

TINJAUAN PUSTAKA

HIPOALBUMINEMIA: PENGARUHNYA PADA FARMAKOKINETIKA AGEN-AGEN ANESTESI

Yunita Widyastuti, Mahmud, Ardyan Prima Wardhana*

Dokter anestesi dan staff pengajar program pendidikan dokter spesialis I Anestesiologi dan Terapi Intensif

FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Peserta program pendidikan dokter spesialis I Anestesiologi dan Terapi Intensif

*FK UGM /RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta**

ABSTRAK

Hipoalbumin merupakan kondisi di mana kadar albumin yang beredar di dalam serum kurang dari 3.5 mg/dL. Albumin berfungsi sebagai protein pengikat dan pembawa berbagai substansi termasuk obat-obatan. Referat ini mengkaji pengaruh kadar albumin plasma pada perubahan farmakokinetika agen-agen anestesi. Agen anestesi inhalasi dan intravena kebanyakan bersifat lipofilik dan memiliki pengikatan protein yang tinggi. Konsentrasi albumin berbanding lurus terhadap koefisien partisi darah/gas. Untuk agen intravena, gradien konsentrasi obat tak terikat antara plasma dan jaringan akan meningkat pada kondisi hipoalbuminemia. Perubahan volume distribusi dan waktu paruh eliminasi terjadi, tetapi konsentrasi obat tak terikat saat kondisi tunak tidak bergantung pada jumlah pengikatan obat pada protein. Pemberian agen anestesi intravena secara bolus umumnya tidak memerlukan penyesuaian dosis pada kondisi hipoalbuminemia. Hal berbeda pada pemberian kontinyu intravena.

Tidaklah banyak studi klinis mengenai agen anestesi pada pasien hipoalbuminemia. Umumnya, studi klinis dilakukan pada pasien dengan sirosis, yang dapat disertai dengan kondisi hipoalbuminemia. Salah satu studi mampu menunjukkan perubahan efek klinis akan terlihat pada pemberian propofol infusan maupun injeksi berulang di banding dengan bolus saat induksi.

Kata kunci: anestesi, hipoalbuminemia, farmakokinetika, albumin

ABSTRACT

Hypoalbuminemia is a condition in which the serum albumin concentration less than 3.5 mg / dL. Albumin serves as a binding protein and carrier of various substances including drugs. This manuscript discusses the effect of plasma albumin levels on pharmacokinetics changes of anesthetic agents.

Inhalation and mostly intravenous anesthetic agents are lipophilic and highly protein binding. The albumin concentration is directly proportional to the blood/gas partition coefficient. For the intravenous agent, the unbound drug concentration gradient between plasma and tissue will be increased under conditions of hypoalbuminemia. The changes in volume distribution and elimination half-life occur, but unbound drug concentration in steady conditions does not depend on the amount of drug binding to proteins. Bolus administration of anesthetic agents generally does not require dose adjustment under hypoalbuminemia. It differs in continuous administration.

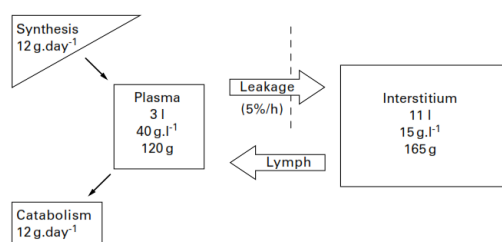
There are few clinical studies of anesthetic agents in patients with hypoalbuminemia. Generally, clinical studies are conducted in patients with cirrhosis, which can be accompanied by hypoalbuminemia. One study was able to demonstrate a change in clinical effects seen in the administration of infusion propofol as well as repeated injections compared with bolus during induction.

Keywords: anestesi, hypoalbuminemia, pharmacokinetics, albumin

LATAR BELAKANG

Hipoalbumin merupakan kondisi di mana kadar albumin yang beredar di dalam serum lebih rendah dari nilai normal. Nilai rujukan normal kadar albumin dalam serum orang dewasa berkisar antara 3.5 – 5 mg/dL (Ganong, 2003). Keadaan hipoalbumin sering ditemukan pada pasien praoperatif. Sebagai contoh, hipoalbumin ditemukan pada 21% pasien usia di atas 40 tahun yang dirawat di rumah sakit (Hermann, 1992).

Hipoalbumin diakibatkan dari kombinasi efek antara inflamasi baik akut maupun kronis dengan rendahnya asupan kalori dan protein, umumnya karena penyakit kronik (Don and Kaysen, 2004). Keadaan tersebut dapat menurunkan laju sintesis albumin dan meningkatkan laju katabolik. Penyakit renalkronis merupakan kondisi paling sering penyebab hipoalbumin. Hipoalbumin juga diakibatkan oleh rendahnya pembentukan albumin akibat penyakit hepar dan peningkatan kehilangan albumin melalui renal akibat sindrom nefrotik (Ganong, 2003).



