

## LAPORAN PENELITIAN

### **Pengaruh Perioperative Albumin Infusion dan Diet Normal Protein terhadap Perubahan Sitokin Proinflamasi (TNF $\alpha$ , IL1 and IL6) dan CRP**

Utariani,<sup>1</sup> E. Raharjo,<sup>1</sup> D.S. Perdanakusuma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anestesiologi dan Reanimasi, <sup>2</sup>Departemen Bedah Plastik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Dr Soetomo Surabaya,

#### **Abstrak**

Malnutrisi dapat mempengaruhi sitokin proinflamasi TNF, IL1, IL6 dan CRP perioperatif, sehingga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Sedangkan patofisiologi interaksi ini masih belum jelas. Penelitian ini dirancang untuk menganalisis peran perioperatif albumin infus dan protein diet pada perubahan sitokine proinflamasi TNF $\alpha$ , IL1, IL6 dan CRP. Penelitian eksperimental murni dilakukan dengan menggunakan dua puluh lima tikus Sprague Dawley diacak dan dibagi menjadi 5 kelompok; kelompok kontrol (A) yang diberi diet protein normal, kelompok hipoalbuminemia diberikan infus albumin praoperasi (B), kelompok hipoalbuminemia dengan perioperatif diet protein normal (C), kelompok hipoalbuminemia diberiinfus albumin pasca operasi (D) dan hypoalbuminemia dengan diet rendah protein (E). Metode pemeriksaan Elisa digunakan untuk mengukur plasma TNF, IL1, IL6, dan CRP. Penelitian ini menunjukkan hasil diet protein rendah praoperasimeningkatkan TNF, IL1, IL6 dan CRP secara signifikan. Sedangkan pemberian infus albumin dan diet protein normal praoperasi menurunkan TNF, IL1, IL6 dan CRP secara signifikan, pemberian infus albumin praoperasi dan pasca operasi terjadi perubahan penurunan TNF, IL1, IL6, dan CRP namun tidak signifikan. Simpulan penelitian ini adalah pemberian infus Albumin dan diet protein normal menurunkan sitokin proinflamasi (TNF , IL1 , IL6), dan CRP secara signifikan. Hal ini juga berarti dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas .

**Kata kunci:** Diet protein, perioperatif albumin, sitokin proinflamasi

### **The Effect of Perioperative Albumine Infussion and Normal Protein Diet on Proinlfammatory Cytokine (TNF $\alpha$ , IL1,IL6) and CRP**

#### **Abstract**

Protein malnutrition may affect perioperative TNF $\alpha$ , IL1 ,IL6 and CRP,that increases morbidity and mortality. The pathophysiology of this interaction is still unclear. This study was designed to analyze the role of perioperative albumin infusion and protein diet on the changes of TNF $\alpha$ , IL1, IL6 and CRP. The laboratory experimental research with post test only-control group design was conducted. Twenty five Sprague Dawley Rats were randomized and divided into 5 groups; control group which was given normal protein diet, hypoalbuminemia group given preoperative albumin infusion, hypoalbuminemia with perioperative normal protein diet, hypoalbuminemia group given postoperative albumin infusion and hypoalbuminemia with low protein diet. Four incisions were made on the rats for operation model. Elisa method was used to measure plasma TNF $\alpha$ , IL1, IL6 and CRP. This study showed that as the result of preoperative low protein diet, TNF $\alpha$ , IL1, IL6 and CRP increased significantly. The albumin infusion and normal protein diet then decreased the TNF $\alpha$ , IL1 and CRP significantly, whereas the changes were not significant in preoperative and postoperative albumin infusion. conclusion from this research is Albumin infusion and normal protein diet significantly decrease proinflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL1, IL6) and CRP on hypoalbuminemia state. It can be suggested that they also decrease the morbidity and mortality.

**Key words:** Perioperative albumin, proinflammatory cytokines, protein diet

## Pendahuluan

Penderita malnutrisi mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya infeksi, lamanya penyembuhan luka, serta lama rawat inap di rumah sakit. Lamanya fase inflamasi, penurunan pembentukan fibroblas, sintesis proteoglikan, kolagen, neoangiogenesis ikut mempengaruhi proses perbaikan luka menjadi lebih lambat, hal ini terjadi karena penurunan sintesis protein yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perbaikan sel. Keadaan ini dapat mempengaruhi fungsi metabolik dan menurunkan respon imun tubuh.<sup>1-3</sup> Kondisi malnutrisi meningkatkan morbiditas dan mortalitas.<sup>4-9</sup>

