

## PENGARUH PERBEDAAN BERAT BADAN DAN PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT DARI FUROSEMIDE TERHADAP LAJU FILTRASI GLOMERULUS

Dudu Hadiyat

Pusat Penelitian Teknik Nuklir - Badan Tenaga Atom Nasional, Bandung

### ABSTRAK

PENGARUH PERBEDAAN BERAT BADAN DAN PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT DARI FUROSEMIDE TERHADAP LAJU FILTRASI GLOMERULUS. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) merupakan pemeriksaan terhadap fungsi ginjal yang sering digunakan dewasa ini di kedokteran nuklir. Secara teoritis LFG ini dipengaruhi oleh parameter-parameter: Volume distribusi dari perunut, permeabilitas dari glomerulus. Dimana volume distribusi dipengaruhi oleh kandungan air *intra vascular* (di dalam sirkulasi darah) yang secara tidak langsung menyangkut parameter luas permukaan badan. Sedangkan permeabilitas glomerulus terutama dipengaruhi tekanan arteri afferent dan zat-zat penarik air yang melewati kapiler tersebut. Dari hal-hal tersebut di atas dapat diambil suatu kesimpulan bahwa keadaan yang mempengaruhi kedua parameter tersebut akan mempengaruhi juga LFG. Ternyata hasil sementara menunjukkan bahwa perbedaan terutama antara berat badan 45kg sampai dengan 60 kg, dengan *rate* kurang lebih 1 ml/menit untuk setiap 2 kg berat badan. Sedangkan pada pemberian diuretik, walaupun kenaikan dari pemberian dosis juga mempengaruhi kenaikan nilai LFG korelasinya tidak begitu bagus karena respon individual terhadap obat tersebut berbeda.

### ABSTRACT

THE INFLUENCE OF THE DIFFERENCE BODY WEIGHT AND DOSE RATE OF FUROSEMIDE TO GLOMERULAR FILTRATION RATE. The Glomerular Filtration rate (GFR) is one of Laboratoric parameter for measure a kidney state in Nuclear Medicine. The GFR is influenced by the distribution volume and the glomerular permeability, so if these two factors states are changed by a pathologic or physiologic circumstance, the GFR value will higher or lower than normal. We have used the different of bodyweight and dose of diuretics drug furosemide as a factors for changing the distribution volume and the glomerular permeability state. In this way we have found that the incression of body weight and Furosemide dose administration are proportional with the incression of Glomerular Filtration Rate Value.

### PENDAHULUAN

Banyaknya pembuluh darah pada ginjal merupakan bagian integral dari sistemik dan menerima sebagian besar dari *cardiac output*. Hal ini berhubungan dengan fungsinya sebagai regulator dari volume dan komposisi cairan ekstrasel dan eliminasi dari produk sisa. Nefron merupakan unit dasar dari ginjal mempunyai daya filtrasi untuk protein esensial pada glomerulus.

Filtratnya oleh proses reabsorpsi selektif dan sekresi pada beberapa tempat ditubulus akan dijadikan hasil final berupa urin. Filtrasi pada glomerulus dihasilkan akibat perbedaan tekanan secara fisik, sedangkan reabsorpsi dan sekresi pada tubulus akibat perbedaan tekanan fisik tersebut dan *transport* aktif.

Fungsi filtrasi ini sangat penting sehingga pemeriksaan terhadap fungsi tersebut sering diperlukan.

Ada beberapa teori tentang filtrasi pada glomerulus ini tapi teori terakhir menyebutkan bahwa membran kapiler glomerulus ini terdiri dari suatu struktur poros yang tidak tetap dan suatu saluran yang terhidrasi dengan dinding protein dan lipid. Laju filtrasi glomerulus ditentukan oleh permeabilitas dinding kapiler, membran basalis dan kapsul Bowman, selain itu juga dipengaruhi oleh tekanan hidrostatik. Perhitungan laju filtrasi glomerulus (LFG) ini hanya bisa dilakukan secara tidak langsung dengan menghitung laju perpindahan dari plasma

ke urin beberapa substansi yang dapat dihitung jumlahnya (5).

