

TINJAUAN AKUMULASI SEFTRIAKSON PADA PASIEN GANGGUAN FUNGSI GINJAL STADIUM TIGA

Muslim Suardi^{1,3}, Raveinal², Lisa Oktia Sari¹, Lailaturrahmi^{3*}

¹Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Kampus UNAND Limau Manis, Padang 25163

²Subbagian Alergi Imunologi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS Dr. M. Djamil, Jl. Perintis Kemerdekaan, Padang 25127

³Program Studi Farmasi, Universitas Mohammad Natsir, Bukittinggi 26136
e-mail: lailaturrahmi.rts@gmail.com

1-11-2016, Reviewed: 6-11-2016, Accepted 4-01-2017

<https://doi.org/10.22216/jit.2017.v11i1.509>

Abstract

Ceftriaxone is a third-generation cephalosporin which are excreted mostly via the kidneys. Drugs which are eliminated primarily by the kidneys may accumulate in patients with impaired renal function. Ceftriaxone is widely used in DR.M.Djamil Hospital Padang. The dosage adjustment for this drug has not yet performed in the hospital so far. This study was conducted in patients who suffered from stage 3 renal failure, received ceftriaxone therapy, and were 20-65 years of age. Urine samples were collected from patient at 4, 4.5, 5.75, 6.5, 7.75, and 8.25 hours after drug administration. Samples were analyzed using capillary electrophoresis. The buffer used was sodium tetraborate with pH of 9, concentration of 50 mM and pKa 9,24. The absorbance of solutions were measured at wavelength of 241.2 nm. From the standard calibration curve of ceftriaxone, the equation of $Y = 4.455x - 2.297$ ($R^2 = 0.995$), ($SD = 1.40$) was obtained. The elimination rate and elimination half life were 0.046/h and 15,06 h, respectively. D_u cumulative and acumulation fraction of drug were 365.10 mg and 0.33 (33%), respectively. D_{max} and D_{min} were 2,985 and 985 mg, respectively. The accumulation index of the drug was 1.49. Cl. It is concluded that ceftriaxone accumulates in the patient until day 9 of drug administration

Keywords: ceftriaxone, impaired renal function, capillary electrophoresis, drug elimination

Abstract

Ceftriaxone merupakan sefalosporin generasi ketiga yang sebagian besar diekskresikan melalui ginjal. Obat-obatan yang utamanya dieliminasi oleh ginjal dapat terakumulasi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Seftriakson digunakan secara luas di RSUP Dr. M. Penelitian ini dilakukan pada pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal stadium 3, menerima terapi seftriakson, dan berusia 20-65 tahun. Sampel urin dikumpulkan dari pasien pada 4; 4,5; 5,75; 6,5; 7,75; dan 8,25 setelah pemberian obat. Sampel kemudian dianalisis menggunakan elektroforesis kapiler. Dapar yang digunakan adalah natrium tetraborat dengan pH 9, konsentrasi 50 mM, dan pKa 9,24. Absorban larutan diukur pada panjang gelombang 241.2 nm. Dari kurva kalibrasi standar seftriakson, diperoleh persamaan $Y = 4,455x - 2,297$ ($R^2 = 0,995$), ($SD = 1,40$). Laju eliminasi dan waktu paruh eliminasi adalah 0,046/jam dan 15,06 jam, masing-masingnya. D_u kumulatif dan fraksi akumulasi obat adalah 365,10 mg dan 0,33 (33%), masing-masingnya. D_{max} dan D_{min} adalah 2.985 dan 985 mg, masing-masingnya. C_{max} dan C_{min} adalah 224,43 dan 74,06 mg/L, masing-masingnya. Indeks akumulasi seftriakson diperoleh sebesar 1,49. Cl. AUC_0^{∞} dan Cp^0 adalah 0.612 L/jam, 3,268 mg jam/L dan 150,37 mg/L, masing-masingnya. Seftriakson terakumulasi pada pasien hingga hari kesembilan pemberian obat.

Kata kunci: seftriakson, gangguan fungsi ginjal, elektroforesis kapiler, eliminasi obat



PENDAHULUAN

Dalam menentukan dosis obat suatu individu, seringkali perlu diberikan perhatian khusus sehubungan dengan kemampuan tubuh individu untuk mengeliminasi obat yang diberikan. Hal ini dapat ditemukan pada individu dengan usia lanjut, bayi, kelainan fungsi alat-alat eliminasi, atau karena terjadi interaksi dengan obat lain sehingga eliminasinya terhambat. Untuk mengetahui kemampuan tubuh mengeliminasi obat tertentu, pengukuran parameter-parameter kinetika eliminasi dapat digunakan. Pengukuran parameter-parameter ini meliputi kecepatan eliminasi (k_e), waktu paruh biologis ($t_{1/2}$) dan klirens tubuh total (Cl) yang memerlukan pengambilan sampel darah secara serial selama waktu tertentu (Suryawati,1984).

Untuk obat-obat yang mengalami eliminasi dengan cara ekskresi melalui ginjal, dengan mengukur nilai klirens ginjal kita mendapatkan gambaran kemampuan tubuh untuk mengeliminasi obat tersebut. Klirens ginjal suatu obat didefinisikan sebagai volume darah yang dapat dibersihkan dari obat tersebut oleh ginjal per satuan waktu, sehingga sebenarnya nilai klirens ginjal ini merupakan suatu ukuran yang menggambarkan kemampuan ginjal untuk membersihkan obat dari tubuh. Klirens ginjal merupakan hasil dari proses-proses filtrasi glomeruler dan sekresi maupun reabsorpsi di sepanjang tubuli renis (Suryawati,1984).