Salah satu parameter klinik yang sering menjadi acuan adanya gangguan defisiensi protein adalah kadar albumin. Albumin merupakan protein dominan dalam plasma (50–60%) dan salah satu fungsinya mempertahankan keseimbangan tekanan osmotik tubuh (75–80%). Jumlah sintesisnya tergantung kondisi klinis.<sup>10</sup> namun, metaanalisis yang berasal dari the *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers* pada tahun 1998 yang membuktikan bahwa pemberian albumin (5 dan 20%) pada penderita dalam kondisi kritis justru meningkatkan kematian 6% (95% CI; 3 to 9). Selain itu harga albumin yang mahal menjadi salah satu pertimbangan agar pemberiannya sungguh-sungguh memperhitungkan *cost and benefit ratio*.<sup>11-13</sup>

Respon fase akut adalah suatu respon sistemik akibat adanya proses inflamasi termasuk inflamasi, trauma, pembedahan, kanker, proses autoimun, lukabakar, penyakit psikiatri<sup>14</sup>. Keadaan malnutrisi sama jeleknya dengan inflamasi dalam hal mempengaruhi konsentrasi albumin.<sup>15,16</sup> Pada keadaan malnutrisi terjadi penurunan protein fase akut yang dapat menurunkan fungsi imun dan dapat memberi konsekuensi meningkatkan morbiditas dan mortalitas.<sup>17,18</sup> Sedangkan pada keadaan inflamasi terjadi peningkatan CRP, TNF, IL1, dan IL6 yang merupakan respon fase akut, hal ini dapat meramalkan terjadi hipoalbumin dan malnutrisi yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas.<sup>16,19-22</sup> Hal ini menimbulkan pendapat bahwa kapasitas respon sitokin individu dapat diatur selama malnutrisi, walaupun dalam merespons stimulus dari luar ada penurunan pada

produksi sitokin dan perubahan struktur serta penurunan protein jaringan.

Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis peran pemberian infus albumin dan pemberian diet protein terhadap kadar TNF $\alpha$ , IL1, IL6 dan CRP pada masa perioperatif.

Hewan; Tikus jantan Sprague Dawley berat 250–300 g, bebas dari penyakit yang dibeli dari laboratorium Molekuler dan Biologi Sel Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, Indonesia dan dibiasakan dalam lingkungan dengan situasi terang dan gelap masing-masing 12 jam pada suhu 24–26°C selama 7 hari sebelum percobaan. Makanan dan minuman sesuai standart laboratorium makanan hewan tikus AIN 93 (protein kasein 20% dan 2%, mempunyai kandungan karbohidrat, vitamin, dan mineral sama); Serum albumin tikus 25%

## Metode

Tikus diacak dan dibagi menjadi 5 kelompok (5 tikus untuk setiap kelompok); Kelompok A sebagai kontrol diberi makan normal protein kasein 20%, Kelompok B diberi makan rendah protein kasein 2% selama 14 hari untuk membuat mereka hipoalbumin kemudian diberi infus albumin pra operasi, Kelompok C juga dibuat hipoalbumin kemudian diberikan normal protein kasein 20% praoperasi, kelompok D dibuat hipoalbumin kemudian diberikan infus albumin pascaoperasi, dan terakhir kelompok E dibuat tetap hipoalbumin dengan diberi makan rendah protein kasein 2%. Semua protokol hewan telah disetujui oleh Komite Perawatan dan Penggunaan Hewan Universitas Airlangga. setelah kadar albumin kelompok B dan C normal seluruh kelompok tikus dilakukan pembiusan dengan pemberian Ketamin IV (2–4 mg/kgBB) dibuat 4 sayatan luka sepanjang 2 cm pada daerah punggung tikus sampai lapisan fascia dan dilakukan dalam kondisi steril.

Diambil untuk pemeriksaan kadar serum albumin, CRP, IL1, IL6, dan TNF $\alpha$ , dengan menggunakan pemeriksaan Elisa setelah 14 hari dari diet protein (casein 20 % dan 2 % pada semua kelompok (A, B, C, D, E) ; setelah infus albumin 1–2 kali kelompok B dan pemberian makanan nutrisi

(casein 20%) selama 10 hari pada kelompok C untuk mendapatkan tingkat serum albumin normal; pada seluruh kelompok (A, B, C, D, E) setelah 3 jam dari luka sayatan. Selanjutnya kelompok D di beri infus albumin, sampel darah diambil pada hari ke 1, 3, 5, 7 setelah sayatan luka.

