinuria pada SN adalah:

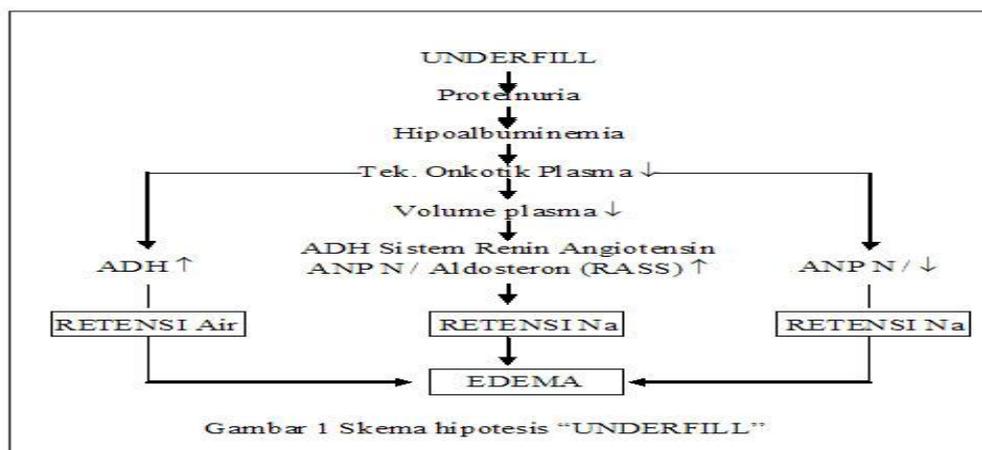
- Hilangnya muatan negatif glikoprotein pada dinding kapiler glomerulus dan membran basal sehingga albumin yang bermuatan negatif ikut tertarik keluar menembus sawar kapiler glomerulus.<sup>19</sup>
- Terdapat peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap protein dipengaruhi oleh abnormalitas fungsi limfosit T.<sup>20</sup>

Konsep yang masih dipegang saat ini adalah bahwa sawar glomerulus melakukan penyaringan molekul berdasarkan besar, bentuk serta muatan listrik dan bahwa makromolekul bermuatan negatif tidak dapat mencapai rongga Bowman.<sup>13</sup> Pada sawar glomerulus terdapat unit fungsional yang terdiri dari *fenestrated* endotel, membran basal glomerulus dan *podocyte slit diaphragm*. Rusaknya salah satu komponen fungsional tersebut menyebabkan proteinuria, yang salah satu akibatnya hipoalbuminemia.<sup>13</sup>

Hiperlipidemia muncul akibat kadar albumin yang rendah di dalam darah. Hal ini memacu sel hati untuk meningkatkan sintesis albumin yang disertai dengan peningkatan produksi lipoprotein melalui jalur yang berdekatan.

Hiperlipidemia juga disertai oleh penurunan degradasi lemak karena hilangnya alfa-glikoprotein sebagai perangsang lipase. Kadar lipid secara spontan kembali normal seiring dengan perbaikan kadar albumin.<sup>8</sup>

