

KLIREN DAN VOLUME DISTRIBUSI

Aluwi Sani

E-mail: farmasi_up@link.net.id

Abstract

The concept and terminology of pharmacokinetics might be forgotten already by pharmacists. Therefore, the writer plans to present a series of article explaining the meaning and significant important pharmacokinetics terms. This article will deal with Clearance (CL) and Volume of Distribution (Vd), which are the two most important primary pharmacokinetic parameters. Other parameters such as $t_{1/2}$ and AUC are derived from these two parameters. Definition, function and measurement will be discussed in this article.

Key Words: Clearance, Distribution Volume, Definition, Function, Measurement.

Kliren (Cl)

Kliren adalah konsep dan terminologi farmakokinetik yang menggambarkan kemampuan tubuh untuk meng'eliminasi' obat (secara irreversible) (1,2). Arti eliminasi dalam hal ini adalah ekskresi/pengeluaran obat ke dalam urin, keringat, air susu, sendawa dll. Obat yang dikeluarkan dari tubuh bisa berupa senyawa aslinya (parent drug) atau yang sudah dimetabolisme (metabolit).

Definisi Kliren (Cl)

Volume darah yang telah dibersihkan dari obat per-satuan waktu (1,2,3). Kliren bisa dilakukan oleh organ tertentu, seperti: hati, ginjal, metabolisme tertentu atau oleh seluruh tubuh. Jadi kliren total merupakan jumlah dari berbagai proses kliren. Sebagai contoh: apa artinya bila diketahui obat A mempunyai kliren melalui hati 1000 mL/mnt dan aliran darah kehati adalah 1500 mL/mnt. Hal ini bukan berarti bahwa 1000 mL darah akan langsung pergi ke hati dan dibersihkan semuanya, lalu sisanya yang 500 mL tidak dibersihkan sama sekali. Arti sebetulnya adalah 2/3 (1000/1500) dari obat akan dibersihkan (irreversible) langsung dari hati. Nilai 2/3 ini bisa disebut "ekstraksi rasio" atau sama dengan 1 dikurangi perbandingan konsentrasi obat yang meninggalkan hati dan yang masuk ke hati (3).

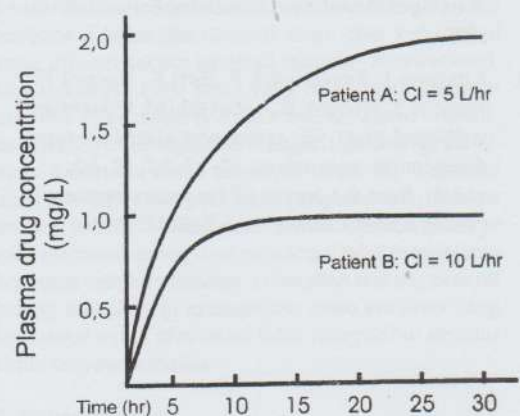
$$\text{Ekstraksi rasio} = 1 - \frac{\text{Konsentrasi obat keluar}}{\text{Konsentrasi obat masuk}} \dots\dots\dots(1)$$

Jadi jelas, obat yang sebagian besar dapat dibersihkan di hati adalah obat yang seluruhnya dapat masuk ke hati. Dalam hal ini ekstraksi rasionya 1.0 dan kliren

hatinya 1500 mL/mnt. Topik ekstraksi rasio akan dijelaskan pada kesempatan lain.

Pentingnya kliren (Cl)

Kliren adalah salah satu parameter untuk menentukan dosis maintenance agar konsentrasi plasma yang diinginkan (konsentrasi terapeutik) atau konsentrasi steady-state tercapai. Dalam kata lain, Kliren adalah formula untuk memprediksi dosis yang diperlukan pasien agar konsentrasi steady-state sesuai harapan (1,2).



Gambar 1: Kliren dari 2 orang dimana yang satu mempunyai kliren dua kali lipatnya.

Catatan: Dengan kecepatan infus yang konstan, konsentrasi obat akan naik sampai tercapai keadaan seimbang (steady-state).



Pada pemberian dosis obat secara oral, kurva akan sedikit lebih kompleks. Hal ini karena konsentrasi obat berfluktuasi selama pemberian dosis, akibat proses absorpsi dan eliminasi. Pada saat jumlah obat yang dieliminasi sama dengan dosis yang diberikan, obat akan berfluktuasi pada rentang yang sama sesuai dengan interval dosis. Dalam hal ini, rata-rata konsentrasi obat dan interval dosis adalah sama dengan konsentrasi steady-state pada infus iv secara konstan pada dosis yang sama.