Kadar albumin, CRP, IL6, IL - 1, dan TNF $\alpha$  pada semua kelompok tikus diperiksa dengan menggunakan kit ELISA (*Quantikine Assay kit, R & D Systems GmbH, Mainz, FRG*). Piring mikro Sembilan puluh enam sumur dilapisi dengan serum di PBS pada suhu 4 °C semalam dan diblokir dengan 3% BSA di PBST selama 1 jam pada suhu 37 °C. Pelat diinkubasi dengan anti albumin, IL-1 antibodi, IL - 6 antibodi, dan antibodi TNF $\alpha$ HS - CRP diikuti oleh IgG - HRP reagen selama 1 jam. Reaksi warna diinduksi oleh penambahan premixed TMB solusi substrat (DAKO) dan dihentikan 30 menit kemudian dengan penambahan 1 mol/LH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Absorbansi diukur pada OD450 nm menggunakan ELISA reader *Spectra Max 100 (Molecular Devices USA)*.

Analisis statistik uji statistik untuk analisis dengan metode uji ANOVA dan MANOVA untuk mengetahui perbedaan efek perlakuan dan kontrol. Pemilihan tes ini karena ada lebih dari satu variabel dependen dianalisis secara simultan di antara anggota kelompok (variabel independen).

## Hasil

Dari tabel 1, dengan menggunakan analisis variansi satu arah (*one-way Anova*). Rata-rata proinflamasi TNF $\alpha$ , IL1, CRP dengan pemberian pakan rendah protein meningkat berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0.05$ ). Sedangkan rata-rata IL6 meningkat pada pemberian pakan rendah protein namun tidak berbeda yang bermakna ( $p > 0.05$ ) dibandingkan dengan kontrol. Diketahui bahwa IL6 selain bersifat proinflamasi juga bersifat anti inflamasi yang merupakan sitokin proinflamasi tidak spesifik meningkat pada respons akhir inflamasi yang akhirnya mengawali respons imun untuk sepsis.

Pemberian pakan rendah protein meningkatkan

rata-rata CRP berbeda bermakna dengan kontrol ( $p < 0.05$ ). Peningkatan kadar CRP bermakna pada kelompok yang mendapatkan pakan rendah protein menunjukkan terjadi proses inflamasi pada diet rendah protein.

Dengan menggunakan uji analisis korelasi *Pearson correlation* didapatkan adanya korelasi positif yang bermakna ( $p < 0.05$ ) antara CRP dengan TNF $\alpha$  dan IL1 yang berarti kenaikan CRP berhubungan dengan kenaikan kadar TNF $\alpha$  dan IL1, demikian juga sebaliknya kenaikan TNF $\alpha$  disertai kenaikan CRP dan IL1 yang merupakan respon awal fase inflamasi dan dapat terjadi pada keadaan malnutrisi maupun keadaan hipoalbumin.

Pengaruh pemberian infus albumin dan pakan normal protein prabedah dan pascabedah pada keadaan hipoalbumin. Pemberian infus albumin prabedah kelompok tikus hipoalbumin dibandingkan dengan pemberian infus albumin pasca bedah kelompok tikus hipoalbumin ternyata didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0.05$ ) kadar plasma albumin, proinflamasi (TNF $\alpha$ , IL1, IL6), dan CRP. (tabel 2).

Data menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar TNF $\alpha$ , IL1, dan CRP serum ( $p > 0.05$ ) antara pemberian infus albumin prabedah, pemberian infus albumin pasca bedah dan pemberian pakan normal protein (tabel 3).

Sedangkan rata-rata IL6 meningkat pada pemberian pakan rendah protein namun tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p > 0.05$ ) dibandingkan dengan kontrol. Perbedaan kadar TNF $\alpha$  pada kelompok A (kontrol), B (hipoalbumin + infus albumin prabedah), C (hipoalbumin + pakan normal protein prabedah, D (hipoalbumin + infus albumin pasca bedah) dan E (hipoalbumin pasca bedah). menunjukkan kadar TNF $\alpha$  serum kelompok hipoalbumin yang diberi infus albumin prabedah (B) dan diberi infus albumin pasca bedah (D) hampir sama, sedangkan yang diberi pakan normal protein prabedah (C) lebih rendah sedikit dibandingkan dengan yang diberi infus albumin dengan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0.05$ ). Kelompok yang tetap dibiarkan dalam keadaan hipoalbumin (E) terdapat perbedaan secara bermakna ( $p < 0.05$  gambar 1).

