

Buku Program & Abstrak

SEMINAR NASIONAL & WORKSHOP
**Perkembangan Terkini
Sains Farmasi dan Klinik V**

Hotel Bumiminang, Padang, 6-7 November 2015



Diselenggarakan oleh:
Fakultas Farmasi Universitas Andalas
bekerja sama dengan
Ikatan Apoteker Indonesia Sumatera Barat

Tinjauan Akumulasi Seftriakson dari Data Urin Menggunakan Elektroforesis Kapiler pada Pasien Gangguan Fungsi Ginjal Stadium Dua

Muslim Suardi^{1*}, Eldina Amelia Putri¹, & Raveinal²

¹Fakultas Farmasi Unand

²RSUP Dr. M. Djamil Padang

*Corresponding email: suardimuslim@gmail.com

ABSTRAK

Gangguan fungsi ginjal dapat mempengaruhi farmakokinetika obat. Seftriakson merupakan antibiotika golongan sefalosporin yang paling banyak digunakan di RSUP Dr. M Djamil Padang. Akumulasi obat ini dalam tubuh berkaitan dengan gangguan fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksikan akumulasi seftriakson pada pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal stadium dua. Analisis seftriakson pada sampel urin menggunakan elektroforesis kapiler. Kondisi pemisahan menggunakan buffer natrium tetraboraks pH 9 pada potensial 30 kV. Validasi metode analisis meliputi linieritas, LOD dan LOQ. Persamaan kurva kalibrasi seftriakson yang diperoleh yaitu $y = 4,455x - 2,297$ ($R^2 = 0,995$). LOD dan LOQ masing-masing adalah 0,94 dan 3,14 $\mu\text{g/mL}$. Waktu migrasi seftriakson yang diperoleh adalah 9 menit. Laju eliminasi seftriakson dan waktu paruh eliminasi yang diperoleh masing-masing adalah 0,06/jam dan 11,55 jam. Harga indeks akumulasi (R) adalah 1,3. Nilai D_{maks} dan D_{min} masing-masing adalah 2598 dan 598 mg. Nilai C_p0 , $AUC0-\infty$, dan kliren masing-masing adalah 144 $\mu\text{g/mL}$, 230 $\mu\text{g/mL}$, dan 0,816mL/jam.

Kata kunci: gangguan fungsi ginjal, seftriakson, elektroforesis kapiler

Kepanitiaan

Pengarah Rektor Universitas Andalas
Dekan Fakultas Farmasi UNAND
Ketua PD Ikatan Apoteker Indonesia Sumatera Barat

Panitia Pelaksana

Ketua Dr. Fatma Sri Wahyuni, Apt.
Sekretaris Dr. Friardi, Apt.
Wakil Sekretaris Lili Fitriani, M.Pharm.Sc, Apt.
Bendahara Rahmi Yosmar, M.Farm., Apt.
Wakil Bendahara Dwisari Dillasamola, M.Farm, Apt.

KESEKRETARIATAN

Yori Yuliandra, M.Farm., Apt.
Dian Ayu Juwita, M.Farm., Apt.
Nova Syafni, M.Farm., Apt.

SEKSI ILMIAH

Prof. Dr. Almahdy A., Apt. Dr. Yufri Aldi, M.Si., Apt.
Prof. Dr. Armenia, MS, Apt. Dr. Muslim Suardi, M.Si., Apt.
Prof. Dr. Marlina, MS, Apt. Dr. Elidahanum Husni, M.Si., Apt.
Prof. Dr. Henny Lucida, Apt. Dr. Roslinda Rasyid, M.Si., Apt.
Prof. Dr. Dian Handayani, Apt. Dr. Erizal Zaini, M.Si., Apt.
Prof. Dr. Surya Dharma, MS, Apt. Dr. Febriyenti, M.Si., Apt.

SEKSI ACARA

Syofyan, S.Si., M.Farm., Apt. Dr. Salman, M.Si., Apt.
Dr. Dedy Almasdy, M.Si., Apt. Hansen Nasif, S.Si., Sp.FRS., Apt.
Dr. Regina Andayani, M.Si., Apt.

SEKSI WORKSHOP

Dr. Suhatri, MS, Apt.