Klirens ginjal dapat diukur dengan menggunakan data urin. Banyak manfaat yang dapat diambil dari pengukuran kadar obat dalam urin. Manfaat yang sangat besar dalam hubungannya dengan terapi obat untuk mengetahui kemampuan tubuh mengeliminasi obat yang diberikan, bila obat tersebut dieliminasi terutama dengan

ekskresi ginjal (Suryawati,1984). Seftriakson merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga. Sefalosporin termasuk golongan antibiotik betalaktam. Aktivitas antimikroba sefalosporin ialah dengan menghambat sintesa dinding sel mikroba, yang dihambat ialah reaksi *transpeptidase* tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Sefalosporin aktif terhadap kuman gram positif maupun gram negatif tetapi spektrum antimikroba berbeda untuk masing-masing derivatnya. Antibiotik ini diekskresikan diginjal sebanyak 33-67% dan sisanya dimetabolisme di hati dan dikeluarkan bersama feses (Deddy, 2011).

Penggunaan seftriakson di rumah sakit sebagai terapi banyak digunakan, hal ini juga telah dibuktikan oleh hasil penelitian yang dilakukan Wulan Lestari pada tahun 2011 yang mendapatkan persentase penggunaan seftriakson di RSUP DR.M.DJAMIL Padang yaitu (31,43%). Penggunaan seftriakson sebagai terapi diberikan 1x sehari dengan dosis pemberian sebanyak 1x2 gram di injeksikan intravena (IV Bolus). Dari hasil observasi yang dilakukan di bangsal penyakit dalam RSUP DR.M.DJAMIL Padang pada umumnya pasien yang dirawat memperoleh terapi seftriakson. Pemberian seftriakson ini tanpa dilakukan penghitungan dosis sebelumnya.

Obat-obat yang eliminasinya terutama melalui ekskresi ginjal akan terakumulasi dengan adanya gangguan fungsi ginjal dan dapat menimbulkan efek toksik bila aturan dosisnya tidak disesuaikan (Shofa,2008). Penelitian ini dilakukan pada pasien gangguan fungsi ginjal stadium tiga. Parameter yang diamati yaitu melihat nilai serum kreatinin dari pasien yang dihitung menggunakan rumus *Cockcroft and Gault*, dimana akan didapatkan nilai laju filtrasi



glomerulus pasien. Pada pasien gangguan fungsi ginjal stadium tiga laju filtrasi glomerulusnya berkisar antara 30-59 mL/menit.

Metode umum untuk analisis antibiotik sefalosporin termasuk teknik mikrobiologi (Dolnýk,et.al,1982) dan kromatografi cair kinerja tinggi (Samanidou,et.al,2004). Elektroforesis kapiler (CE) berkembang pesat dan telah terbukti menjadi teknik yang kuat untuk analisis produk farmasi dan di bidang analisis biomedis.

Dalam dekade terakhir ini, elektroforesis kapiler secara luas telah digunakan dan menunjukkan teknik pemisahan yang cepat dan tepat. Karena itu, elektroforesis kapiler merupakan teknik yang ideal untuk analisis multikomponen. Elektroforesis kapiler lebih menguntungkan daripada HPLC dalam hal konsumsi pelarut, volume sampel kecil dan analisis waktu lebih pendek (Vera.et.al,2010). Akan tetapi teknik ini memiliki masalah terhadap hasil jika volume injeksi yang digunakan terlalu kecil (Nollet, 2004).

Penelitian tentang kadar obat didalam urin telah dilakukan oleh A.R.Solangi dkk pada tahun 2007 dalam jurnal nya yang berjudul Quantitative analysis of eight cephalosporin antibiotics in pharmaceutical products and urine by capillary zone electrophoresis, ia meneliti tentang kadar obat sefuroksim dan sefridin dalam urin menggunakan elektroforesis kapiler,. Penelitian tentang kadar seftriakson dalam urin telah dilakukan oleh Hanwen Sun dan Yanli Zuo dalam penelitiannya yang berjudul Effective Separation and Simultaneous Detection of Ceftriaxone Sodium and Levofloxacin in Human Urine by Capillary Zone Electrophoresis. Dalam penellitian ini yang dijadikan sampel adalah urin pasien di rumah sakit Habey,China. Namun penelitian tentang seftriakson dalam urin dinegara Indonesia

khususnya di Sumatera Barat belum ada dilakukan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah obat yang diekskresikan di dalam sampel urin satu pasien gangguan fungsi ginjal stadium tiga yang memperoleh terapi seftriakson. Selain itu untuk mengetahui kecepatan eliminasi seftriakson pada satu pasien gangguan fungsi ginjal stadium tiga, untuk mengetahui terjadinya akumulasi dosis seftriakson yang diberikan pada satu pasien gangguan fungsi ginjal stadium tiga dan untuk mengetahui pengaruh kondisi satu pasien terhadap laju eliminasi seftriakson.