Gbr1. Farmakokinetik albumin dan nilai fisiologis normal (Margarson, 1998)

TUJUAN

Tujuan penulisan referat ini untuk mengkaji pengaruh kadar albumin plasma pada perubahan farmakokinetika agen-agen anestesi

ISI

2.1. Fungsi albumin

Albumin merupakan sebuah protein pengikat dan pembawa berbagai substansi meliputi bilirubin, asam lemak, logam, ion, hormon dan obat-obatan. Albumin berkontribusi terhadap 80% tekanan onkotik koloid plasma normal. Selain itu, albumin memiliki efek pada permeabilitas vaskular, efek antitrombosis, membuang radikal bebas, menjaga permeabilitas kapiler (Margarson, 1998 dan Evans, 2002).

2.2. Pengaruh kondisi hipoalbumin pada anestesi berdasarkan fungsinya sebagai pengikat obat

Albumin merupakan protein pembawa utama untuk obat-obat yang bersifat asam, sementara glikoprotein- α untuk obat bersifat basa (Goodman and Gillman, 2010). Albumin memiliki empat tapak pengikatan yang berbeda (Margarson, 1998). Berdasar pengikatannya terhadap protein, obat di dalam plasma ada dalam bentuk terikat dan tak terikat. Fungsi konsentrasi obat tak terikat saat kondisi tunak akan menentukan efek farmakologis baik yang bersifat efikasi maupun toksik karena hanya obat yang tak terikat protein lah yang mampu menembus membran dan mencapai tapak target (Goodman and Gillman, 2010). Pada keadaan hipoalbumin, fraksi obat tak terikat secara umum akan meningkat.

2.2.1. Pengaruh Kadar Albumin Terhadap Farmakokinetika Agen Anestesi Inhalasi

Agen anestesi inhalasi memiliki farmakologi yang berbeda dari agen intravena karena rute administrasinya yang unik, yakni melalui sirkulasi pulmoner (Morgan, 2013). Efek klinis dari agen anestesi inhalasi bergantung bagaimana mencapai konsentrasi jaringan terapeutik pada susunan saraf pusat (Miller, 2015). Konsentrasi setempat-efek terkait dengan tekanan parsial dari agen di susunan saraf pusat digambarkan oleh konsentrasi alveolar saat kondisi tunak.

Koefisien partisi antara darah dan gas (λ_b/g) dan antara jaringan dan darah (λ_t/b) merupakan faktor penting dalam ambilan dan distribusi agen anestesi inhalasi saat agen tersebut berpindah dari ruang pulmoner ke darah pulmoner, lalu dari darah ke berbagai jaringan (Khan et al, 2013). Semakin besar λ_b/g (semakin tinggi tingkat solubilitas) semakin besar ambilan oleh sirkulasi pulmoner. Ini menyebabkan peningkatan tekanan parsial alveolar agen anestesi inhalasi (rasio F_A/F_i) lebih lambat, sehingga semakin lama onset induksi dan pemulihan terjadi (Morgan, 2013).

Sel darah merah, melalui komponen lipid dan hemoglobin, merupakan pembawa utama agen anestesi inhalasi di dalam darah (Soares et al, 2012). Meskipun begitu, albumin penting untuk mengikat molekul yang bersifat lipofilik seperti halnya agen anestesi inhalasi (Miller, 2015). Karena bersifat

sebagai pembawa, konsentrasi albumin berkorelasi langsung terhadap λ_b/g , selain tingkat afinitas tiap agen inhalasi terhadap albumin. (Khan et al, 2013). Peningkatan pengikatan oleh albumin meningkatkan solubilitas agen inhalasi di dalam darah.

Pada studi in vitro, desfluran memiliki tingkat pengikatan terhadap albumin paling tinggi dibanding agen lain, sementara sevofluran paling rendah dengan urutan desfluran > isofluran = enfluran > halothan > atau = sevofluran (Sawas et al, 2004). Meskipun secara struktur bersifat isomerik, isofluran memiliki afinitas terhadap albumin yang lebih tinggi dibandingkan dengan enfluran, namun, hanya berikatan hanya pada satu tapak (Liu and Eckenhoff, 2005).

Penurunan konsentrasi albumin berkontribusi terhadap penurunan λ_b/g terkait usia pada anak usia muda dan geriatri, sehingga onset induksi lebih cepat tercapai pada kelompok usia tersebut (Khan et al, 2013). Namun, hal ini sedikit bermakna pada agen yang memiliki λ_b/g rendah seperti sevofluran (Khan et al, 2013). Pada pasien malnutrisi dengan penurunan albumin juga menunjukkan tingkat solubilitas yang menurun (Miller, 2015). Namun, tidak ada data studi mengenai efek hipoalbuminemia terhadap waktu tercapainya induksi menggunakan agen inhalasi.