Dalam hal ini secara definisi LFG dapat diartikan sebagai suatu volume plasma yang mengangkut zat tertentu persatuan waktu. Satuan yang dipakai adalah ml/detik.

Ada beberapa macam pemeriksaan untuk LFG ini, tapi secara teoritis ataupun dalam praktek, ternyata pemeriksaan dengan teknik nuklir adalah yang terbaik.

#### Prinsip pemeriksaan LFG

Prinsip pemeriksaan LFG adalah penurunan jumlah atau konsentrasi zat dalam darah berbanding terbalik dengan kenaikannya dalam urin (5).

$$-\frac{dD}{dt} \approx \frac{dU}{dt}$$

$D$  = konsentrasi dalam darah;

$U$  = konsentrasi dalam urin

Sehingga untuk menghitungnya diperlukan cuplikan serial dari konsentrasi darah atau urin. Cara yang konservatif adalah dengan mengukur *inulin clearance* atau *creatinin clearance* dari cuplikan serial urin. Cara ini masih dipakai di daerah yang belum ada fasilitas kedokteran nuklir. Pemeriksaan yang terbaik sekarang adalah dengan teknik perunut radioaktif.

Bila suatu perunut dimasukkan intra vena dengan jumlah tertentu dan konsentrasi atau jumlah perunut yang melewati membran glomerulus diketahui, maka debitnya (LFG) akan diketahui.

Menurut Steward Hamilton debit suatu perunut adalah jumlah perunut keseluruhan dibagi integral dari konsentrasi perunut yang keluar urin setiap waktu (4).

$$F_{DU} = \frac{D_o}{\int_0 C_t (dt)}$$

$F_{DU}$  = debit perunut;  $D_o$  = dosis yang diberikan;  $C_t$  = konsentrasi dalam darah pada waktu-waktu tertentu.

Menurut prinsip Farmakokinetik, bila darah disuntikkan intravena semua dosis akan langsung masuk kompartemen sentral, terus terdistribusi ke bagian tubuh lain (kompartemen perifer) dan sebagian sudah tereliminasi lewat glomerulus. Setelah terjadi keseimbangan, penurunan konsentrasi dalam darah terjadi

hanya karena eliminasi oleh ginjal (5). Bila dilakukan pengukuran konsentrasi perunut dalam darah pada waktu-waktu tertentu, kemudian hasilnya dimasukkan dalam kurva konsentrasi versus waktu pada grafik semilogaritmik, dimana sumbu konsentrasi dalam bilangan eksponensial, sedangkan sumbu waktu dalam bilangan numerik maka akan didapat suatu kurva mono, bi atau tri-eksponensial tergantung perunut yang dipakai. Dalam hal pemeriksaan LFG dipakai  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  (Diethylene Triamine Pentaacetic Acid, maka akan didapat kurva bi-eksponensial. Fungsi yang didapat mempunyai rumus umum:

$$C_t = C_o (Ae^{-at} + Be^{-bt}) \quad (\text{lampiran})$$

$C_o$  = konsentrasi;  $A, B$  = konsentrasi komponen eksponensial;  $a, b$  = kemiringan kurva.

Bila prinsip Steward Hamilton dimasukkan, maka:

$$F_{DU} = \frac{D_o}{\int_0 C_t (dt)}$$

akan menjadi

$$F_{DU} = \frac{D_o}{C_o} \cdot \frac{ab}{A+B} = V_D \cdot k_{DU} \quad (\text{lampiran})$$

$F_{DU}$  sendiri akhirnya adalah laju filtrasi glomerulus (LFG) dimana:  $V_D$  = volume distribusi dari zat perunut;  $k_{DU}$  = konstanta filtrasi dari membran glomerulus.

Karena kedua parameter tersebut di atas yang merepresentasikan LFG, maka pengaruh-pengaruh terhadap kedua parameter tersebut akan mempengaruhi LFG juga.