METODE PENELITIAN

Alat dan bahan

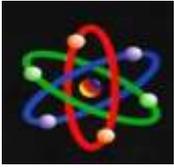
Alat: Alat yang digunakan adalah elektroforesis kapiler (Agilent 7100, panjang kapiler 56 cm, diameter kapiler 75 mikrometer dengan detektor UV) vial, gelas ukur, beaker glas, pipet mikro, corong, masker, sarung tangan, botol penampung urin, *kertas saring whatmann 0,2 μ*, kertas perkamen, kertas pH, kertas saring, *tissue*, spatel, neraca analitik, spektrofotometri UV dan *Speed 0,1μ*.

Bahan: Bahan yang digunakan adalah seftriakson murni, aquabidestilata, natrium tetraborat, natrium hidroksida dan urin pasien.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi: Satu pasien pria dewasa yang berumur 20–65 tahun, memiliki gangguan fungsi ginjal stadium tiga yang memperoleh terapi seftriakson di instalasi rawat inap bangsal penyakit dalam RSUP Dr. M Djamil Padang dan mempunyai data nilai klirens kreatinin.

Kriteria Eksklusi: Satu pasien pria dewasa yang tidak berumur 20–65 tahun, tidak memiliki gangguan fungsi ginjal stadium tiga, tidak memperoleh terapi



seftriakson di instalasi rawat inap bangsal penyakit dalam RSUP Dr. M Djamil Padang dan tidak mempunyai data nilai klirens kreatinin.

Prosedur Kerja

Pengukuran Panjang Gelombang SerapanMaksimum

Larutan induk disiapkan dengan konsentrasi 100 $\mu\text{g/mL}$. Panjang gelombang maksimum seftriakson diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV pada rentang 200 – 400 nm. Panjang gelombang serapan maksimum seftriakson yang diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV adalah 241,2 nm.

Pembuatan Larutan Buffer

Buffer yang digunakan adalah buffer Natrium tetraborat pH 9 dengan konsentrasi 50 mM dengan pKa 9,24. Buffer di buat dengan melarutkan 0,3092 natrium tetra borat dalam 80 ml aqua biddest kemudian di tambahkan NaOH hingga pH buffer 9, cukupkan hingga 100 mL dengan menambahkan aquabidestilata.

Pengujian Larutan Standar

Larutan induk standar dibuat dari seftriakson murni. Larutan standar seftriakson disiapkan dengan melarutkan 50 mg seftriakson murni dalam 50 mL aquadest. Kemudian dari larutan induk diencerkan menjadi beberapa konsentrasi yaitu 2, 5, 8, 10, dan 14 $\mu\text{g/mL}$. Sebelum diinjeksikan kapiler dibilas dengan air 0,5 menit, natrium hidroksida selama 2 menit, air 0,5 menit dan buffer 2 menit. Sampel diinjeksikan dengan metode hidrodinamik selama 4 detik dengan tekanan 0,5 Psi, kemudian ditambahkan buffer Na tetraborat (pH 9) 50 mmol, dengan potensial 30 KV dan dideteksi dengan UV pada panjang gelombang 241,2 nm.

Pengujian Sampel

Pengumpulan urin dilakukan tiap selang waktu tertentu (urin sewaktu). Urin disimpan dalam wadah tertutup rapat dan

volume dari urin kemudian diukur. Kemudian urin disimpan dalam *refrigerator* sebelum dianalisis. Sampel urin disaring menggunakan kertas saring dan 1 mL urin ditambahkan aquadest sampai 5 mL. Sampel yang telah disiapkan, dianalisis dengan elektroforesis kapiler. Prosedur analisis yang dilakukan sama dengan cara pengujian larutan standar seftriakson.

Analisis Data

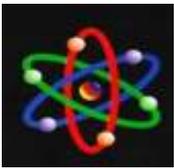
Hasil penelitian di analisis dengan menggunakan persamaan regresi dari kurva kalibrasi larutan standar. Laju eliminasi diperoleh dari persamaan regresi logaritma antara Jumlah urin dibagi waktu (D_u/t) dengan waktu (t) titik tengah pengumpulan sampel. Parameter farmakokinetik lain seperti fraksi obat, nilai D_{maks} , D_{min} , C_{maks} , C_{min} , nilai R, C_p , Cl, AUC dapat dihitung menggunakan rumus.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari nilai perhitungan standar kurva kalibrasi seftriakson sebanyak lima konsentrasi yaitu 2, 5, 8, 10 dan 14 $\mu\text{g/mL}$, diperoleh persamaan $Y = 4,455x - 2,297$ dengan nilai $R^2 = 0,995$ dan waktu migrasi seftriakson yang dianalisis dengan menggunakan elektroforesis kapiler adalah 9 menit. Berdasarkan hasil Perhitungan dari kurva kalibrasi seftriakson diperoleh nilai SD (standar Deviasi) 1,40, LOD (*limit of detection*) 0,94 $\mu\text{g/mL}$ dan LOQ (*limit of quantitation*) 3,14 $\mu\text{g/mL}$.

Setelah dilakukan pengumpulan sampel urin pasien selama 8,25 jam sebanyak 6 titik pengumpulan urin diperoleh dengan K_e (kecepatan eliminasi) 0,046/jam serta $t_{1/2}$ eliminasi 15,06 jam.