2.2.2. Pengikatan agen anestesi intravena terhadap albumin dan parameter primer farmakokinetik lainnya

AGEN	PROTEIN BINDING (%)	EXTRACTION RATIO	VDss (L/kg)
PROPOFOL	47	0.79-0.92	2-10
THIOPENTAL	85-96	0.15	1.5-3
ETOMIDATE	75	0.5	2.5-4.5
KETAMIN	12-60	0.9	3-1
MIDAZOLAM	94-98	0.30-0.44	1.1-1.7
DIAZEPAM	98-99		0.7-1.7
MORFIN	20-40	0.6-0.8	3-5
FENTANIL	84	0.8-1.0	3-5

Tabel 1. Variabel Farmakokinetik dari Agen Anestesi Intravena (Miller,2015)

Ketamin berikatan dengan protein serum pada suhu 30° sebanyak 60%, sementara metabolitnya seperti norketamin sebesar 75% dan dehidronorketamin sebesar 75% (Hijazi et al 2002). Pengikatan ini tidak bergantung pada konsentrasi obat. Sebuah studi sebelumnya yang dilakukan oleh

Propofol terikat dengan albumin sekitar 47%, sementara 50% terikat dengan eritrosit, 1.5% dengan glikoprotein- α dan 1.2-1.7% dalam keadaan tak terikat (Mazoit dan Samii, 1999). Propofol memiliki rasio ekstraksi hepatic > 0.8 dan klirens 20-30 mL/kg/menit. Volume distribusi pada kondisi tunak berkisar 2-10 L/kg (Miller, 2015).

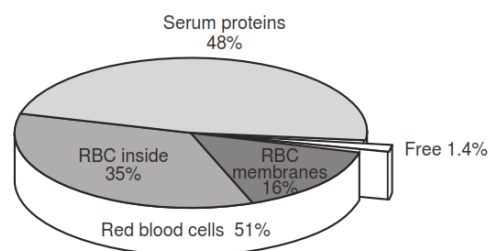
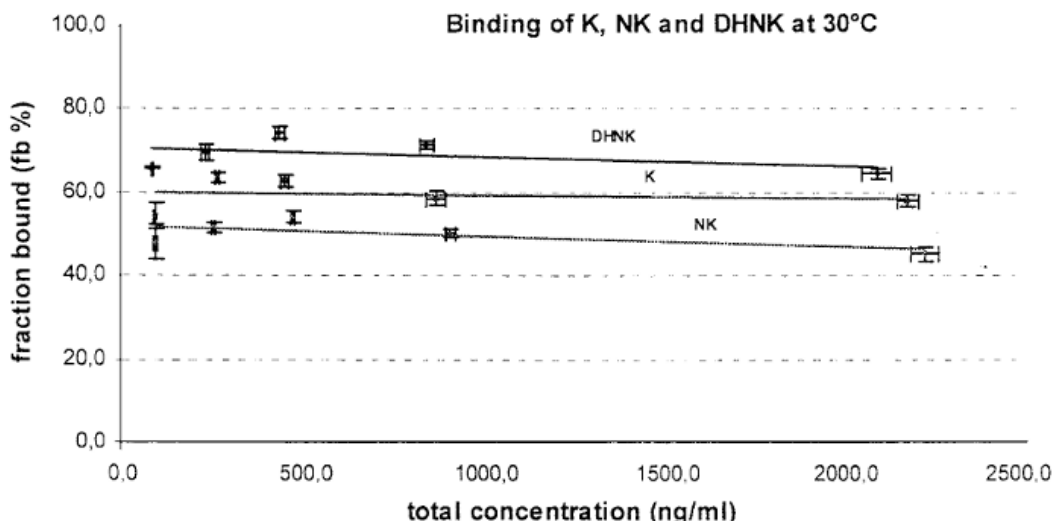


Figure 1 Distribution of propofol in blood. Data are from table 1, with a haematocrit of 0.45 and a propofol concentration in blood of $1 \mu\text{g ml}^{-1}$. The values are similar in the entire range of concentrations encountered in clinical situation, i.e. 0.5 to $16 \mu\text{g ml}^{-1}$.