Perbedaan kadar IL1 pada kelompok A (kontrol), B (hipoalbumin + infus albumin prabedah), C

**Tabel 1 Perbandingan Rata-rata dan Simpang Baku Prabedah Kelompok Kontrol (A) dengan Kelompok Hipoalbumin.**

Variabel (ng/ml)	Rata-rata (Mean $\pm$ SD)		P
	Kelompok		
	A	(RP) Hipoalbumin	
TNF $\alpha$	5,23 $\pm$ 1,35	10,56 $\pm$ 0,49	0,007*
IL1	26,36 $\pm$ 6,63	52,57 $\pm$ 2,65	0,007*
IL6	17,02 $\pm$ 6,46	28,71 $\pm$ 7,50	0,172
CRP	26,32 $\pm$ 6,73	53,77 $\pm$ 3,20	0,008*

Keterangan: \* berbeda secara statistik  $p < 0,05$ , A: Kelompok Kontrol, RP: Kelompok Rendah Protein (casein 2%)

(hipoalbumin + pakan normal protein prabedah, D (hipoalbumin + infus albumin pasca bedah) dan E (hipoalbumin pasca bedah) menunjukkan kelompok yang mendapat diet pakan rendah protein (hipoalbumin) kadar IL1 serum meningkat secara bermakna ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol, pemberian infus albumin prabedah, pemberian infus albumin pasca bedah dan pakan normal protein. Sedangkan penurunan pada kelompok tikus hipoalbumin yang diberi infus albumin prabedah, diberi infus albumin pasca bedah dan pakan normal protein hampir sama dengan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ; Gambar 2).

Perbedaan kadar IL6 pada kelompok A (kontrol), B (hipoalbumin+infus albumin prabedah), C (hipoalbumin+pakan normal protein prabedah, D (hipoalbumin+infus albumin pascabedah) dan E (hipoalbumin pascabedah) menunjukkan kadar IL6 serum kelompok hipoalbumin yang diberi

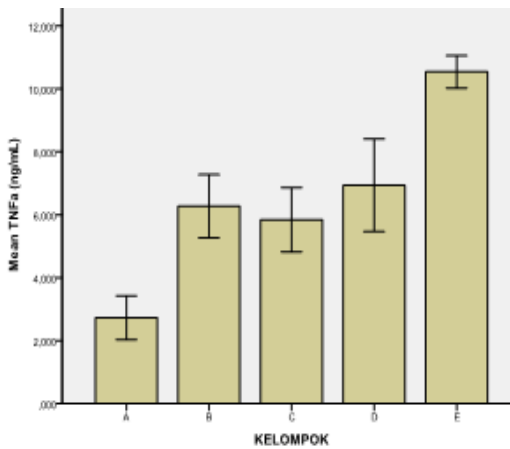
infus albumin prabedah, diberi infus albumin pascabedah dan diberi pakan normal protein hampir sama dengan analisis variansi satu arah Anova didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), namun didapat perbedaan yang bermakna kadar IL6 serum ( $p < 0,05$ ) antara pemberian infus albumin prabedah, pemberian infus albumin pascabedah dan pemberian pakan normal protein dengan kelompok yang tetap hipoalbumin (Gambar 3).

Perbedaan kadar CRP pada kelompok A (kontrol), B (hipoalbumin+infus albumin prabedah), C (hipoalbumin+ pakan normal protein prabedah, D (hipoalbumin + infus albumin pasca bedah) dan E (hipoalbumin pascabedah) menunjukkan kadar CRP serum kelompok hipoalbumin yang diberi infus albumin prabedah dan diberi infus albumin pascabedah hampir sama, sedangkan yang diberi pakan normal protein lebih rendah sedikit dibandingkan dengan yang diberi infus

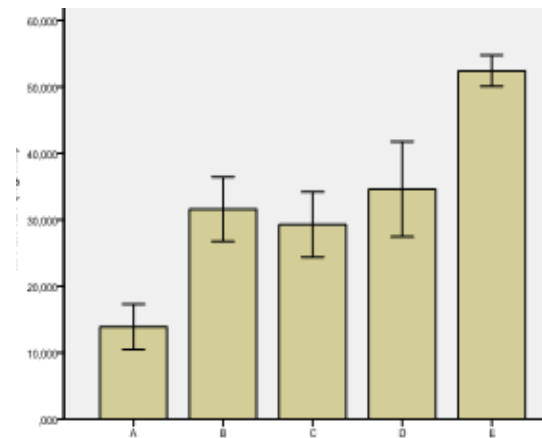
**Tabel 2 Perbandingan Rata-rata dan Simpang Baku Pascabedah Kelompok B (Hipoalbumin + Infus Albumin Prabedah) dan D (Hipoalbumin + Infus Albumin Pasca Bedah).**