Laju ekskresi seftriakson melalui ginjal (K_e) adalah 0,02/jam dan laju ekskresi non ginjal dari seftriakson adalah 0,026/jam. Dari hasil perhitungan, didapatkan nilai D_u kumulatif seftriakson



yaitu 365,10 mg. Jumlah fraksi dosis obat Seftriakson yaitu 0,33 (33 %) dengan nilai D_{maks} 2.985 mg serta D_{min} 985 mg, C_{maks} 224,43 mg/L, C_{min} 74,06 mg/L dan indeks untuk pengukuran akumulasi obat (R) obat adalah 1,49.

Selain itu, parameter farmakokinetika lainnya juga dihitung menggunakan rumus berdasarkan literatur antara lain Cl, AUC^{\sim} , dan Cp° adalah nilai klirens (Cl) = 0,612 L/jam dan perhitungan nilai AUC 3.268 mgjam/L dan konsentrasi plasma (Cp°) 150,37 mg/L.

Hasil penelitian didapatkan jumlah obat kumulatif sampel urin (D_u) setelah 8,25 jam pengambilan sampel yang dianalisis dengan menggunakan alat elektroforesis kapiler adalah 365,10 mg dengan kecepatan eliminasi (K_e) 0,046/jam serta $t_{1/2}$ eliminasi 15,06 jam. Jika dibandingkan dengan literatur, pasien yang memiliki nilai gangguan fungsi ginjal pada stadium tiga seharusnya memiliki nilai K_e 0,07/jam. Hal ini telah dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh R.Wise dan N Wright menunjukkan $t_{1/2}$ eliminasi yang didapatkan yaitu 9,7 jam. Sementara itu literatur lain juga menunjukkan bahwa pada pasien gagal ginjal stadium tiga memiliki nilai kecepatan eliminasi yaitu 0,05/jam dengan $t_{1/2}$ 12,4 jam (Rochevin, 2011).

Kecepatan eliminasi yang didapatkan berbeda dengan hasil dari literatur dapat disebabkan karena kecepatan eliminasi dari suatu obat juga dapat dipengaruhi oleh kemampuan tubuh untuk mengekskresi obat. Seftriakson diekskresikan di ginjal sebesar 33–67% dalam bentuk utuh melalui filtrasi glomerulus, selebihnya di ekskresikan di hati ditemukan di feses dalam bentuk obat dan komponen yang tidak aktif. Apabila ginjal bermasalah maka kemampuan ginjal untuk

mengekskresikan obat juga mulai berkurang sehingga akan mempengaruhi kemampuan ginjal untuk mengeliminasi obat.

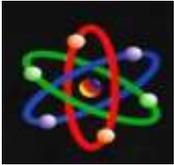
Nilai klirens kreatinin pasien yaitu 49,35% (tabel 1), angka ini menunjukkan bahwa hanya sekitar 49,35% fungsi laju filtrasi glomerulus dari ginjal untuk mengekskresikan obat. Perubahan dalam laju filtrasi glomerulus dapat menggambarkan perubahan fungsi ginjal. Ginjal merupakan organ yang penting dalam pengaturan kadar cairan tubuh, keseimbangan elektrolit dan pembuangan–pembuangan metabolit sisa obat dari tubuh. Kerusakan atau degenerasi fungsi ginjal akan mempunyai pengaruh pada farmakokinetika obat. Bila laju filtrasi glomerulus terganggu atau menurun akan menyebabkan akumulasi cairan dan produk– produk nitrogen darah dalam tubuh yang berlebihan. Pada umumnya suatu penurunan filtrasi glomerulus akan mengakibatkan perpanjangan waktu eliminasi dari obat yang digunakan (Shargel, 2004).

Nilai klirens kreatinin pasien dapat dihitung dengan rumus berikut:

$$= \frac{(140 - \text{umur (tahun)}) \times \text{berat badan (kg)}}{72 \cdot \text{Kreatinin serum } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right)}$$

$$= \frac{(140 - 56)55}{(72)(1,3)} = 49,35$$

Seftriakson memiliki ikatan protein plasma sebesar 80-95% .Obat – obat yang mengikat protein, lebih tertahan dalam plasma karena obat – obat yang terikat protein tidak dapat berdifusi ke dalam jaringan dan obat yang terikat protein dieliminasi pada laju yang lebih lambat. Obat yang terikat protein memiliki laju eliminasi yang lebih lambat karena hanya sedikit obat bebas yang



tersedia untuk filtrasi glomerulus dalam ekskresi lewat ginjal. Karena itu mengakibatkan konsentrasi plasma menjadi lebih tinggi dan volume distribusi (VD) nya menjadi berkurang (Shargel,2004). Namun pada pasien ini tidak terjadi perubahan volume distribusi, karena terjadinya kenaikan pada AUC (Area Under Curve) yaitu 3.268 mgjam/L dan perubahan tetapan eliminasi yaitu 0,046 /jam. Shargel (2004) menyatakan volume distribusi tidak akan berubah kecuali kalau kenaikan AUC tidak disertai dengan perubahan tetapan laju eliminasi. Hal ini sesuai dengan literatur yang mengatakan bahwa volume distribusi untuk pasien gangguan fungsi ginjal stadium tiga adalah 13,3 L. Sedangkan tetapan laju eliminasi pasien gangguan fungsi ginjal stadium tiga menurut literatur adalah 0,05 (Roche-pin, 2011).