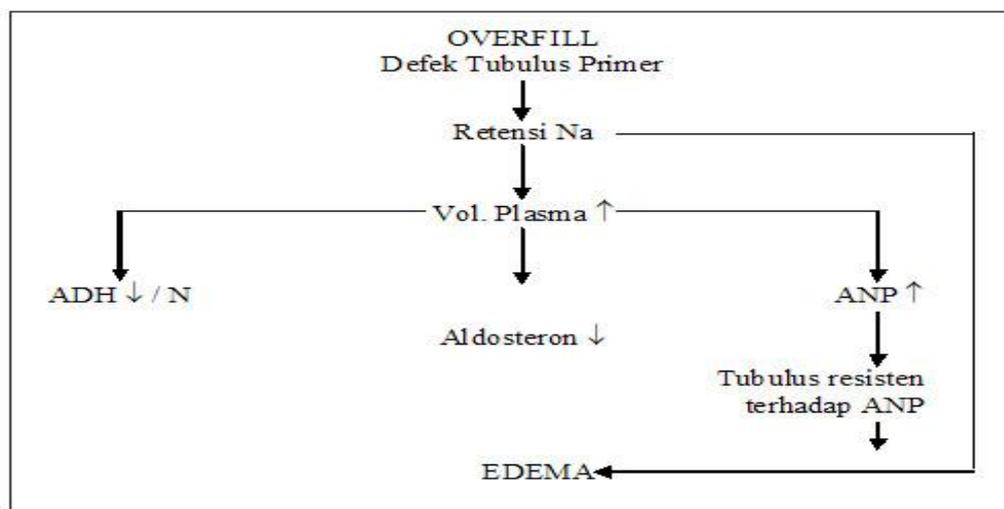
Hipoalbuminemia menyebabkan penurunan tekanan onkotik koloid plasma intravaskular, sehingga terjadi ekstravasasi cairan ke ruang interstitial yang menyebabkan edema. Turunnya volume plasma di dalam intravaskular merupakan stimulasi timbulnya retensi air dan natrium renal sebagai usaha tubuh untuk mempertahankan agar volume dan tekanan intravaskular tetap normal. Retensi cairan selanjutnya mengakibatkan pengenceran plasma yang dapat menurunkan tekanan onkotik plasma sehingga mempercepat ekstravasasi cairan ke ruang interstitial.<sup>8</sup> Volum intravaskular yang kurang merangsang sekresi renin untuk menstimulasi aktivitas *renin-angiotensin-aldosteron* sehingga produksi urin menjadi berkurang, pekat dan kadar natrium rendah akibat retensi natrium dan air. Hipotesis ini dikenal dengan teori *underfill*.<sup>8</sup>



Gambar 1. Bagian teori *underfill*<sup>8</sup>

Teori ini menjelaskan bahwa peningkatan kadar renin plasma dan aldosteron adalah akibat hipovolemia. Tetapi tidak semua penderita Sindrom Nefrotik menunjukkan fenomena tersebut. Beberapa penderita Sindrom Nefrotik justru memperlihatkan peningkatan volume plasma dan penurunan aktivitas renin plasma dan kadar aldosteron, sehingga timbul konsep baru yang disebut teori *overflow*.<sup>8</sup>

Teori *overflow* menjelaskan bahwa retensi renal natrium dan air terjadi karena mekanisme intrarenal primer dan tidak tergantung pada stimulasi sistemik perifer. Retensi natrium renal primer mengakibatkan ekspansi volume plasma dan cairan ekstraselular. Edema terbentuk karena adanya *overflowing* cairan ke dalam kompartemen interstitial. Teori *overflow* ini dapat menjelaskan meningkatnya volume plasma diikuti dengan kadar renin plasma dan aldosteron yang rendah akibat hipervolemia.<sup>8</sup>



Gambar 2. Bagan teori *overflow*<sup>8</sup>

#### 2.1.4 Tatalaksana

Perawatan di rumah sakit pada penderita SN penting dengan tujuan untuk mempercepat pemeriksaan dan evaluasi pengaturan diet, penanggulangan edema, memulai pengobatan steroid dan edukasi orang tua.<sup>7</sup>

1. Edukasi kepada pasien dan orangtua mengenai penyakit ini dan prosedur apa yang dilakukan. Penjelasan mengenai penyakit SN bisa sembuh namun juga dapat kambuh lagi perlu disampaikan dengan baik agar tidak terjadi kesalahpahaman.