Gbr 2. Distribusi propofol di dalam darah (Mazoit dan Samii, 1999)

Midazolam merupakan obat yang memiliki pengikatan protein yang tinggi (94-98%) sehingga hanya 5% dari midazolam di dalam plasma dapat melintasi sawar darah-otak (Miller, 2015). Midazolam memiliki klirens 6.4-11 mL/kg/menit dan volume distribusi pada kondisi tunak berkisar 1.1-1.7 L/kg (Miller, 2015)

Pedras et al (1985) menunjukkan bahwa pengikatan ketamin terhadap protein sebesar 35-55% pada suhu 37°. Ketamin memiliki klirens 12-17 mL/kg/menit dan volume distribusi pada kondisi tunak berkisar 3.1 L/kg (Miller, 2015).



Gbr 3. Pengikatan Ketamin dan metabolitnya terhadap albumin serum (Hijazi et al 2002)

Morfin memiliki pengikatan protein sebesar 40% , sementara 80% fentanil di dalam plasma terikat dengan protein (Zhou et al, 2012). Opioid memiliki afinitas pengikatan lemah terhadap albumin serum dan diduga memiliki tapak pengikatan yang sama dengan propofol dan halothan (Zhou et al, 2012). Morfin dan fentanil volume distribusi pada kondisi tunak berkisar 3.5 L/kg (Miller, 2010). Morfin memiliki klirens 20-30 mL/kg/menit sedangkan fentanil 10-20 mL/kg/menit. Fentanil memiliki rasio ekstraksi hepatic lebih tinggi dibandingkan dengan morfin (0.8-1.0 vs 0.6-0.8) (Miller, 2015).

2.2.3. Efek pengikatan protein terhadap volume distribusi

Obat tak terikat merupakan fraksi obat yang menentukan dalam tercapainya keseimbangan konsentrasi obat di dalam plasma dan jaringan. Jika terjadi penurunan pengikatan terhadap protein, gradient konsentrasi obat tak terikat antara plasma dan jaringan akan meningkat. Oleh karena itu, equilibrium bisa tercapai pada konsentrasi total obat yang lebih rendah. Ini menunjukkan bahwa obat terdistribusi lebih luas. Oleh karena itu, volume distribusi obat meningkat pada kondisi hipoalbuminemia (Miller, 2015).

Formula 1.

$$V = V_P + V_T \frac{f_u}{f_{uT}}$$

di mana,

V_P = volume distribusi di vaskular,

V_T =volume distribusi di cairan jaringan,

f_u =fraksi tak terikat di plasma

f_{uT} =fraksi tak terikat di jaringan

V_p memiliki efek kecil pada agen intravena yang memiliki $V > 30$ L sehingga bisa diabaikan. Selain itu, volume cairan jaringan dan fraksi tak terikat di jaringan bersifat konstan. Oleh karena itu, volume distribusi akan berbanding lurus dengan fraksi tak terikat di plasma (Bennet dan Hoener, 2002),

Formula 2

$$V_d \approx k \times f_u$$

Meskipun begitu, volume distribusi saat kondisi tunak atau, $V_{d_{ss}}$, akan tetap sama pada obat yang bersifat lipofilik (seperti kebanyakan agen anestesi) oleh karena distribusi ke jaringan perifer lah yang lebih menentukan terhadap konsentrasi obat tak terikat. Namun, peningkatan volume distribusi ke perifer dapat memperpanjang waktu paruh eliminasi agen-agen anestesi pada pemberian berulang ataupun kontinyu (Miller, 2015). Hal yang berlawanan didapatkan pada obat yang bersifat hidrofilik. Volume distribusi yang meningkat akibat peningkatan fraksi tak terikat akan menyebabkan penurunan konsentrasi obat di dalam plasma oleh karena kecenderungan obat tersebut berpindah ke cairan ekstrasvaskuler.

Sebagai contoh seftriakson, obat antimikrobal yang larut dalam air dan memiliki fraksi terikat protein tinggi, memiliki peningkatan volume distribusi pada kondisi hipoalbuminemia (Uldemollins, 2011)

2.2.4. Efek Pengikatan Protein terhadap Klirens

Pada pemberian agen anestesi intravena secara bolus, sistem eliminasi agen umumnya tidak mengalami kejenuhan sehingga klirens kebanyakan agen intravena pada pemberian bolus akan menuruti kinetik tingkat pertama, di mana fraksi obat di tubuh akan tereliminasi secara konstan per satuan waktu (dx/dt bersifat konstan) (Katzung, 2009). Oleh karena hanya obat tak terikat yang dapat difiltrasi oleh glomerulus, peningkatan konsentrasi obat tak terikat akan meningkatkan klirens obat di ginjal sehingga konsentrasi obat tak terikat akan kembali ke nilai awal akibat penurunan konsentrasi total obat pada kondisi tunak.