Pada persamaan 2 dan gambar 1 dapat dilihat bahwa, dengan jumlah dosis yang sama (10mg/L), konsentrasi obat dalam plasma berbanding terbalik dengan kliren. Sebagai contoh adalah bila kliren turun separuhnya maka konsentrasi obat dalam plasma akan menjadi dua kali lipatnya.

Cara Mengukur Kliren adalah mengukur kecepatan ekskresi urin dan konsentrasi obat secara bersamaan (3) atau dapat ditulis sebagai berikut:

$$Cl = \frac{Cu \cdot Vu}{Cp} \dots\dots\dots(3)$$

Cu = konsentrasi obat dalam urin, Vu = Volume urin, Cp = konsentrasi obat dalam plasma.

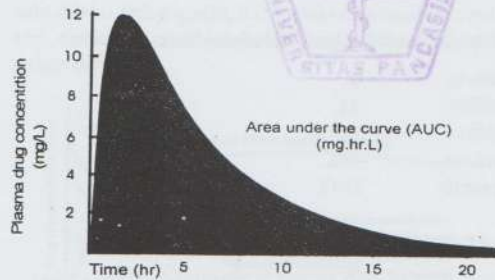
Untuk memperoleh kliren tubuh total dari suatu obat dapat digunakan persamaan 2 dimana konsentrasi steady-state obat dalam plasma dengan kecepatan infus secara konstan.

$$CL = \frac{\text{Kecepatan Dosis}}{\text{Konsentrasi obat steadystate}} \dots\dots\dots(4)$$

Alternatif lain yang bisa digunakan adalah mengambil beberapa sampel darah setelah pemberian sekali dosis iv, ukur konsentrasi obat tiap kali dan hitung area di bawah kurva (AUC). Sehingga:

$$CL = \frac{\text{Dosis}}{\text{AUC}} \dots\dots\dots(5)$$

Dari hubungan ini dapat dilihat bahwa total area di bawah konsentrasi obat vs waktu, setelah dosis tunggal, mirip dengan konsentrasi steady-state, yang hanya ditentukan oleh dosis dan kliren (3).



Gambar 2: Kliren dapat ditentukan dengan mengukur konsentrasi obat dalam plasma beberapa kali setelah pemberian dosis. $Cl(L/jam) = \text{Dosis (mg)} / \text{AUC (mg. Jam/L)}$

Kesimpulan Kliren (Cl)

Kliren adalah parameter utama farmakokinetik yang mengukur efisiensi eliminasi obat, sehingga pada pemberian dosis tertentu secara konstan, akan menentukan besarnya konsentrasi obat dalam darah dan efek farmakologinya.

Volume Distribusi (Vd)

Volume distribusi tidak menggambarkan volume yang sesungguhnya. Volume distribusi adalah parameter yang menghubungkan konsentrasi obat dalam darah dengan jumlah total obat dalam tubuh. Contoh; Obat yang dimasukkan dalam tubuh 1000mg, tetapi konsentrasi obat dalam darah 10mg/L, sehingga Vd nya 100L. Hal ini seperti melarutkan 1000 mg obat dalam 100L larutan, akan memberikan konsentrasi obat 10 mg/L.

$$Vd = \frac{\text{Jumlah obat dalam tubuh}}{\text{Konsentrasi obat dalam plasma}} \dots\dots\dots(6)$$

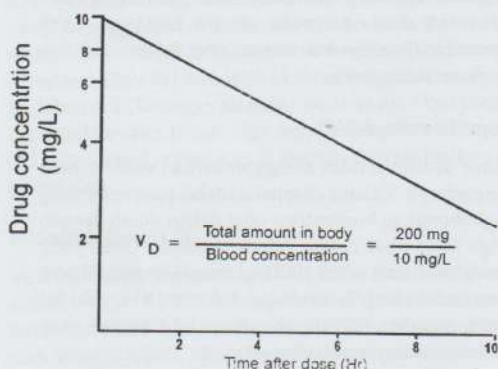
Jadi dalam hal ini volume distribusi adalah "volume imajiner". Faktor yang menentukan besar kecilnya volume distribusi adalah besarnya perbedaan afinitas obat dalam jaringan tubuh dan darah. Bila obat terikat lebih kuat pada jaringan tubuh dibanding pada darah maka obat akan lebih banyak dalam jaringan dan sedikit obat yang berada dalam darah, sehingga obat kelihatannya dilarutkan dalam volume yang besar dan volume distribusi akan besar. Contohnya : Obat yang mudah larut dalam lemak seperti Imipramin dan Chlorpromazine. Sebaliknya bila obat terikat kuat pada protein plasma dan tidak terikat pada jaringan, Vd akan mendekati volume darah yang sesungguhnya, seperti warfarin.