2. Diet

Syarat-syarat diet Sindrom Nefrotik sebagai berikut<sup>21</sup> :

- Energi cukup untuk mempertahankan keseimbangan nitrogen positif, yaitu 35 kkal/kgBB per hari
- Protein sedang, yaitu 1,0 g/kgBB, atau 0,8 g/kgBB ditambah jumlah protein yang dikeluarkan melalui urin. Utamakan penggunaan protein bernilai biologik tinggi
- Lemak sedang, yaitu 15-20% dari kebutuhan energi total. Perbandingan lemak jenuh, lemak jenuh tunggal, dan lemak jenuh ganda adalah 1:1:1
- Karbohidrat sebagai sisa kebutuhan energi. Utamakan penggunaan karbohidrat kompleks
- Natrium dibatasi, yaitu 1-4 g sehari, tergantung berat ringannya edema
- Kolesterol dibatasi <300 mg begitu pula gula murni, bila ada peningkatan trigliserida darah

- Cairan disesuaikan dengan banyaknya cairan yang dikeluarkan melalui urin ditambah 500 ml pengganti cairan yang dikeluarkan melalui kulit pernapasan

### 3. Medikamentosa

Sejak tahun 1940-an kortikosteroid sudah dipakai sebagai terapi lini pertama SN karena diyakini efektif dalam menyembuhkan penyakit ini . Kortikosteroid merupakan terapi pilihan utama SN idiopatik pada anak kecuali jika ada kontraindikasi. Steroid yang diberikan adalah jenis prednison dan prednisolon. Pengobatan immunosupresif ini dapat menimbulkan remisi proteinuria dan melindungi fungsi ginjal untuk beberapa jenis glomerulonefritis primer.<sup>13</sup>

## 2.2 Kolesterol pada SN

### 2.2.1 Kolesterol

Kolesterol merupakan metabolit dari lemak sterol yang dapat ditemukan di membran sel dan sirkulasi plasma darah. Sebagian besar jumlah kolesterol diperoleh dari proses sintesis dalam tubuh (*kolesterol endogen*) dan sisanya diperoleh dari absorpsi makanan pada saluran pencernaan (*kolesterol eksogen*). Selain disintesis di hati, *kolesterol endogen* juga dapat disintesis di semua jaringan yang mengandung sel berinti, yang berlangsung di retikulum endoplasma dan sitosol.<sup>22</sup>

Pada sirkulasi darah, kolesterol membentuk rangkaian lipoprotein. Lipoprotein sendiri, dibedakan menjadi rangkaian *High Density Lipoprotein* (HDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *Low Density Lipoprotein*

(LDL). Konsentrasi kolesterol paling tinggi terdapat pada LDL, sedangkan konsentrasi kolesterol paling rendah terdapat pada HDL.<sup>23</sup>

Berikut penilaian kadar kolesterol total dalam darah untuk anak usia 2-19 tahun menurut *American Heart Association (AHA)* :

Tabel 2. Kadar kolesterol darah menurut AHA

<b>Kadar Kolesterol Total</b>	<b>Kategori</b>
< 170 mg/dL	Normal
170-199 mg/dL	Batas tengah
> 200 mg/dL	Tinggi

Kadar kolesterol yang tinggi dalam darah menjadi pemicu munculnya berbagai sumber penyakit. Diet dan gaya hidup dapat menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL dalam plasma, sehingga dapat disimpulkan bahwa kadar kolesterol yang tinggi dalam darah merupakan suatu faktor yang dapat dimodifikasi.<sup>24</sup>

### **2.2.2 Hiperkolesterolemia korelasi dengan hipoalbuminemia pada SN**

Pada SN, kejadian hipoalbuminemia dan hiperlipidemia dapat disebabkan oleh sintesis yang meningkat atau karena degradasi yang menurun. Keadaan hipoalbuminemia memacu sel-sel hepar untuk membuat albumin sebanyak banyaknya sehingga bersamaan dengan sintesis albumin ini, sel sel hepar juga akan membuat lipoprotein. Peningkatan kadar lipid dapat pula terjadi pada sintesa

albumin yang normal. Degradasi yang menurun ini berkaitan dengan aktivitas lipoprotein lipase yang menurun dan berpengaruh pada hiperlipidemi sehingga kadar asam lemak bebas yang beredar dalam serum meninggi pula. Disamping itu, hilangnya protein melalui urin menyebabkan kadar apolipoprotein plasma yang rendah pula. Jadi, hiperkolesterolemia dan hiperlipidemia tidak hanya disebabkan oleh produksi yang berlebihan, tetapi juga akibat gangguan katabolisme fosfolipid. Apabila albumin serum kembali normal dengan pemberian infus albumin misalnya, maka umumnya kelainan lipid ini akan menjadi normal kembali.<sup>7,8</sup>