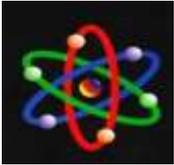
Berdasarkan literatur, seftriakson mengikuti Farmakokinetika non linier (Joynt *et.al*, 2000). Obat yang mengikutifarmakokinetika non linier apabila terjadi kenaikan dosis atau pengobatan yang kronik dapat menyebabkan penyimpangan pada profil farmakokinetika karena itu obat – obat yang mengikuti farmakokinetika nonlinier disebut juga farmakokinetika yang bergantung dosis.

Faktor lain yang dapat mempengaruhi kecepatan eliminasi seftriakson adalah penyakit yang diderita oleh pasien. Pada data pasien (Tabel 2), pasien didiagnosa menderita gagal jantung (*Cardiac Heart Failure/ CHF*), bronkopneumonia dan hipertensi Stage 1. Berdasarkan diagnosis pada (tabel 3). dituliskan bahwa pasien menderita gagal jantung kelas II. Menurut *New York Heart Association Classification of Congestive Heart Failure* membagi kelas gagal jantung ini menjadi empat kelas yaitu (Management of Chronic Heart

Failure, 2007):

Kelas	Gejala
I (Normal)	Tanpagejala(Tidak ada pembatasan: latihan fisik biasa semestinya tidak menyebabkan kelelahan,dispneaataupalpitasi).
II (Ringan)	Gejalamunculpadaaktivitas ringan(Keterbatasansedikit aktivitasfisik:nyamansaatistirahattapikegiatanbiasadapat menyebabkan kelelahan,palpitasi atau dispnea).
III (Sedang)	Gejalamuncul pada aktivitas berat(Ditandai pembatasan aktivitasfisik:nyamansaatistirahattapisedikitaktivitasbiasadapatmenimbulkangejala).
IV (Berat)	Gejala muncul pada saatistirahat (Tidak dapatmelaksanakan setiap aktivitasfisik tanpa ketidaknyamanan:gejala gagal jantung yang hadir bahkan saat istirahat dengan peningkatan ketidaknyamanan dengan aktivitas fisik).

Gagal jantung kronis dapat dikaitkan dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri (LVSD) atau disfungsi diastolik ventrikel kiri (LVDD). Hal ini dapat terus melibatkan disfungsi ventrikel kanan (RVD) dalam tahap akhir. Disfungsi sistolik ventrikel kiri berarti ventrikel kiri tidak cukup baik untuk memompa keluar pasokan darah beroksigen sekitar perifer kontrak sirkulasi. Disfungsi ventrikel kiri



diastolik berarti ventrikel kiri gagal untuk mengisi dengan benar karena kekakuan ventrikel kiri atau aliran di katup mitral yang rusak. Hasilnya adalah pasokan yang tidak memadai dari darah beroksigen ke sirkulasi perifer (Management of Chronic Heart Failure, 2007).

Tabel 3. Diagnosa Pasien

	Diagnosa
	CHF FC II LVH RVH irama sinus HHD
	BP
	HF Stage 1 ex essensial

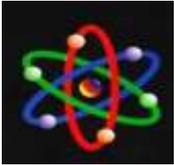
Penurunan aliran darah ke ginjal secara luas dan juga menurunnya klirens hepatic dapat menyebabkan perubahan farmakokinetika karena terjadi peningkatan angka ekstraksi hepatic. Pada pasien CHF juga terjadi penurunan bioavaibilitas obat karena menurunkan aliran darah ke saluran gastrointestinal dan terkumpulnya cairan edema pada saluran gastrointestinal sehingga absorpsi molekul obat menjadi sulit (Bauer, 2008). Keadaan ini dapat berpengaruh perubahan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) obat.

Berkurangnya laju eliminasi pasien mengakibatkan menurunnya klirens obat menjadi lebih lambat yaitu menjadi 0,612L/jam, jika dibandingkan dengan literatur pasien gagal ginjal stadium tiga memiliki nilai klirens 0,742 L/jam. Hal ini dapat terjadi sebagai akibat menurunnya aliran darah ginjal karena menurunnya curah jantung pada penderita CHF sehingga menyebabkan terjadinya umpan balik negatif (ginjal menghasilkan renin). Apabila renin

meningkat maka produksi angiotensin² akan banyak, hormon aldosteron juga akan meningkat, urin tertahan dan akan menyebabkan cairan menumpuk. Pada pasien ini juga terjadi vasokonstriksi sehingga menyebabkan alirandarah dari dan menuju jantung tidak dapat terjadi secara normal.

Vasokonstriksi pembuluh darah akan menyebabkan aliran darah menjadi tidak normal sehingga tekanan darah menjadi tinggi dan dapat menyebabkan terjadinya hipertensi sesuai dengan dignosa pada Tabel 3. Ginjal memiliki pembuluh darah kecil yang berfungsi untuk menyaring darah, apabila pembuluh darah ini rusak dapat menyebabkan aliran darah akan menghentikan pembuangan limbah serta cairan ekstra dari tubuh karena berkurangnya kemampuan nefron menyaring darah. Keadaan tersebut menyebabkan kelebihan cairan dan natrium yang ada dalam aliran darah, kelebihan cairan ini memberikan tekanan ekstra pada dinding pembuluh darah sehingga tekanan darah menjadi tinggi. Selain itu adanya kerusakan pada bagian ginjal tertentu terutama bagian korteks/lapisan luar, akan merangsang produksi hormon renin yang akan menstimulasi terjadinya peningkatan tekanan darah dan hipertensi. Tekanan darah yang berlebih inilah yang menjadi penyebab gangguan fungsi ginjal. Pada pasien gangguan fungsi ginjal laju filtrasi glomerulusnya berkurang, sehingga menyebabkan laju eliminasi akan menjadi lebih lambat.