Laju absolut eliminasi (dx/dt) obat merupakan sebuah fungsi dari konsentrasinya di plasma (Katzung, 2009), atau

Formula 3.

$$\text{Laju eliminasi} = Cl \times C$$

Persamaan di atas menunjukkan bahwa konsentrasi obat tak terikat saat kondisi tunak tidak bergantung pada jumlah pengikatan obat pada protein, sehingga penyesuaian dosis bolus tidak diperlukan pada kondisi hipoalbuminemia, pengecualian berlaku pada obat yang memiliki indeks terapeutik yang sempit saat diberikan dengan obat yang bersifat kompetitif dalam pengikatan albumin (Brunton, 2006).

Pada pemberian agen anestesi intravena secara infusan, laju pemberian dosis minimal harus sama dengan laju eliminasi obat untuk memberikan konsentrasi obat di dalam plasma pada kondisi tunak. (Katzung, 2009)

Formula 4.

$$\text{Dosing rate}_{ss} = \text{rate of elimination}_{ss}$$

Sehingga akan berlaku persamaan di bawah dengan mengganti laju eliminasi dengan laju

pemberian dosis:

Formula 5.

$$\text{Dosing rate}_{ss} = Cl \times C_{ss}$$

Rumus di atas menggambarkan bahwa konsentrasi obat baik total maupun tak terikat pada kondisi tunak akan berubah secara signifikan hanya saat input obat (laju pemberian dosis) atau klirens obat tak terikat berubah.

Pada pemberian infusan kontinyu dengan laju pemberian dosis bernilai tetap, konsentrasi obat akan bergantung hanya pada klirens obat (Brunton, 2006).

Formula 6.

$$k = Cl \times C_{ss}$$

Klirens obat (lebih tepatnya eliminasi) merupakan gabungan dari klirens hepar, klirens ginjal, dan klirens dari organ lainnya, seperti digambarkan rumus berikut:

Formula 7.

$$Cl_{sistemik} = Cl_{hepar} + Cl_{renal} + Cl_{other}$$

Klirens hepar bergantung pada aliran darah ke hepar dan rasio ekstraksi (Miller, 2015), atau

Formula 8.

$$Cl_{hepar} = ER \times Q$$

di mana,

ER= rasio ekstraksi, menggambarkan jumlah obat yang kembali ke plasma tanpa mengalami metabolisme setelah melewati hepar atau

$$(C_{inflow} - C_{outflow})/C_{inflow}$$

Q = aliran darah ke hepar

Menggunakan model well stirred untuk memperhitungkan pengikatan protein (Bennet dan Hoener, 2002), maka

Formula 9.

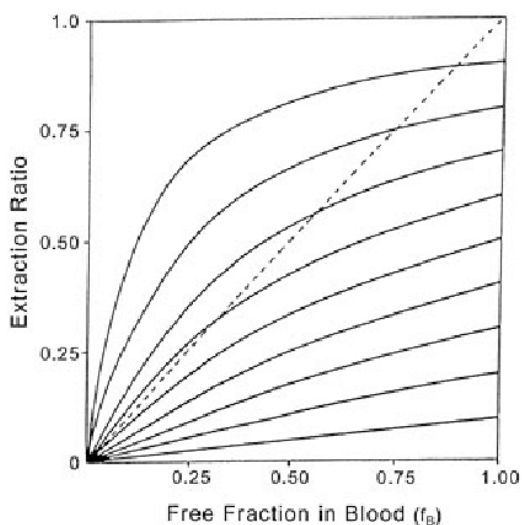
$$Cl = \frac{Q_{organ} \times f_u \times Cl_{int}}{(Q_{organ} + f_u \times Cl_{int})}$$

Dari rumus tersebut, obat yang dimetabolisme oleh hepar dengan rasio ekstraksi hepar rendah atau $ER \approx 0$ seperti Diazepam ($ER = 0.02$) memiliki $Q \gg \gg f_u \times Cl_{int}$, sehingga (Bennet dan Hoener, 2002) Formula 10.

$$Cl \approx f_u \times Cl_{int}$$

Oleh karena itu, eliminasi akan bergantung pada tingkat keterikatan pada protein (Hiraoka, 2004). Keadaan ini disebut juga eliminasi restriktif di mana semakin tinggi fraksi obat tak terikat akan meningkatkan klirens sehingga konsentrasi obat tak terikat akan naik sementara waktu akibat redistribusi lalu kembali ke nilai konsentrasi awal (Barash, 2006). Sementara itu, konsentrasi total obat saat kondisi tunak akan menurun akibat peningkatan klirens obat.