Variabel (ng/ml)	Rata-rata (Mean $\pm$ SD)		p
	Kelompok		
	B	D	
Albumin	5,48 $\pm$ 1,31	5,81 $\pm$ 2,22	0,888
TNF	6,27 $\pm$ 1,11	6,93 $\pm$ 1,64	0,878
IL1	3,1 $\pm$ 5,41	3,45 $\pm$ 8,01	0,902
IL6	15,89 $\pm$ 4,11	17,13 $\pm$ 4,31	0,980
CRP	31,58 $\pm$ 5,57	34,71 $\pm$ 8,14	0,895

Keterangan: \* berbeda secara statistik  $p < 0,05$



**Gambar 1** Perbedaan kadar TNF  $\alpha$  pada kelompok A (kontrol), B (hipoalbumin + infus albumin prabadah), C (hipoalbumin+ pakan normal protein prabadah, D (hipoalbumin + infusalbumin pasca bedah) dan E (hipoalbumin pasca bedah)



**Gambar 2** Perbedaan kadar IL1 pada kelompok A (kontrol), B (hipoalbumin + infusalbumin prabadah) C (hipoalbumin + pakan normal proteinprabadah,D (hipoalbumin+infus albumin pasca bedah) dan E (hipoalbumin pasca bedah)

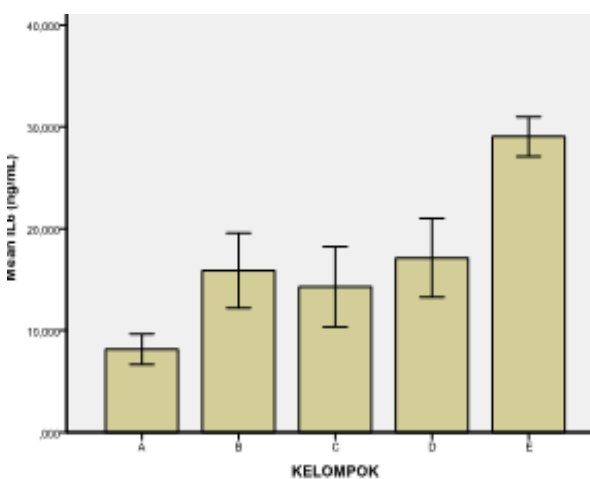
albumin dengan perbedaan yang tidak bermakna ( $p>0,05$ ; Gambar 4).

Pemberian pakan rendah protein meningkatkan rata-rata CRP berbeda bermakna dengan kontrol ( $p<0,05$ ). Peningkatan kadar CRP bermakna pada kelompok yang mendapatkan pakan rendah protein menunjukkan terjadinya proses inflamasi pada diet rendah protein. Sebagaimana regulasi inflamasi, peningkatan CRP akan memacu

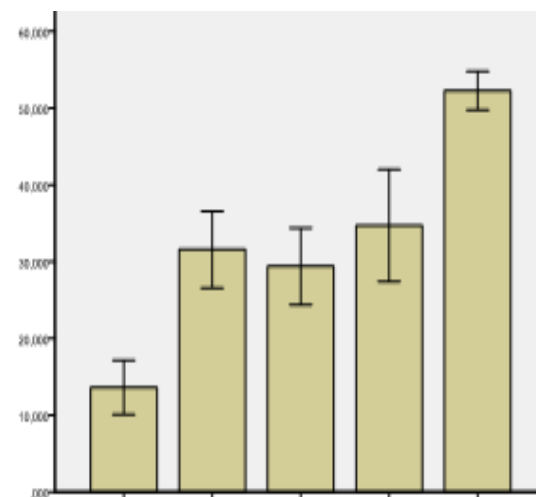
*release* kalsium intraseluler sehingga meregulasi pensinyalan yang meregulasi jalur produksi sitokin pro inflamasi.

### Pembahasan

Pengaruh pemberian pakan rendah protein prabadah pada TNF $\alpha$ , IL1, IL6, dan CRP plasma.



**Gambar 3** Perbedaan kadar IL6 pada kelompok A (kontrol), B (hipoalbumin + infus albumin prabadah), C (hipoalbumin + kan normal protein prabadah, D (hipoalbumin + infus albumin pasca bedah) dan E (hipoalbumin pasca bedah).