Volume distribusi dari zat perunut adalah volume fiktif yang didapat dari pembagian dosis pertama ( $D_o$ ) dengan konsentrasi sewaktu perunut disuntikkan ( $C_o$ ).

$$V_D = \frac{D_o}{C_o}$$

$C_o$  ini adalah konsentrasi fiktif yang didapat dari ekstrapolasi kurva konsentrasi ke titik nol (0), karena pada waktu nol (waktu penyuntikkan), zat perunut tidak mungkin langsung terdistribusi.

Volume distribusi ini merepresentasikan cairan ekstrasel dimana zat perunut akan terdistribusi mengikuti keseimbangan dan ikut

terpengaruh oleh eliminasi pada glomerulus. Pada orang yang lebih berat badannya, pada umumnya cairan ekstrasel akan lebih banyak lagi, sehingga perbedaan berat badan tentunya akan mempengaruhi volume distribusi dan secara otomatis juga LFG.

Konstanta filtrasi membrana glomerulus ( $k_{DU}$ ) merepresentasikan fungsi filtrasi dari glomerulus, dimana fungsi tersebut tergantung pada permeabilitas kapiler, tekanan hidrostatis ataupun zat-zat higroskopis yang bisa lolos.

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas maka beberapa keadaan patofisiologis akan mempengaruhi konstanta ini.

Tekanan darah tinggi atau rendah, tekanan emosi atau keadaan serupa yang lainnya akan mempengaruhi permeabilitas dan perbedaan tekanan hidrostatis. Obat-obat diuretik atau penyakit diabetes melitus akan menyebabkan air plasma banyak terbawa menuju urin.

Keadaan-keadaan tersebut akan mempengaruhi konstanta filtrasi.

Dari semua pembahasan dapat disimpulkan bahwa beberapa macam keadaan dapat menimbulkan pengaruh terhadap LFG ( $F_{DU}$ ), sedangkan LFG sendiri dinilai untuk pemeriksaan fungsi ginjal, sehingga kesalahan-kesalahan akibat kelainan di luar ginjal dapat menyebabkan rancunya penilaian tersebut.

Pada penelitian ini akan dilihat efek perbedaan berat badan dan obat diuretik yang mempengaruhi kedua parameter  $V_D$  dan  $k_{DU}$ .

## BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Pengukuran dari laju filtrasi glomerulus dengan memakai dua metode yaitu pengukuran eksternal dan interna. Untuk perunut dipakai  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  (Diethylene triamin penta acetic acid), disuntikkan intravena 10-15 mCi lalu dilakukan pengukuran.

Pengukuran eksternal: dengan metode *dynamic imaging* dilengkapi komputer, hasil langsung terbaca.

Pengukuran interna: dengan pengambilan cuplikan darah pada waktu-waktu tertentu dan dicacah. Dihitung dengan prinsip farmakokinetik seperti pada lampiran.

Parameter yang diteliti adalah perbedaan berat badan dan pemberian dosis bertingkat obat diuretik furosemide. Untuk perbedaan berat badan pengambilan data dilakukan pada 30 orang subjek sehat dengan berat badan antara 42 sampai dengan 66 kg. Pemberian dosis

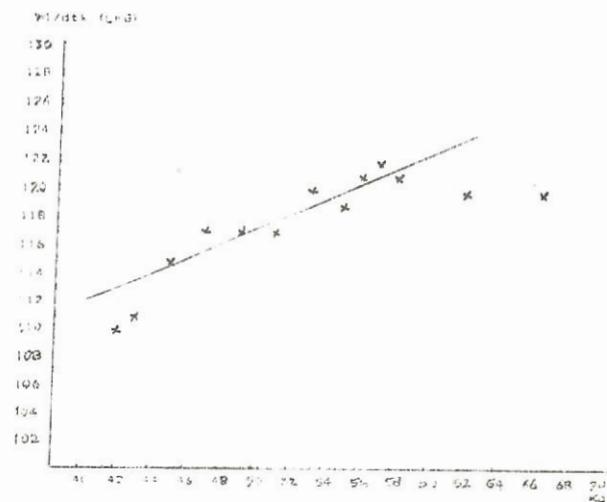
diuretik bervariasi sebagai berikut: 5, 10, 20, 30, dan 40 mg pada orang sehat.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari data yang diperoleh terlihat bahwa makin naik berat badan, nilai laju filtrasi glomerulus juga naik terutama bila berat badan (BB) dan tinggi badan (TB) yang proporsional.