Sedangkan untuk obat yang memiliki $ER \approx 1$ seperti propofol akan memiliki $Q \ll \ll f_u \times Cl_{int}$ sehingga $Cl \approx Q_{organ}$ (Bennet dan Hoener, 2002). Tingkat ekstraksi yang tinggi akan memiliki ekstraksi yang cukup untuk menyebabkan kondisi perubahan pengikatan protein tidak akan membatasi klirens. Konsentrasi total obat akan menurun sementara akibat peningkatan distribusi volume lalu akan kembali ke nilai awal pada kondisi tunak. Namun, konsentrasi obat tak terikat akan naik kemudian tetap pada konsentrasi lebih tinggi.



Gbr 4. Hubungan antara rasio ekstraksi dengan fraksi obat tak terikat (Barash, 2006)

2.2.5. Efek Pengikatan Protein terhadap Pemaparan

AUC (Area Under Curve) merupakan sebuah pengukuran integral konsentrasi terhadap waktu untuk menggambarkan seberapa besar efek klinis akibat terpapar oleh pemberian dosis obat.

Formula 11.

$$AUC = [F \times Dose] / Cl$$

Karena paparan fraksi tak terikat (AUC_u) merupakan fungsi dari fraksi tak terikat terhadap AUC maka:

Formula 12.

$$AUC_u = f_u \times AUC$$

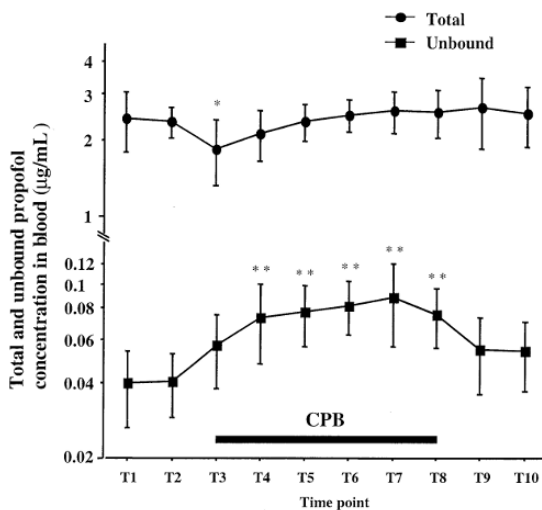
Karena pemberian obat intravena memiliki F (bioavailabilitas)=1 dan Cl merupakan fungsi seperti pada formula 9, maka

Formula 13.

$$AUC_u = \frac{f_u \times Dose}{Q_{organ} \times f_u \times Cl_{int} / (Q_{organ} + f_u \times Cl_{int})}$$

Pada obat dengan ER rendah, di mana $Cl = f_u \times Cl_{int}$ maka AUC_u akan bergantung pada dosis dan klirens intrinsik organ, bukan pada fraksi tak terikat (Bennet dan Hoener, 2002).

Berdasarkan penjelasan di atas, paparan obat-obat yang memiliki tingkat pengikatan protein yang tinggi (>70% atau $f_u < 0.3$) dan rasio ekstraksi > 0.28 seperti propofol, fentanil dan midazolam akan bergantung pada fraksi obat tak terikat (Bennet dan Hoener, 2002). Rasio Δ peningkatan fraksi tak terikat akibat penurunan albumin dengan fraksi tak terikat pada kondisi albumin normal menjadi besar pada obat-obat tersebut akibat eliminasinya tidak bergantung pada konsentrasi fraksi tak terikat. Sementara untuk obat-obat yang memiliki tingkat pengikatan protein rendah dan rasio ekstraksi rendah seperti ketamin dan morfin mungkin tidak menunjukkan efek klinis akibat peningkatan fraksi tak terikat pada kondisi hipoalbuminemia. Thiopental juga menunjukkan hal yang sama oleh karena rasio ekstraksinya sangat rendah (Miller, 2015).



Gbr 5. Perubahan konsentrasi total obat dan fraksi tak terikat obat propofol pada kondisi penurunan albumin serum akibat proses cardiopulmonary bypass (Takizawa et al, 2005).

2.2.6. Efek Hipoalbuminemia Secara Klinis pada Pemberian Agen Anestesi Intravena

Perubahan efek klinis akan terlihat pada pemberian propofol infusan maupun injeksi berulang di banding dengan bolus saat induksi. Farmakokinetika propofol dengan pemberian bolus tunggal yang diberikan pada pasien dengan sirosis tidaklah berbeda dibandingkan pada pasien dengan fungsi hepar normal (Barash, 2006). Hal di atas diperkuat oleh studi in vitro oleh Schywalsky et al (2005) mengenai pengikatan propofol pada konsentrasi 8.81 ± 0.25 mcg/mL dengan albumin plasma yang menunjukkan peningkatan konsentrasi fraksi bebas propofol berkisar dari 338 ± 11 ng/mL pada konsentrasi albumin 0.5 % sampai 15 ± 2 ng/mL pada konsentrasi albumin 8%. Hal yang sama didapatkan oleh Mazoit dan Samii (2009), di mana penurunan kapasitas pengikatan serum akibat penurunan konsentrasi albumin dapat meningkatkan fraksi bebas propofol.