**Gambar 4** Perbedaan kadar CRP pada kelompok A (kontrol), B (hipoalbumin + infus albumin prabadah), C (hipoalbumin+ pakan normal protein prabadah, D (hipoalbumin + infus albumin pascabedah) dan E (hipoalbumin pasca bedah)



**Tabel 3 Perbandingan Rata-rata dan Simpang Baku Pascabedah Kelompok (A) Kontrol, Kelompok (B) Hipoalbumin + Infus Albumin Prabedah, Kelompok (C) Hipoalbumin +Pakan Normal Protein, Kelompok (D) Hipoalbumin + Infus Albumin Pascabedah dan (E) Hipoalbumin.**

Variabel Tahap 3	Kelompok Mean $\pm$ SD					Total	P	HT P
	A	B	C	D	E			
TNF	2,72 $\pm$ 0,78	6,27 $\pm$ 1,12	5,84 $\pm$ 1,14	6,94 $\pm$ 1,64	10,54 $\pm$ 0,57	6,46 $\pm$ 2,74	0,01*	0,01*
IL1	13,88 $\pm$ 3,81	31,66 $\pm$ 5,36	29,27 $\pm$ 5,47	34,52 $\pm$ 8,09	52,40 $\pm$ 2,63	32,35 $\pm$ 13,50	0,01*	
IL6	18,33 $\pm$ 8,17	15,23 $\pm$ 4,44	31,09 $\pm$ 33,47	18,69 $\pm$ 10,57	13,30 $\pm$ 6,47	19,33 $\pm$ 16,34	0,50	
CRP	13,62 $\pm$ 3,95	31,53 $\pm$ 5,64	29,45 $\pm$ 5,55	35,27 $\pm$ 7,63	52,89 $\pm$ 2,80	32,43 $\pm$ 13,55	0,01*	

Keterangan: \* berbeda secara statistik  $p < 0,05$  HT: Hotelling's Trace

Pemberian pakan rendah protein (casein 2%) pada penelitian ini meningkatkan kadar protein positif fase akut TNF $\alpha$ , IL1 dan CRP secara bermakna dibandingkan kontrol (tabel 1) dan (gambar 1–4), sedangkan kadar IL6 meningkat dengan perbedaan yang tidak bermakna dibandingkan dengan kontrol (casein 20%) (Tabel 2) dan (Gambar 1–4). Penelitian sebelumnya menemukan terjadi peningkatan sitokin proinflamasi sebagai respon inflamasi pada malnutrisi dengan keadaan hipoalbumin.<sup>15,16,23</sup> Peningkatan konsentrasi TNF $\alpha$  dan IL1 diduga diinduksi oleh adanya anoreksia dan katabolisme jaringan otot dan lemak yang dapat dihubungkan dengan penurunan BMI.<sup>24</sup> Hal yang sama ditemukan adanya defisiensi mikro nutrient ikut berperan dalam meningkatkan sitokin proinflamasi dan anti inflamasi pada penderita TBC.<sup>25</sup> Sehingga kami berpendapat keadaan malnutrisi sama jeleknya dengan inflamasi dalam hal mempengaruhi konsentrasi albumin dimana pada keadaan malnutrisi terjadi penurunan protein fase akut yang dapat menurunkan fungsi imun, hal ini dapat memberi konsekuensi meningkatkan morbiditas dan mortalitas.<sup>17,18.</sup>

Pada keadaan inflamasi terjadi peningkatan CRP, TNF- $\alpha$ , IL1, dan IL6 yang merupakan respons fase akut, hal ini dapat meramalkan terjadinya hipoalbumin dan malnutrisi yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas.<sup>21,22</sup> Keadaan hipoalbumin dapat mempromote peningkatan sitokin proinflamasi TNF  $\alpha$  sebagai respons yang sama pada keadaan akut inflamasi atau keadaan stres.

Sebagaimana regulasi inflamasi, bahwa peningkatan CRP akan memacu *release* kalsium intraselular sehingga meregulasi pensinyalan yang meregulasi jalur produksi sitokin pro inflamasi. Dalam pelepasan sitokin, proses inflamasi membagi 3 kelompok besar, dimana kelompok pertama adalah sitokin yang dilepas mulai pada jam pertama kejadian inflamasi, sitokin yang termasuk golongan ini adalah IL1 dan TNF  $\alpha$ , yang merupakan sitokin proinflamasi yang poten dalam merangsang sel imun, khususnya makrofag sehingga lebih teraktivasi untuk aktif melakukan aktivasi fagositosis dan juga merangsang sel Th dalam menjalankan fungsi pertahanan imunologi. Penelitian ini mendapatkan peningkatan kadar TNF $\alpha$ , IL1, IL6, dan CRP pada kelompok hipoalbumin, dan dengan uji analisis korelasi *Pearson Correlation* dua arah menunjukkan terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar TNF $\alpha$ , IL1 dan kadar CRP. Hal yang sama ditemukan oleh peneliti lain peningkatan IL6 dan CRP berhubungan secara bermakna dengan penurunan kadar albumin, dan peningkatan IL 1 dan TNF  $\alpha$  ditemukan berbeda bermakna dengan penurunan albumin.<sup>26</sup> Penelitian yang *mereview level* negatif dan positif *Acut-phase reactant* pada penderita luka bakar yang diikuti selama 3 minggu, level serum protein menurun disertai meningkatnya level CRP kemungkinan inflamasi yang menyebabkan penekanan, tetapi bila level serum protein menurun disertai menurun dan normalnya CRP, maka ini menunjukkan nutrisi yang jelek.<sup>27</sup>