### **2.2.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar kolesterol total darah**

#### **1. Asupan nutrisi**

Asupan diet tinggi kolesterol dapat meningkatkan jumlah kolesterol plasma hanya dalam jumlah yang relatif kecil. Hal tersebut dikarenakan adanya *negative feedback* yang membuat kolesterol menghambat sintesisnya sendiri dengan menghambat katalisator enzim HMG koA reduktase sehingga kadar kolesterol plasma biasanya mengalami peningkatan atau penurunan tidak lebih dari  $\pm 15\%$  dengan perubahan pada asupan kolesterol dalam diet.<sup>25</sup>

Asupan diet tinggi lemak jenuh juga dapat meningkatkan kadar kolesterol plasma sebesar 15-25%. Deposit lemak di hati menyebabkan tertimbunnya unsur asetil koA untuk sebagai bahan pokok pembentuk kolesterol di hati terutama partikel VLDL.<sup>25</sup> Partikel VLDL yang terbentuk berukuran lebih kecil yang mengandung kolesterol lebih banyak sehingga digunakan oleh jaringan

ekstrahepatik secara lebih lambat ketimbang partikel yang lebih besar. Kecenderungan ini dianggap bersifat aterogenik.<sup>22</sup>

## 2. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik yang rutin telah terbukti dapat menurunkan kadar LDL plasma dan meningkatkan kadar HDL.<sup>22</sup> Aktivitas rutin ini dapat berupa olahraga teratur minimal 30 menit setiap hari. Selain itu, aktivitas fisik rutin dapat mengurangi risiko obesitas, hipertensi, diabetes dan berbagai jenis kanker.<sup>26</sup>

## 3. Jenis kelamin

Kadar kolesterol wanita post-menopause didapatkan lebih tinggi dibandingkan pada masa pre-menopause. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Akahoshi M tahun 1996 yang melibatkan 7564 subjek (3374 pria dan 4190 wanita).<sup>26</sup> Diperkirakan hal tersebut berhubungan dengan efek positif estrogen.<sup>22</sup>

### **2.3 Berat Badan pada SN**

Kenaikan berat badan pada SN disebabkan oleh adanya edema akibat retensi cairan di berbagai bagian tubuh. Edema dapat timbul akibat tekanan koloid osmotik plasma yang menurun atau tekanan hidrostatis kapiler yang meningkat. Tekanan onkotik plasma dipertahankan oleh tekanan di dalam pembuluh darah dengan menarik cairan dari ruang interstitial. Sebaliknya, tekanan hidrostatis adalah tekanan yang mendorong cairan dari plasma ke ruang interstitial. Tekanan koloid osmotik plasma dapat berkurang akibat terjadinya “kebocoran” ginjal pada

SN atau disebut dengan proteinuria yang mengakibatkan hilangnya albumin dalam darah, dimana albumin sangat berperan dalam mempertahankan tekanan koloid.<sup>8</sup>

Edema anasarka yang terjadi pada kasus yang berat dapat meningkatkan berat badan hingga 50%. Saat memulai terapi penting sekiranya untuk mencapai tujuan agar tercapai kondisi remisi, biasanya penurunan berat badan sebanyak 1% setiap harinya.<sup>27</sup>

## **2.4 Ekstrak Ikan Gabus**

### **2.4.1 Gambaran umum ikan gabus**

Ikan gabus ( *Ophiocephalus striatus* ) merupakan salah satu jenis ikan tawar yang mempunyai kadar protein tertinggi dibandingkan dengan ikan bandeng (20.0%) , ikan emas (16.0%) , ikan kakap (20.0%) ataupun ikan sarden (21.1%).<sup>28</sup> Protein ikan gabus dapat mencapai 25,2% dan albumin ikan gabus mencapai 6,224g/100g daging ikan gabus.<sup>29</sup>