Kecepatan eliminasi seftriakson juga dipengaruhi oleh adanya interaksi obat – obat yang digunakan pasien. Berdasarkan (Tabel 4) dapat disimpulkan bahwa tidak ada obat – obat yang digunakan pasien yang dapat berinteraksi dengan seftriakson. Seftriakson dapat berinteraksi dengan



probenesid yang dapat meningkatkan efek nefrotoksik, dan juga interaksi seftriakson dengan obat–obat diuretika kuat seperti furosemid. Selain itu kombinasi seftriakson dengan verapamil juga dapat mengakibatkan kenaikan toksisitas verapamil. Penggunaan Seftriakson bersama Na-diklofenak jugadapat meningkatkan klirens seftriakson (Stockley,I.V,1996).

Tabel 4. Obat-obat yang digunakan pasien

	Obat
	Injeksi seftriakson 1 x 2g
	Azitromisin 1 x 500 mg
	Ambroxol 3 x 1
	PCT 3 X1
	Balance Cairan
	Ist/DJ II RG II
	IV FD D5% 12 J/L

Obat–obatan lain yang diberikan selain seftriakson. Pasien juga diberikan terapi antibiotik azitromisin, walaupun azitromisin diekskresikan di ginjal dan memiliki waktu paruh 68 jam obat ini tidak berinteraksi dengan seftriakson. Azitromisin berinteraksi dengan obat – obat seperti karbamazepin, simetidin, metil prednisolon, teofilin, zidovudin , obat – obat anastesi,obat asma, serta antasid. Penggunaan Parasetamol juga tidak berinteraksi dengan seftriakson walaupun hasil metabolit parasetamol ini diekskresikan di urin yaitu asam

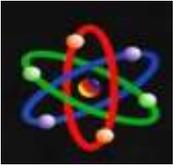
glukoronat dan konjugasi sulfat.

Obat lain yang digunakan sebagai terapi pada pasien yaitu ambroxol. Ambroxol dapat berinteraksi dengan obat– obat untuk sindroma bronchitis (glikosida jantung, kortikosterida, bronkospasmodik, diuretik dan antibiotik). Walaupun ambroxol memiliki efek diuretik, tapi efeknya sangat lemah sehingga dapat disimpulkan tidak ada interaksi antara seftriakson dengan ambroxol (Stockley,I.V,1996).

Tabel 5. Parameter Farmakokinetika yang diamati pada pasien.

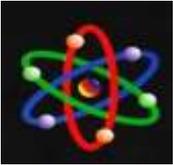
Parameter Farmakokinetika	Nilai
Nilai Akumulasi (f)	0,33
Hari terjadi akumulasi	Hari ke sembilan
D_{maks} (mg)	2.985
D_{min} (mg)	985
Indeks akumulasi	1,49
C_{maks} (mg/L)	224,43
C_{min} (mg/L)	74,06
Klirens Obat (L/jam)	0,612
Nilai AUC (mg jam/L)	3.268
Konsentrasi Plasma (mg/L)	150,37

Fraksi dosis obat seftriakson yang didapatkan adalah 0,33. Ini berarti pada saat akhir pemberian dosis (sebelum pemberian dosis berikutnya) jumlah obat yang tinggal dalam tubuh adalah 33% dari jumlah obat yang ada dari dosis sebelumnya. Berdasarkan perhitungan yang didapatkan dari fraksi jumlah kumulatif obat juga didapatkan data jumlah obat maksimum dan jumlah obat