Hal yang sama terbukti pada penelitian ini pemberian diet rendah protein sampai keadaan hipoalbumin dapat menaikkan kadar CRP plasma secara bermakna dibandingkan kontrol (Tabel 1; Gambar 4). Level Albumin yang normal tidak dipengaruhi oleh CRP yang tinggi dari 13 mg/L level Albumin yang normal tidak dapat menyingkirkan adanya inflamasi.<sup>28</sup> Ini memperkuat bukti bahwa pada keadaan hipoalbumin terjadi proses inflamasi sebagaimana regulasi inflamasi peningkatan CRP akan memacu *release* kalsium intraseluler sehingga meregulasi jalur sinyal yang memproduksi sitokin proinflamasi. Pengaruh pemberian infus albumin prabedah, pakan normal protein prabedah dan pemberian infus albumin Pada pemberian infus albumin prabedah dan pakan normal protein prabedah pada kelompok hipoalbumin terjadi penurunan kadar TNF $\alpha$ , IL1, IL6, dengan perbedaan yang bermakna dibandingkan kelompok yang dibiarkan tetap hipoalbumin, sedangkan penurunan kadar IL6 didapatkan perbedaan yang tidak bermakna (Tabel 3; Gambar 1–4). Pada penelitian ini pun didapatkan perbedaan yang tidak bermakna. penurunan kadar TNF $\alpha$ , IL1, IL6, dan CRP antara pemberian infus albumin prabedah dibandingkan pemberian infus albumin pasca bedah (tabel 3 Gambar 1–4).

Dari hasil penelitian ini kami berpendapat bahwa penting mempertahankan kadar albumin dalam batas normal yang dapat mempengaruhi konsentrasi TNF  $\alpha$ , IL1, IL6, dan CRP plasma dalam membantu proses penyembuhan luka. Faktor nutrisi mungkin mempunyai pengaruh pada sintesis sitokin dan pelepasan selanjutnya, nutrisi dapat mempengaruhi secara langsung dan tidak langsung kerjanya pada jaringan target. Hal diatas sesuai dengan penelitian yang mengevaluasi kadar lokal dan sistemik sitokin TNF $\alpha$ , IL1, IL6, IL8, dan TGF $\beta$  pada pasien yang mengalami bedah elektif dengan albumin normal menemukan bahwa level sitokin plasma meningkat sedikit, sedangkan sitokin pada area luka mengalami peningkatan lebih banyak.<sup>29</sup> Penelitian ini telah membuktikan pemberian infus albumin prabedah atau pascabedah pada keadaan hipoalbumin terbukti memberi efek sama dengan pemberian pakan normal protein dalam membantu perbaikan jaringan rusak.

## Simpulan

Pemberian diet rendah protein dapat meningkatkan sitokin proinflamasi, pada keadaan ini, infus albumin dan diet normal protein merupakan faktor penting untuk penurunan sitokin proinflamasi, sehingga mengurangi morbiditas dan mortalitas.

## Daftar Pustaka

1. Stadelman W.K, Digenis A.G, Tobin G.R. Impediments to wound healing. *Am J Surg* 176 (suppl ZA): 1998. 395–475.
2. Hunt TK, Hort H, Hussain Z, Physiology of wound healing. *Adv skiva wound care*. 2000 13 (2): 6–11.
3. Demling RH. Nutrition, Anabolism, and the Wound Healing Process: An Overview. *Plasty*. 2009 .9: 65–94.
4. Bistran BR, Blackburn GL, Hallowell E, Heddle R, 1974. Protein status of general surgical patients. *JAMA* 230:858–60.
5. Bistran BR, Blackburn GL, Vilale J, Cochran D, Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA*. 1976 235:1567–70.
6. Hill GL. Impact of nutritional support on the clinical outcome of the surgical patient. *Clin Nutr*. 1994.13: 331–40.
7. Gibbs J, Cullin, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity. *ARCH Surgery*. 1999.134: 36–42.
8. Pirlich M, Herbert L, Helga G, 2003. Research profile on biomedExperts. *Digestive Disease*. 21(3):245–251; DOI 10.1150/000073342.
9. Shenkin AS. Serum prealbumin Serum Prealbumin: is it a Marker of Nutritional Status or of Risk of Malnutrition? *Clinical Chemistry*. 2006. 52: 2177–79.
10. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of Albumin in Human Physiology and pathophysiology. *J Parenter Enteral Nutr*. 1999 15: 207–11, 476–83.
11. Uhing. The albumin controversy. *Clinics in Perinatology*. 2004; 31(3): 475–88
12. Gines P, Arroyo V, Rodes J. Complications of cirrhosis: ascites, hyponatremia, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial

- peritonitis. Dalam: *Liver Disease: Diagnosis and Management*. Penyunting: Bacon BR, Di Bisceglie AM, Churchill Livingstone, New York. 2000 Hlm 238.
13. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers, 1998. Human Albumin Administration in Critically ill Patient: Systemic review of randomized Controlled Trial. *Br. Med J.* 317, 235.
  14. Gabay C, Kushner I, 1999. Acute-phase protein and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 340:448–54.
  15. Alfonso Martin, Cueto Manzano, 2001. Hypoalbumin in dialysis patients a malnutrition or an inflammation marker ?. Review artikel *Larevista de Inves clinica.* 53(2): pp 152–8.
  16. Pei-Ra Ling, Bruce R, Bistrian, 2003. Effect of Protein malnutrition on IL6-mediated signaling in the liver and the systemic acute-phase response in rats. *Am J Physiol Regul Integr comp physiol.* 287: R 801–8; DOI 10.1152/ajpregu.00715.
  17. Amati L, 2003. Nutrition and Immunity :Laboratory and clinical aspects. *Curr pharm.*9: 1924–31.
  18. Brown P, 2003. Malnutrition Leading Cause of Death in post war Angola. *Bull World Health Organ.* 81: 849–50.
  19. Moldawer LL, Hamaway KT, Bistrian BR, Georgieff M, Drabik M, Dinarello CA, Blackburn GL, 1985. A therapeutic use for interleukin-1 in the protein-depleted animal. *Br J Rheumatol.* 24: 220–3.
  20. Sydney Tang, Joseph CK, Leung, Abe K, Chan KW, Chan LYY, Chan TM and Lai KN, 2003. Albumin stimulates interleukin-8. Expression in proximal tubular epithelial cell. *J chin invest.* 15:1114(4): 515–27; DOI 10.1172/ JC 1200316079.
  21. Cooper BA, Penne EL, Bartlett L, Hand Pallock CA, 2004. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictor of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 43: 61–6.
  22. Kadir yildirim, 2004. Association between Acute phase reactant level and Disease Activity score (DAS 28) in patient with Rheumatoid Arthritis. *Annal of clinical and Laboratory Sciens.* 34: 423–6.
  23. Dulger H, Arik M, Sekeroglu MR, Tarakgloglu M, Noyan T, Cesur Y, Balahoroglu R, 2002. Pro-inflammatory cytokines in Turkish children with protein-energy malnutrition. *Mediators of Inflammation,* 11: 363–5. DOI: 10.1080/092935021000051566.
  24. Crevel R, Ottenhoff THM, Meer JWM, 2002. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clinical Microbiology Reviews,* 15:294-309. DOI: 10.1128/CRM.15.2.294–309.
  25. Karyadi E, Dolmans WM, West CE, Van Crevel R, Nelwan RH, Amin Z, Gross R, Van der Ven J, Van der Meer JW, 2007. Cytokines related to nutritional status in patients with untreated pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Asia PAC J Clin Nutr;*16(2): 218–26.
  26. Coutinho HM, Leenstra T, Luz P, Acosta, Li SU, Jarilla B, Jiz MA, Langdon GC, Olveda RM, Mcgarvey ST, Kurtis JD, and Friedman JF, 2006. Pro-inflammatory cytokines and c-reactive protein are associated with undernutrition in the context of schistosoma japonicum infection. *Am J Trop Med Hyg.* 75(4):720–6.
  27. Manelli JC, Badetti C, Botti G, 1998. A reference standard for plasma proteins is required for nutritional assessment of adult burn patients. *Burns;* 24: 337–45.
  28. Kaysen GA, 2006. Association between inflammation and Malnutrition as Risk Factor of Cardiovascular Disease. *Blood Purif.* 24: 51–55; DOI: 10.1159/000089437.
  29. Holzheimer RG, Steinmetz W, 2000. Local and Systemic Concentration of Pro and Anti Inflammatory cytokines in Human Wounds. *Eur J Med Res.* 3: 347–355.