Ikan gabus dapat ditemukan di perairan umum namun belum dibudayakan secara luas. Di Indonesia ikan ini dapat ditemukan di perairan Jawa , Sumatera , Sulawesi , Bali , Lombok , Singkep, Flores , Ambon dan Maluku.<sup>30</sup>

Tabel 3. Komposisi kimia ikan gabus( dalam 100g daging ikan )

<b>Komponen kimia</b>	<b>Ikan gabus segar</b>
Kalori (kal)	69
Protein	25.2
Lemak (g)	1.7
Fosfor (mg)	176
Vit. A (SI)	150
Vit. B1 (mg)	0.04
Air (g)	69
Besi (mg)	0.9
Kalsium (mg)	62

Sumber : Sediaoetama 1985

Tabel 4. Komposisi asam amino dalam 100g ikan gabus

<b>Asam Amino</b>	<b>100g ikan gabus</b>
Leusin	1314,2 mg
Isoleusin	801,6 mg
Treonin	581,2 mg
Metionin	397,5 mg
Fenilalanin	678,4 mg
Lisin	1273.4 mg
Tirosin	1193,4 mg
Glisin	769,9 mg
Alanin	156,8 mg
Valin	811 mg
Serin	461 mg
Asam Aspartat	1358 mg
Asam Glutamat	2578 mg
Arginin	2499,7 mg
Histidin	332 mg

Sumber : Mien K Publishing Gizi Depkes 1999

Tabel 5. Kadar albumin ikan gabus dibandingkan dengan sumber albumin lainnya

<b>Bahan Makanan</b>	<b>Kadar</b>	
	<b>Albumin (% TP)</b>	<b>Protein (%)</b>
Kedelai	10	39
Kacang tanah	15	24.8
Peas	21	25.7
Beras	10.8	7.4
Jagung	4.0	9.2
Oats	20.2	12.6
Gandum	14.7	11.2
Putih telur	73	10.6
Ikan gabus	24	25.2

Sumber : Rahayu,1992

Banyak klinisi yang telah meneliti efektivitas ekstrak ikan gabus sebagai terapi dietetik alternatif diantaranya adalah penelitian Soemarmo (2002) di RS Saiful Anwar Malang dengan menggunakan ekstrak albumin dari ikan gabus segar (ekstrak 2 kg/hari ) ditambah dengan putih telur selama 6 hari pada penderita pasca operasi dengan fistula enterokutan dengan hipoalbuminemia. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan perbedaan bermakna albumin serum sebesar 0.934 g/dl pada pra dan pasca perlakuan.

Penelitian Trully Kusumawardhani (2004) di bangsal anak RSUP dr. Kariadi Semarang dengan memberikan diet formula tepung ikan gabus pada penderita SN yang hasilnya terdapat peningkatan bermakna kadar albumin serum. Formula tepung tersebut disajikan dengan berbagai macam variasi yang telah diformulasi oleh puslitbang gizi Bogor.

Disamping kadar albumin ikan gabus yang cukup tinggi , dengan kemajuan teknologi saat ini maka diharapkan pengelolaan ikan gabus berbasis

*zero waste*, yang artinya semua bagian ikan gabus akan dimanfaatkan. Produk olahan berbasis ikan gabus dapat berupa abon , nugget dan kerupuk tulang ikan. Produk produk tersebut memiliki nilai gizi yang tinggi dan digemari masyarakat sehingga diharapkan mampu bersaing di pasaran. Filtrat ikan gabus sendiri banyak digunakan oleh rumah sakit sebagai menu tambahan bagi pasien indikasi hipoalbuminemia. Filtrat tersebut dapat diolah dalam berbagai bentuk formula diantaranya adalah kapsul.<sup>30</sup>