Contoh beberapa volume distribusi obat:

| | |
|-----------|-------|
| Warfarin | 8L |
| Teofillin | 30L |
| Kinidin | 150L |
| Digoksin | 420L |
| Imipramin | 2100L |

Cara mengukur volume distribusi (Vd)

Hitung dengan persamaan 6. Sejumlah 200mg obat diberikan secara iv, kemudian sampel darah dikumpulkan dan konsentrasi obatnya diukur. Ketika konsentrasi obat dan waktu di plotkan pada kertas grafik logaritma akan diperoleh garis lurus. Garis kemudian diekstrapolasikan hingga sumbu X merupakan konsentrasi obat pada waktu 0 dimana obat belum ada yang dieliminasi (obat masih utuh 200 mg). Hasil extrapolasi pada saat t=0 adalah 10 mg/L, sehingga memberikan Vd=20 L (Gambar 3)



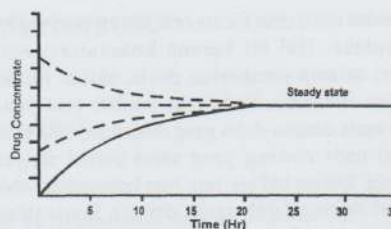
Gambar 3. Pengukuran Volume Distribusi
Diberi dosis 200mg, satu jam kemudian sampel pertama di kumpulkan dan dilanjutkan dengan beberapa sampel. Skala grafik dalam logaritma.

Kegunaan Volume Distribusi (Vd)

Obat memerlukan waktu untuk terakumulasi agar tercapai keadaan steady state. Keadaan dapat dicapai bila dibantu dengan pemberian loading dose (LD)

Contoh:

Jika diinginkan konsentrasi obat di dalam darah 10 mg/L secara cepat, tubuh perlu diberi cukup obat sebesar 200 mg agar dapat di "larutkan" dalam 20 L (Vd), sehingga memberikan konsentrasi yang diinginkan secara cepat. LD diberikan untuk mengisi volume distribusi.



(A) Maintenance infusion only
(B) (C) (D) Loading dose followed by infusion
(B) Loading dose exactly right
(C) Loading dose overestimated
(D) Loading dose under estimated

Gambar 4. Penggunaan Loading Dose (LD)

$$LD = Vd \times Cp \dots\dots\dots(7)$$

$$200 \text{ mg} = 20 \text{ L} \times 10 \text{ mg/L.}$$

Cp adalah konsentrasi obat dalam plasma yang diinginkan.

Contoh perhitungan LD teofilin pada awal pemberian infus teofilin. Vd teofilin adalah 0,5 L/Kg (35 L untuk pasien dengan berat badan 70 Kg). Jadi LD untuk mencapai konsentrasi plasma dari 10 mg/L adalah 0,5 L/Kg x 10 mg/L = 5 mg/Kg atau 350 mg pada pasien 70 Kg. Vd theophyllin yang sesungguhnya adalah sekitar 0,3 – 0,71 L/Kg dan konsentrasinya berkisar antara 7 – 17 mg/L. Penggunaan LD dapat dilihat pada gambar 4

Pemberian dosis awal (LD) pada C dan D adalah yang paling mendekati keadaan steady state, tetapi tetap memerlukan waktu untuk mencapai keadaan steady-state. Bila tidak menggunakan LD, obat akan terakumulasi secara lambat dalam mencapai steady-state.

- A) Hanya dosis maintenance, sehingga obat terakumulasi secara lambat untuk mencapai steady state.
- B) LD yang tepat
- C) LD terlalu tinggi
- D) LD terlalu rendah

Kecepatan distribusi obat

Obat masuk ke dalam tubuh dapat melalui injeksi langsung ke dalam darah, absorpsi dari saluran cerna atau cara lain. Bila obat diinjeksi langsung ke dalam darah maka volume distribusinya untuk sementara sama dengan volume distribusi darah dan konsentrasi awal obat umumnya tinggi. Kecepatan dan jumlah obat yang didistribusikan ditentukan oleh perfusi obat ke dalam jaringan dan afinitas obat-jaringan. Beberapa jaringan seperti otak, tingkat perfusinya bisa tinggi, sehingga obat dalam darah bisa langsung masuk ke otak. Untuk

jaringan yang mempunyai perfusi agak sulit seperti otot skeletal dan lemak, distribusi obatnya akan lambat.