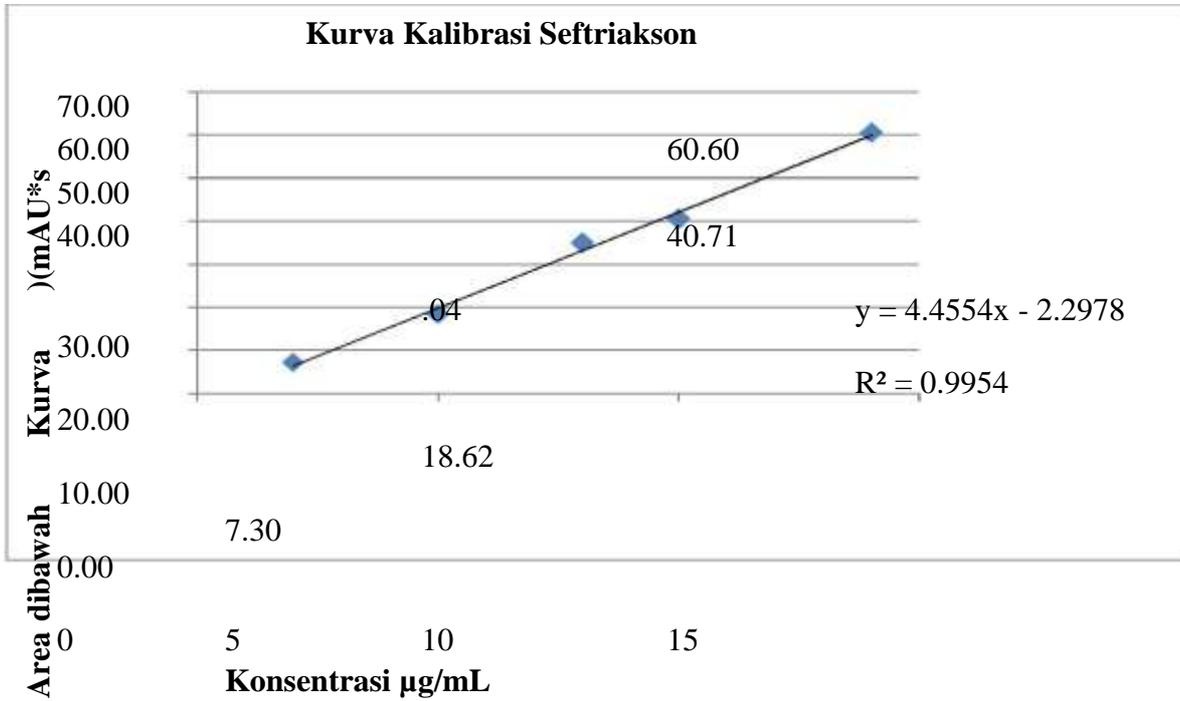


minimum dari seftriakson. Dengan menganggap nilai F pemberian IV yaitu 1 dengan nilai D_{maks} 2.985 mg serta D_{min} 985 mg serta indeks akumulasi dari obat yaitu 1,49. Pada perhitungan jumlah fraksi obat yang tinggal dalam tubuh disimpulkan setelah sembilan hari pemberian obat jumlah obat yang tinggal pada hari berikutnya akan sama. Jadi jika pemberian obat dihentikan maka jumlah obat yang terakumulasi dalam tubuh akan sama dengan obat yang tersisa pada hari kesembilan.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa akumulasi seftriakson pada pasien gangguan fungsi ginjal stadium tiga terjadi sampai hari kesembilan pemberian obat dengan jumlah obat maksimal (D_{maks}) adalah 2.985 mg sementara itu pemberian seftriakson diberikan selama tujuh hari, dari perhitungan yang didapatkan pada hari ketujuh pemberian obat, nilai D_{maks} nya yaitu 2.983 mg. Dalam penelitian ini, belum dapat disimpulkan apakah seftriakson mencapai kadar toksik atau tidak karena belum ada data yang menyatakan nilai *Minimum Toxicity Concentration (MTC)* dari seftriakson.