## **2.4.2 Suplementasi Kapsul Ekstrak Ikan Gabus**

### **2.4.2.1 Vip albumin**

Kapsul Vip Albumin adalah kapsul yang mengandung 500 mg ekstrak ikan gabus ( *Ophiocephalus stratus* ). Kapsul ini diproduksi dan disediakan oleh PT. Royal Medicalink Pharmed. Albumin, asam amino dan mineral yang terkandung dalam Vip Albumin berfungsi untuk mempertahankan tekanan osmotik koloid kapiler dan meningkatkan kekebalan tubuh secara alamiah. Penurunan kadar albumin sering disertai dengan edema, ditemukan pada pasien kritis, luka bakar, post operatif, pre-eklampsia maupun penyakit kronis (hati, ginjal, paru-paru, kencing manis/luka dekubitus dan ODHA). Pasien dengan hipoalbuminemia mempunyai risiko 2,5 kali lebih tinggi terjadinya infeksi dan 8 kali lebih lama rawat inap di rumah sakit. Berdasarkan uji klinik, kapsul ini dapat digunakan sebagai protein alternatif sumber albumin untuk mengatasi hal diatas.

Dosis Vip albumin adalah 3x2 kapsul/hari. Pada keadaan hipoalbuminemia, pasca operasi dan luka bakar diberikan 3x4 kapsul/hari. Sebagai suplemen dapat dikonsumsi 1x1 kapsul/hari.

Tabel 6. Hasil analisis Vip Albumin

No	Jenis Analisis	Nilai	Satuan
1.	Protein	85.60	%
2.	Albumin	30.20	%
3.	Lemak	5.10	%
4.	Omega 3	2.03	%
5.	Omega 6	2.11	%
6.	Omega 9	0.92	%
7.	Vitamin		
	A	1500	IU/100gr
	B1	0.90	mg/100gr
	B2	1.11	mg/100gr
	B6	0.70	mg/100gr
	B12	0.76	mg/100gr
	E	9.11	mg/100gr
	D3	51.50	mg/100gr
8.	Mineral		
	Kalsium (Ca)	196	mg/100gr
	Posfor (P)	126	mg/100gr
	Magnesium (Mg)	39.0	mg/100gr
	Zink (Zn)	3.0	mg/100gr
9.	Anti Bakteri Ig+	2.11	IU/gr
10.	Asam Arakidonat	20.11	mg/100gr
11.	Asam Amino		
	Aspartat	1.04	gr/100gr
	Glutamat	15.0	gr/100gr
	Serin	1.00	gr/100gr
	Glisin	1.11	gr/100gr
	Alanan	2.11	gr/100gr
	Leusin	1.60	gr/100gr
	Valin	2.11	gr/100gr
	Tryptofan	3.00	gr/100gr
	Hidroksi Prolin	8.10	gr/100gr
	Prolin	1.00	gr/100gr
	Phenilalanin	0.81	gr/100gr
	Histidin	1.00	gr/100gr
	Sistein	1.07	gr/100gr
	Lisin	1.46	gr/100gr
	Tirosin	0.92	gr/100gr

Sumber : PT. Royal Medicalink Pharmalab

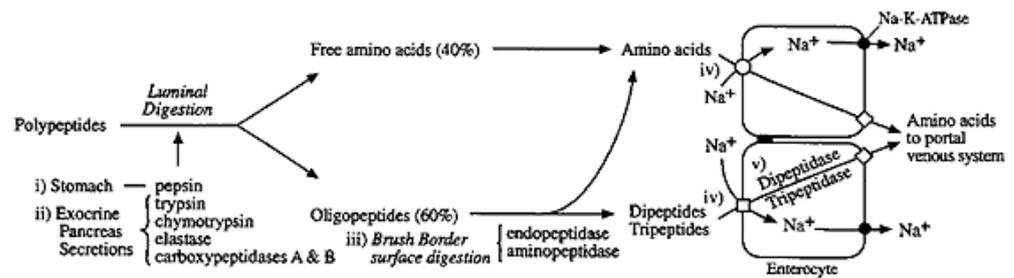
## 2.5 Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Sintesa Albumin