KONSUMSI & DOKUMENTASI

Dra. Rustini, M.Si., Apt. Zulyati Syarif, SH
Yennismisda, SH Yulia N., SH
Lendri Elfida, SH Beti Afinda

PERLENGKAPAN & TRANSPORTASI

Tamsir, SH, MM
Azahar, S.Sos., M.Si
Jon Mardi, SH

TINJAUAN AKUMULASI SEFTRIAKSON DARI DATA URIN MENGUNAKAN ELEKTROFORESIS KAPILER PADA PASIEN GANGGUAN FUNGSI GINJAL STADIUM DUA

Muslim Suardi, Raveinal, dan Eldina Amelia Putri
Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang

Disetujui tanggal: 25 Maret 2013

Abstract

Renal impairment could influence pharmacokinetics of drugs that especially excreted by the renal. Ceftriaxone is a cephalosporin antibiotics that most widely used at Dr. M Djamil hospital in Padang. Accumulation of ceftriaxone in the body may be related with renal impairment. The research purpose was to predict accumulation of ceftriaxone in patient at second stage renal impairment. Serially collected urine samples were analyzed for ceftriaxone by Capillary Electrophoresis. Separation was performed using 50 mM sodium tetraborate buffer pH 9, and an applied potential of 30 kV. Validation of analysis method was performed in terms of linearity, limit of detection, and limit of quantification. Equation of calibration curves obtained was $y = 4,455x - 2,297$ ($R^2 = 0,995$). LOD and LOQ for ceftriaxone were 0,94 and 3,14 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The migration time of ceftriaxone was 9 minutes. The elimination rate constant and elimination half-life were 0,06/hour and 11,55 hour, respectively. Accumulation index (R) and fraction residues of drug in the body (F) were 1,3 and 2,3, respectively. D_{\max} and D_{\min} value were 2598 and 598 mg, respectively. C_{p0} , AUC_{∞} and clearance were 144 $\mu\text{g/mL}$, 230 $\mu\text{g hour/mL}$ and 0,816 mL/hour, respectively.

PENDAHULUAN

Gangguan fungsi ginjal adalah suatu keadaan yang mengakibatkan penurunan kemampuan ginjal untuk melakukan eliminasi zat-zat yang tidak diperlukan lagi di dalam tubuh. Gangguan fungsi ginjal menurut *The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) of the National Kidney Foundation (NKF)* diklasifikasikan berdasarkan stadium satu hingga stadium lima. Kerusakan atau degenerasi fungsi ginjal akan berpengaruh terhadap farmakokinetika obat (Shargel, 1985). Akumulasi obat di dalam tubuh sangat mungkin terjadi ketika proses eliminasi obat terganggu, dan hal ini dapat menimbulkan hal-hal yang tidak diinginkan, tidak hanya untuk obat-obat dengan indeks terapi sempit

namun juga pada obat dengan pemberian dosis berulang.

Seftriakson merupakan antibiotika golongan sefalosporin generasi ketiga. Antibiotik ini banyak digunakan untuk terapi infeksi yang disebabkan bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Wulan Lestari tahun 2011 melaporkan bahwa seftriakson merupakan antibiotika terbanyak yang digunakan di Instalasi Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang yaitu dengan persentase 31,43 %. Observasi di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang juga menunjukkan hasil yang sama bahwa hampir sebagian besar pasien yang dirawat di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil diberikan seftriakson. Seftriakson paling banyak diberikan secara intravena bolus dengan dosis 2 gram setiap 24 jam.

Tetapan laju eliminasi obat dapat dihitung dari data ekskresi obat melalui urin. Dalam penghitungan laju ekskresi obat dengan data urin, farmakokinetika obat mengikuti orde satu (Shargel, 1985). Cuplikan urin dapat dikumpulkan segera setelah pemberian obat. Pengumpulan urin dapat dilakukan pada jarak waktu tertentu kemudian konsentrasi obat dianalisis. Penggunaan sampel urin dalam penentuan parameter farmakokinetika obat memberikan banyak keuntungan. Keuntungan tersebut antara lain sampel urin sangat mudah dikumpulkan dan sederhana dalam hal preparasi sampel. Dalam praktek klinis, keuntungan sampel urin yang paling penting adalah tidak adanya interferensi terhadap pasien sehingga tidak mengganggu dan membahayakan pasien. Hal yang terpenting adalah dengan menggunakan data urin dapat diperoleh tetapan laju eliminasi, laju ekskresi obat melalui ginjal dan nilai laju ekskresi nonrenal.

Elektroforesis kapiler adalah metode analisis mutakhir yang digunakan untuk memisahkan asam amino, protein, lipid, karbohidrat dan nukleotida dengan resolusi tinggi yang dilakukan pada pipa kapiler berisi buffer. Metode ini mulai digunakan secara luas untuk aplikasi dalam berbagai bidang seperti bioteknologi, kimia, lingkungan dan analisis farmasi (Sekhon, 2011). 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).