Namun, penurunan konsentrasi albumin tidaklah selalu memberikan dampak besar secara klinis karena adanya peran kompensasi dari tapak afinitas tinggi pada eritrosit dan albumin selain karena propofol memiliki tingkat klirens sangat tinggi. Kondisi tersebut sesuai dengan studi Takizawa et al (2005) bahwa peningkatan fraksi bebas propofol akibat penurunan kapasitas pengikatan di

plasma tidak menunjukkan indeks BSI peningkatan bermakna meski terdapat peningkatan burst suppression ratio (BSR) pada pasien yang menjalani bypass kardiopulmoner dengan diberikan infus propofol,

Pada studi konsentrasi albumin serum dan laju dosis pemberian midazolam dengan waktu induksi didapatkan sedikit pengaruh konsentrasi albumin serum dalam kecepatan tercapainya induksi, sementara terdapat hubungan positif antara laju dosis pemberian dengan kecepatan tercapainya induksi (Reves et al, 1981). Hal ini menunjukkan besar dosis midazolam lebih menentukan waktu induksi dibanding konsentrasi albumin di dalam serum. Sebagai catatan, penelitian ini menggunakan dosis midazolam dan kecepatan pemberian yang berbeda-beda. Studi yang dilakukan oleh Halliday et al (1985) pada pemberian midazolam 0.3 mg/kgBB menunjukkan hasil yang berbeda. Gambar menunjukkan korelasi positif kuat antara albumin serum dan waktu induksi ($r = 0.49$; $p < 0.001$).

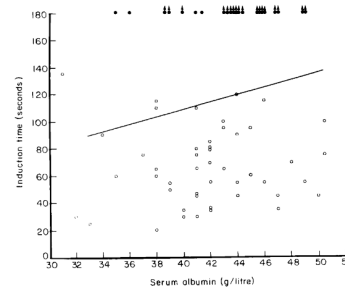
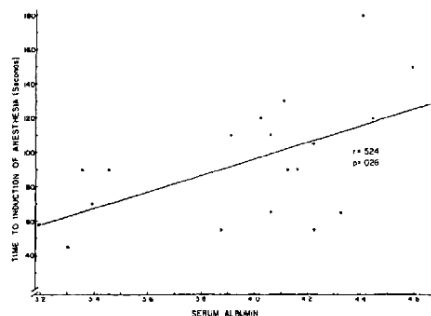


Fig 1. The relationship between serum albumin and induction time following midazolam 0.3 mg/kg in 101 patients. ○, single observation; ●, more than one subject; †, induction times greater than 180 s.

Gbr 6. Hubungan antara konsentrasi albumin serum dengan waktu induksi setelah pemberian midazolam 0.3 mg/kg (Reves et al, 1981)



Gbr 7. Plot dari konsentrasi albumin (mg/dL) vs waktu yang dibutuhkan untuk tercapai induksi anestesi, di mana $r =$ koefisien korelasi Pearson (Halliday et al ,1985)

Tidaklah banyak studi klinis mengenai agen anestesi pada pasien hipoalbuminemia. Umumnya, studi klinis dilakukan pada pasien dengan sirosis, yang dapat disertai dengan kondisi hipoalbuminemia. Namun, farmakokinetika agen anestesi pada pasien sirosis tidak hanya dipengaruhi oleh penurunan pengikatan protein akibat hipoalbuminemia. Faktor-faktor lain tersebut meliputi peningkatan volume distribusi oleh karena kondisi ascites; perubahan aliran darah ke hepar (Q_{hepar}) termasuk adanya pintasan portosistemik dan perubahan sirkulasi enterohepatik oleh karena kolestasis; penurunan kapasitas hepatosit untuk metabolisme (Cl_{nt}) (Miller, 2015). Oleh karena itu, studi klinis agen anestesi pada pasien dengan sirosis haruslah dilihat tidak hanya karena peningkatan fraksi obat tak terikat oleh karena kondisi hipoalbuminemia.