### 2.5.1 Tingkat absorpsi

Protein dalam makanan terdiri dari berbagai kombinasi asam amino yang diikat oleh ikatan peptida. Protein dapat dicerna oleh enzim pepsin menjadi *proteosa*, *pepton*, dan *polipeptida* dalam suasana asam, yaitu paling baik berfungsi pada pH 2. Oleh karena itu, pencernaan protein dimulai di lambung terutama di bagian antrum sebab di antrum lambung didapatkan gerakan peristaltik yang kuat untuk sekresi HCl sehingga makanan dicampur merata dengan getah lambung dan pepsin yang mengawali pencernaan protein.

Hasil dari pencernaan protein di gaster yang berupa proteosa, pepton, dan polipeptida besar dibawa ke bagian atas usus halus dibawah pengaruh enzim-enzim proteolitik dari sekresi pankreas, yaitu enzim *tripsinogen*, *kimotripsinogen*, dan *prokarboksipolipeptidase*. Masing-masing dari enzim ini disekresikan dalam bentuk inaktif. Setelah tripsinogen disekresikan ke dalam duodenum, bahan ini diubah kedalam bentuk aktifnya yaitu *tripsin*. Tripsin secara otokatalisis mengaktifkan lebih banyak tripsinogen dan mengubah bentuk kimotripsinogen dan prokarboksipolipeptidase menjadi bentuk aktifnya yaitu *kimotripsin* dan *karboksipeptidase*. Produk akhir dari pencernaan ini adalah polipeptida kecil ditambah beberapa asam amino.

Polipeptida kecil dicerna menjadi asam amino setelah berkontak dengan sel epitel usus halus. Sel ini mengandung enzim aminopeptidase yang menghidrolisis produk protein sisanya menjadi komponen asam amino.



Gambar 3. Pencernaan protein.<sup>26</sup>

### 2.5.2 Tingkat sintesis

Albumin adalah protein utama dalam plasma manusia. Hati menghasilkan 12 gram albumin per hari, yaitu 25% dari semua sintesis protein oleh hati dan separuh jumlah protein yang disekresikannya.<sup>22</sup> Sintesis albumin diperoleh dari hasil transkripsi gen kedalam bentuk mRNA di dalam nukleus yang kemudian disekresikan ke dalam sitoplasma. Di sitoplasma, mRNA berikatan dengan ribosom membentuk polysome yang mensintesis *preproalbumin*. Preproalbumin adalah albumin yang terdiri dari 24 asam amino yang masuk ke dalam membran retikulum endoplasma. Setelah masuk ke dalam membran retikulum endoplasma, 18 asam amino membelah dan meninggalkan 6 asam amino yang disebut dengan *proalbumin*. Proalbumin merupakan bentuk intraselular dari albumin yang kemudian masuk ke dalam aparatus Golgi dan di sekresikan melalui vesikel sekretorik untuk menuju plasma. Albumin masuk ke dalam intravaskular melalui 2 jalur. Pertama, melalui sistem limfatik hepar yang bermuara di duktus thorasikus. Kedua, langsung dari hepatosit menuju sinusoid setelah melewati *Space of Disse*.<sup>31</sup>

### 2.5.3 Infeksi

Infeksi menyebabkan keluarnya respon inflamasi terutama sitokin (TNF dan IL-6). Sitokin yang keluar menyebabkan penurunan kadar albumin melalui beberapa mekanisme<sup>31</sup> :

1. Meningkatkan permeabilitas vaskular sehingga albumin dapat berdifusi ke ruang ekstrasvaskular
2. Meningkatkan degradasi albumin
3. Mengurangi sintesis dengan mengaktifkan TNF- $\alpha$  yang mampu mengurangi transkripsi gen albumin