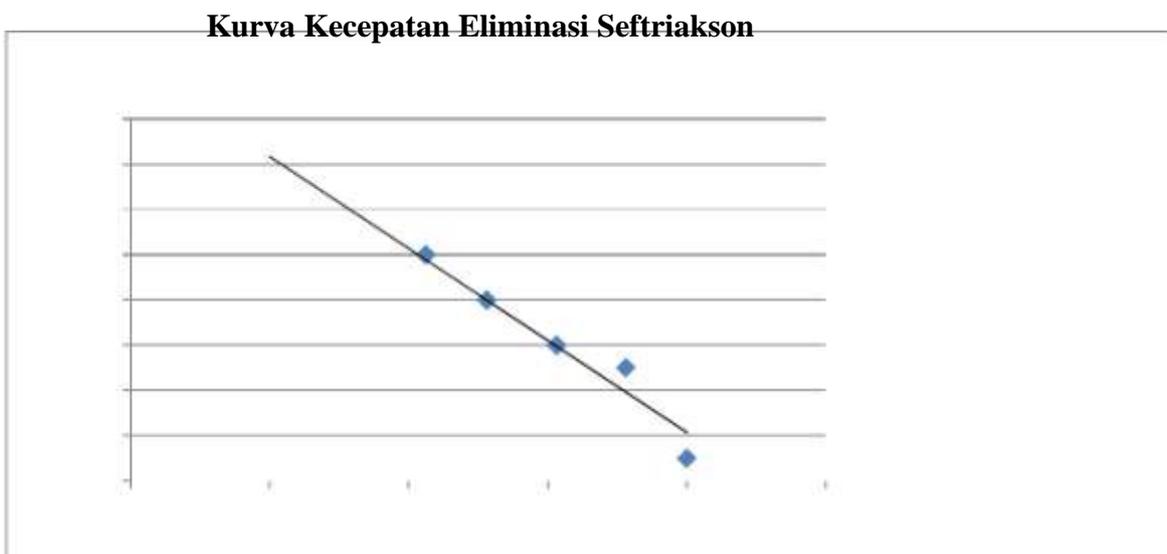


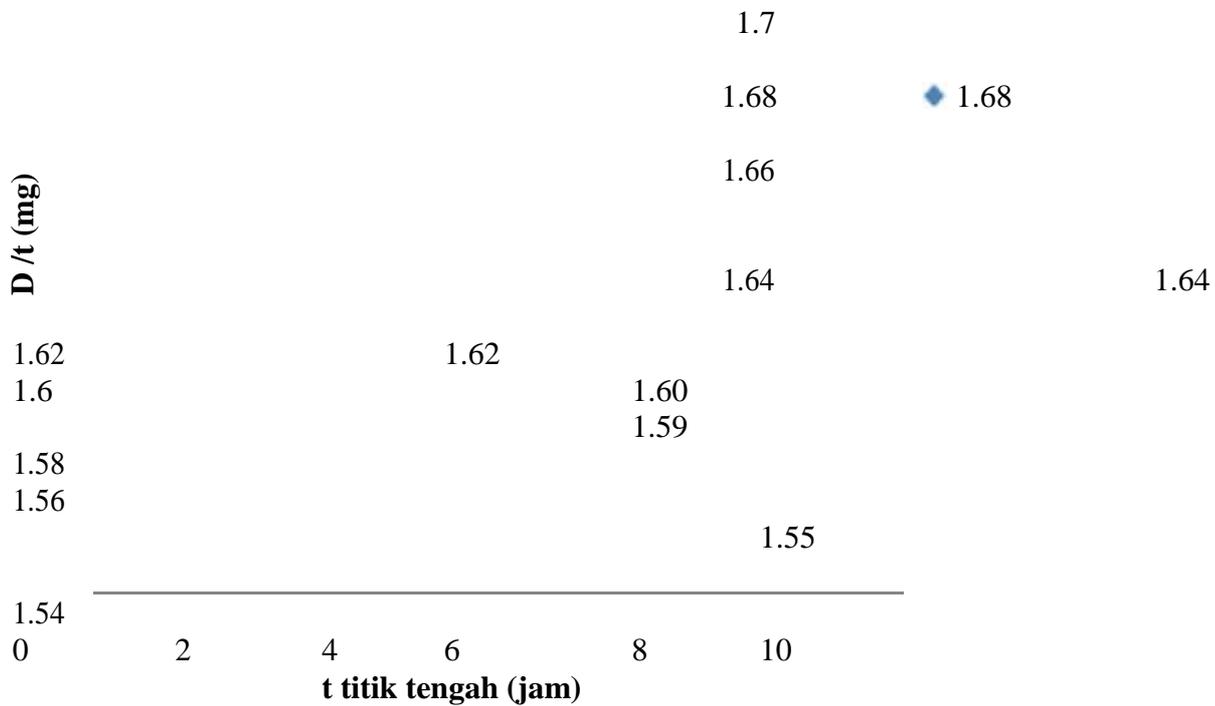
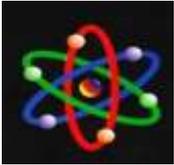
Gambar 1. Kurva Kalibrasi Seftriakson



s

Gambar 2. Kurva Kecepatan Eliminasi Seftriakson



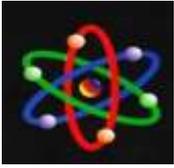


KESIMPULAN

Perubahan fungsi organ tubuh seperti gangguan fungsi ginjal dan jantung akan berpengaruh pada parameter farmakokinetika seperti kecepatan eliminasi, waktu paruh eliminasi, dan klirens obat. Penurunan laju eliminasi ini dapat dipengaruhi oleh penyakit pasien yang mengalami gagal jantung dan hipertensi sehingga ekskresi obat menjadi lambat. Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa akumulasi seftriakson pada pasien ini terjadi sampai hari kesembilan pemberian obat dengan jumlah obat maksimal (D_{maks}) adalah 2.985 mg.

DAFTAR PUSTAKA

- Bauer, L. 2006. *Clinical Pharmacokinetics Handbook*. Washington: McGraw Hill.
- Deddy, S.P. 2011. *Monografi Seftriakson (Sefalosporin Generasi ketiga)*. Riau: FK UNRI.
- Joynt. 2000. The Pharmacokinetics of Once Daily Dosing of Ceftriaxone in Critically ill Patients. *J. Of Antymicrobial*, 47.
- Management of Chronic Heart Failure. 2007. Edinburgh : Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- McEvoy, Gerald. 2008. *AHFSDrugs Information*. USA: American Society of health system pharmacists.
- Nollet, 2004. *Analisa Rhodamin B dan Metanil Yellow dalam Minuman Jajanan Anak SD di Kecamatan Laweyan Kotamadya Surakarta Metode Kromatografi Lapis Tipis*. Skripsi. Surakarta:



- Universitas Muhamadiyah.
- Purnama,A.2012. *Pengaruh Penggunaan Kemoterapi Cisplatin – Docetaxel dan Cisplatin 5FU terhadap klirens kreatinin pasien kanker nasofaring di RS kanker Dharmais Jakarta.* Padang:Skripsi fakulta farmasi Universitas Andalas.
- R.Wise, Wright.1985. *The Pharmacokinetics of Cefotaxime and Ceftriaxone in Renal and Hepatic Dysfunction.*Munchen : Medicine VerlagGmbH Munchen.
- RochePin.2011. *CeftriaxoneSodium.* USA :Hoffmann – La Roche Inc.
- Shargel, L, Andrew, BC. 1988.*Biofarmasetika dan Farmakokinetika Klinik Edisi 2 Terjemahan.* Airlangga UniversityPress.
- Shargel, L., Andrew, B.C., Sussanna, Wu. 2004. *Applied Biopharmaceutics andBiopharmakokinetics fifth edition.* Appleton Century Croft.
- Stockley,I.V.1996. *DrugsInteraction.* Singapore : University PressCambridge.
- Suryawati,S.1984. *PengukuranKlirens Ginjal Obat.* Yogyakarta:Universitas Gajah Mada Press.
- Vera-Candiotti L, Olivieri, A.C.,Goicoechea, H.C.. 2010. *Development of anovel strategy for preconcentration ofantibiotic residues in milk and their quantitation by capillary electrophoresis. Talanta, 82: 213-221.*
- V.F. Samanidou,A.S. Ioannou & I.N. Papadoyannis. 2004. *J. Chromatogr. B, 809, 175*