Sebagai obat dengan rasio ekstraksi rendah, klirens thiopental tidak bergantung pada aliran darah hepar. Pada pasien sirosis, thiopental tidak menunjukkan perubahan klirens dan volume distribusi, sehingga waktu paruh eliminasi tidak memanjang (Barash, 2006). Hal yang berbeda ditunjukkan oleh fentanil sebagai agen anestesi dengan rasio ekstraksi hepar tinggi. Klirens fentanil lebih rendah pada pasien sirosis dibandingkan pada pasien normal, sehingga waktu paruh eliminasi dapat memanjang pada pemberian berulang ataupun kontinyu meskipun volume distribusinya tetap (Miller, 2015). Sementara itu, studi farmakokinetika morfin pada pasien sirosis menunjukkan hasil yang berbeda-beda (Barash, 2006 dan Miller, 2015). Meskipun klirens tetap, etomidat menunjukkan pemanjangan waktu paruh eliminasi oleh karena volume distribusi yang meningkat ketika diberikan pada pasien sirosis (Miller, 2015).

KESIMPULAN

Penurunan konsentrasi albumin serum tidaklah berdampak signifikan terhadap efek klinis pada pemberian agen anestesi secara bolus. Namun, perubahan berdampak klinis dapat terjadi pada pemberian bolus obat yang memiliki indeks terapeutik sempit serta diberikan bersama dengan obat kompetitif. Agen anestesi yang memiliki tingkat klirens tinggi dan pengikatan protein

yang tinggi dengan pemberian berulang ataupun kontinyu per infusan, secara farmakokinetik, dapat memiliki peningkatan fraksi tak terikat yang mungkin berdampak klinis melalui peningkatan volume distribusi ke perifer meskipun klirensnya tidak bergantung pada fraksi obat tak terikat jika diberikan pada pasien hipoalbuminemia. Untuk agen anestesi inhalasi, kadar albumin memiliki korelasi langsung dengan koefisien partisi darah-gas.

REFERENSI

1. Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*, 21st Ed. McGraw-Hill Companies; 2003.
2. Evans, WT. *Review article: albumin as a drug—biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16 (Suppl. 5): 6–11.
3. Margaron, MP dan Soni, N. *Serum albumin: touchstone or totem?*. *Anesthesia*. 1998; 53: 789–803
4. Brunton, LL. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 11th Ed. McGraw-Hill Companies; 2006.
5. Butterworth IV, JF., et al. *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology*, 5th ed. McGraw-Hill Companies; 2013.
6. Miller, RD. *Miller's Anesthesia*, 8th Ed. Churchill Livingstone; 2015.
7. Khan, KS., et al. *Pharmacology of anaesthetics II: inhalation anaesthetic agents*. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain Advance*.
8. Sawas, AH., Pentylala, SN., Rebecchi, MJ. *Binding of volatile anesthetics to serum albumin: measurements of enthalpy and solvent contributions*. *Biochemistry*. 2004; 43(39):12675–85.
9. Liu R, Eckenhoff, RG. *Weak polar interactions confer albumin binding site selectivity for haloether anesthetics*. *Anesthesiology*. 2005; 102(4): 799–805.
10. Mazoit, JX dan Samii, K. *Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics*. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 47:35–42.
11. Hijazi, Y dan Bulieu, R. *Protein binding of ketamine and its active metabolites to human serum*. *European Journal Clinical Pharmacology*. 2002;

-
- 58:37-40.
12. Zhou, RL., Perez-Aguilar, JP. *Opioid Binding Sites in Human Serum Albumin*. *Anesth Analg*. 2012; 114:122-8.
 13. Benet, LZ dan Hoene, BA. *Changes in plasma protein binding have little clinical relevance*. *Clinical Pharmacol Ther*. 2002;71:115-21.
 14. Ulldemolins, M., Roberts, JA., et al. *The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients*. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2): 99-110
 15. Katzung, BG., Masters, SB., Trevor, AJ. *Basic & Clinical Pharmacology, 11th Ed*, McGraw-Hill Companies:2009.
 16. Hiraoka, H., Yamamoto, K et al. *Changes in drug plasma concentrations of an extensively bound and highly extracted drug, propofol, in response to altered plasma binding*. *Clinical Pharmacology Therapy*. 2004; 75:324-30.
 17. Barash, PG., Cullen, BF., Stoelting RK., *Clinical Anesthesia, 5th Ed*. Lippincot and Williams and Wilkins; 2006.
 18. Takizawa, E., Hiraoka, H., et al. *Changes in the effect of propofol in response to altered plasma protein binding during normothermic cardiopulmonary bypass*. *British Journal of Anaesthesia*. 2006; 96(2):179-85.
 19. Reves, JG dan Smith, LR . *Influence of serum protein, serum albumin concentrations and dose on midazolam anaesthesia induction times*. *Canadian Anaesthesiology Society Journal*. 1981; 28(6):556-561.
 20. Halliday, NJ., Dundee, JW et al. *Influence of plasma proteins on the onset of hypnotic action of intravenous midazolam*. *Anesthesia*. 1985; 40: 763-766.
-