Pada penelitian ini BB dan TB yang proporsional terdapat pada BB 45 sampai dengan 66 kg, selebihnya karena sulitnya voluntir, untuk yang BB-nya kurang dari 45 kg voluntirnya adalah anak-anak, sedangkan diketahui bahwa fungsi ginjal pada anak-anak berbeda dengan orang dewasa, sehingga korelasi dengan laju filtrasi glomerulus tidak sama dengan orang dewasa normal. Di lain pihak untuk yang BB lebih besar dari 60 kg voluntir yang didapat, proporsi antara BB dan TB tidak sesuai yaitu terdapat obesitas (gemuk karena lemak). Kelebihan lemak akan mengikat perunut, tetapi lemak ini tidak ikut dalam kesetimbangan kompartemen, sehingga volume distribusi menjadi kecil dengan akibat nilai laju filtrasi glomerulus akan lebih kecil.

Pada pemberian dosis obat diuretik furosemid bertingkat, ternyata terdapat pula perbandingan searah dengan nilai laju filtrasi glomerulus, walaupun pada tiap seri percobaan, korelasinya kurang bagus, tetapi rata-ratanya menunjukkan hasil yang cukup baik.



### Keterangan:

Sumbu X = berat badan (kg)

Sumbu Y = Laju filtrasi glomerulus (ml/detik).

Gambar 1. Kurva laju filtrasi glomerulus terhadap berat badan.

## KESIMPULAN

- Ternyata dengan bertambahnya berat badan, nilai LFG akan bertambah bila berat badan tersebut proporsional dengan tinggi badan.
- Pada pemberian obat diuretik furosemid, makin tinggi dosis yang diberikan, nilai laju filtrasi glomerulus juga bertambah besar, walaupun ada beberapa respon individual yang agal berbeda, tetapi rata-ratanya menunjukkan hasil yang proporsional.
- Untuk pemeriksaan laju filtrasi glomerulus harus diperhatikan berat badan dan tinggi badan dari pasien sehingga diketahui nilai yang proporsional. Juga harus ditanyakan tentang penggunaan obat diuretik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Frank H. Netter-Kidneys, Ureters and Urinary Bladder-USA (1979).
2. Freeman and Johnson, Clinical Radionuclide Imaging, Grune & Stratton Inc. (1984).
3. Harrison's, Principle of Internal Medicine, 9<sup>th</sup> ed., Mc Graw Hill Inc. (1971).
4. Syrota, Pharmacocinetique non compartementale, INSTIN, France.
5. W. A., Ritschel, Handbook of Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publication, Hamilton (1980).
6. William H. Blahd, MD., Nuclear Medicine 2<sup>nd</sup> ed., Mc Graw Hill Inc. (1979)

## DISKUSI

### Nanny Kartini.H.:

1. Diuretik apa yang digunakan?
2. Apakah semua obat diuretik akan mempengaruhi permeabilitas membran? Apakah tidak ada mekanisme lain, misalnya stimulasi ADH (Anti Diuretik Hormon) yang dapat digunakan untuk melakukan percobaan yang dilakukan?

### Dudu H. :

1. Furosemid
2. Tidak semua obat diuretik kerjanya mempengaruhi permeabilitas. Yang lain misalnya dengan mobilisasi zat-zat higroskopis. Untuk penelitian lebih lanjut memang baik bila dilakukan dengan mencoba jenis diuretik yang lain.

### M.Yanis Musdja:

1. Bagaimanakah pengaruh aktivitas seseorang, jenis makanan dan temperatur lokasi pada penelitian LFG ini?
2. Bagaimanakah hubungan LFG dengan *clearance renal*?