Gmb 4 menggambarkan bagaimana hal ini bisa memberikan efek yang berlawanan tergantung mudah tidaknya tempat aksi obat dicapai. Diazepam dan Digoksin mempunyai karakteristik distribusi yang hampir sama. Saat obat didistribusikan dari darah menuju jaringan, konsentrasi obat turun cepat pada 4-6 jam pertama, meski kedua obat mempunyai fase eliminasi yang lambat ($t_{1/2}$ 1-2 hari).

Perhatikan:

- a) Penggunaan diazepam secara iv pada pasien epilepsi, Target organnya adalah otak yang tingkat perfusinya bagi diazepam cukup tinggi sehingga konsentrasi obat dalam otak dan efek antikonvulsannya mengikuti konsentrasi obat dalam darah. Pada 2-4 jam pertama, konsentrasi dan efek obat akan turun dengan cepat karena proses distribusi obat ke dalam otak dan jaringan lainnya, sehingga perlu penambahan obat.

Contoh lain adalah teofilin dan lignokain. Reseptor toksik kedua obat ini mudah dicapai, sehingga tingginya konsentrasi awal pada pemberian secara iv mengakibatkan efek toksik yang serius. Jadi kecepatan pemberian obat secara iv harus diperlambat agar distribusi obat bersamaan dengan pemberian obat.

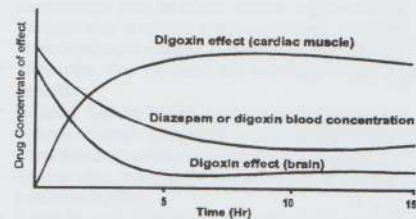
- b) Pemberian digoxin secara iv
Digoksin didistribusikan lambat ke target organ (efek inotropik) dalam otot jantung. Efek akan meningkat begitu konsentrasi obat dalam darah menurun. Hal ini karena distribusi digoksin ke jaringan, termasuk jantung, sulit dicapai.

Keadaan ini memberi 2 konsekuensi:

1. Meskipun digoksin diberikan secara iv, efek akan muncul sekitar 6 jam sehingga efektivitasnya tidak berbeda dengan pemberian secara oral. Oleh karena itu pemberian LD akan bagus bila diberikan secara oral dengan dosis terbagi dengan jarak 6 jam, sehingga efek tiap aliquot dapat terlihat sebelum pemberian dosis yang berikutnya.
2. Karena lambatnya distribusi digoksin, pada 6-8 jam pertama setelah pemberian digoksin, konsentrasi dalam plasma tidak menunjukkan adanya hubungan dengan efek obat. Pengambilan sampel darah untuk pemantauan lebih baik dilakukan sekitar 8 jam setelah pemberian dosis atau sebelum pemberian dosis selanjutnya.

Pada awalnya konsentrasi obat turun secara cepat karena distribusi obat dan kemudian turun secara lambat karena eliminasi. Efek diazepam pada jaringan yang mudah ditembus (otak). Reseptor digoxin adalah jaringan yang

sulit dilalui oleh digoxin. Ketika fase distribusi terlewati, efek dari kedua obat berkorelasi dengan konsentrasi obat dalam darah.



Gambar 5: Obat dengan fase distribusi lambat.

Kesimpulan

1. Vd adalah parameter yang digunakan untuk mengukur LD obat.
2. Kecepatan distribusi obat atau menuju reseptor (tempat aksi) merupakan faktor yang menentukan durasi dan onset dari efek obat.

Pustaka

1. Herfindal ET, Goul DR. Clinical Pharmacokinetics. Textbook Of Therapeutics: Drug And Disease Management. 6th Ed. Baltimore;1996.
2. Koda Kimble MA. Et al. Clinical pharmacokinetics, applied therapeutics: The Clinical Use of Drug. 5th Ed. Vancouver;1992.
3. Birkett DJ. Clearance. Australian Prescriber;1983. Vol: 11. No:1. 12.
4. Tucket GT, Melmon K, Richardson J. Measurement of the renal clearance of drug. Br J Clin Pharm ;1981.Vol:12.
5. Wilkinson GR. Clearance approaches in pharmacology. Pharmacol Rev;1987.
6. Hewitt WR, Hook JB. The Renal excretion of drugs. In : Bridges VW, Chasseud LF, ed. Progress in Drug Metabolism. New York : Willey;1983. Vol: 7. Chap 1.