### Dudu H.:

1. Tidak secara langsung aktivitas meningkatkan kerja jantung yang mengakibatkan tekanan hidrostatis darah meninggi sehingga LFG meninggi. Tetapi untuk pemeriksaan LFG dilakukan dalam keadaan basal dimana pengaruh aktivitas dan temperatur diadakan.
2. Identik.

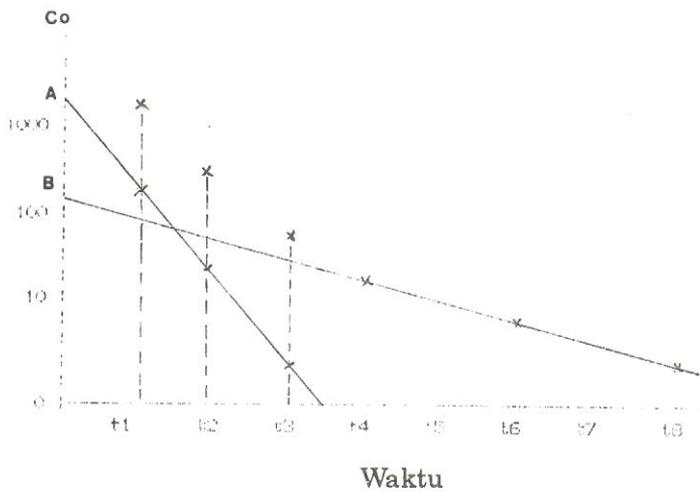
### Rosmiarti:

1. Apakah faktor umur dan tinggi badan dipertimbangkan dalam setiap pengukuran LFG pada data dalam penelitian ini?
2. Bagaimana cara pengukuran LFG untuk kondisi obesitas pada pasien, apakah ada parameter yang ditambahkan dari rumus matematik yang diajukan?

### Dudu H.:

1. Dipertimbangkan, untuk penelitian ini diambil voluntir yang proporsional perbandingan tinggi dan berat badannya.
2. Masih belum ada koreksi yang tepat. karena perunut yang terikat lemak sukar diketahui jumlahnya.

LAMPIRAN



Gambar Grafik fungsi konsentrasi perunut dalam darah terhadap waktu pada LFG.

Rumus umum :

$$C_t = C_o ( Ae^{-at} + Be^{-bt} )$$

bila dimasukkan prinsip Steward Hamilton

$$F_{DU} = \frac{D_o}{\int_0^{\infty} C(t) dt}$$

$$F_{DU} = \frac{D_o}{C_o \int_0^{\infty} ( Ae^{-at} + Be^{-bt} ) dt}$$

Bila perhitungan dipisahkan:

$$\int_0^{\infty} ( Ae^{-at} + Be^{-bt} ) dt = A \left[ \frac{e^{-at}}{-a} \right]_0^{\infty} + \dots \text{ maka}$$

Tabel 1. Korelasi kenaikan LFG terhadap perbedaan berat badan.

Berat badan (kg)	Nilai LFG (ml/detik)
42	110
43	111
45	115
47	117
49	117
51	117
53	120
54	119
55	120
56	121
58	122
60	121
64	120
68	120

$$B \left[ \frac{e^{-bt}}{-b} \right] = 0 - \frac{A}{-a} + 0 - \frac{B}{-b} = \frac{A}{a} + \frac{B}{b}$$

$$F_{DU} = \frac{D_o}{C_o} \frac{1}{\frac{A}{a} + \frac{B}{b}}$$

karena:

$$\frac{D_o}{C_o} = V_D$$

dan

$$\frac{1}{\frac{A}{a} + \frac{B}{b}} = k_{DU}$$

$$LFG \text{ atau } F_{DU} = V_D \cdot k_{DU}$$

Tabel 2. Data nilai LFG pada perbedaan pemberian dosis oral obat diuretik

Dosis		5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Nilai LFG ml/detik	I	120	130	130	145	140
	II	130	135	130	140	150
	III	120	130	140	140	155
Rata-rata		123	132	134	142	148