Analisis kadar obat di dalam urin sebelumnya telah dilakukan oleh

A.R.Solangi dkk pada tahun 2007. Penelitian A.R Solangi ini berjudul *Quantitative Analysis of Eight Cephalosporin Antibiotics in Pharmaceutical Products and Urine by Capillary Zone Electrophoresis*. Salah satu sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah urin. Kadar obat yang dianalisis bukan kadar seftriakson melainkan kadar sefuroksim dan sefridin dalam urin. Pada penelitian yang berjudul *Effective Separation and Simultaneous Detection of Ceftriaxone Sodium and Levofloxacin in Human Urine by Capillary Zone Electrophoresis* telah dilakukan analisis kadar seftriakson dalam urin. Penelitian ini dilakukan oleh Yanli Zuo dan Hanwen Sun pada pasien rumah sakit Habey, China. Penelitian farmakokinetika di Indonesia khususnya di Sumatera Barat tentang analisis seftriakson dalam urin belum pernah dilakukan.

Tujuan dari penelitian ini diantaranya untuk mengetahui laju eliminasi seftriakson pada pasien gangguan fungsi ginjal stadium dua. Kemudian, untuk mengetahui akumulasi seftriakson yang terdapat pada tubuh pasien melalui perhitungan farmakokinetika menggunakan nilai laju eliminasi yang diperoleh.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat: Alat yang digunakan antara lain: elektroforesis kapiler, timbangan analitik, spektrofotometer UV, vial, labu ukur, gelas ukur, beakerglas, pipet mikro, corong, mikrofilter (Whatman 0,2 μm), spuit 1 cc, kertas saring, kertas pH, refrigerator, masker, kertas saring, sarung tangan dan botol penampung urin.

Bahan: Bahan yang digunakan antara lain: seftriakson murni, aqua bidestillata, natrium hidroksida, dan natrium tetraborat.

Prosedur Kerja

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Larutan induk disiapkan dengan konsentrasi 100 µg/mL dengan melarutkan 10 mg seftriakson murni dalam 100 mL aquadest. Kemudian, 10 mL larutan induk ditambahkan aquadest hingga 100 mL. Selanjutnya, ditentukan panjang gelombang serapan maksimum pada panjang gelombang 200–400 nm dengan spektrofotometer UV.

Pembuatan Larutan Buffer.

Buffer yang digunakan adalah buffer natrium tetraborat dengan konsentrasi 50 mM dan pH 9. Natrium tetraborat ditimbang 0,3092 gram dan dilarutkan dengan 80 mL aqua bidestillata. Selanjutnya, ditambahkan NaOH hingga pH buffer 9. Kemudian, dicukupkan dengan aqua bidestillata hingga 100 mL.

Prekondisi Elektroforesis Kapiler

Elektroforesis yang digunakan adalah CE Agilent 7100 (panjang kapiler 56 cm, diameter kapiler 75 mikrometer dengan detektor *Real time UV-Visible diode-array detector* (190–600 nm), metode injeksi *pressure system* -100 mBar-100 mBar, tegangan 30 kV, dan dioperasikan dengan Windows Xp (SP3)). Prekondisi kapiler yang dilakukan sebelum injeksi sampel yaitu kapiler dibilas dengan NaOH 0,1 M selama 2 menit, air 0,5 menit dan buffer natrium tetraborat (50 mM dan pH 9) 2 menit.

Pengujian Larutan Standar Seftriakson

Larutan induk standar seftriakson disiapkan dengan konsentrasi 100 µg/mL. Larutan induk dibuat dengan melarutkan 10 mg

seftriakson dengan 100 ml aqua bidestillata. Larutan induk diencerkan menjadi beberapa konsentrasi yaitu 2, 5, 8, 10, dan 14 µg/mL. Larutan standar yang telah diencerkan menjadi beberapa konsentrasi disaring dengan menggunakan mikrofilter (Whatman 0,2 µm) lalu dimasukkan ke dalam vial 1 mL (polypropylene) kemudian dimasukkan ke dalam elektroforesis kapiler.

Sebelum sampel diinjeksikan dilakukan prekondisi elektroforesis kapiler. Prekondisi kapiler meliputi kapiler dibilas dengan NaOH 0,1 M selama 2 menit, air 0,5 menit dan buffer natrium tetraborat (50 mM dan pH 9) 2 menit. Injeksi sampel menggunakan sistem tekanan dengan tekanan 1 Bar dan tegangan 30 kV dan dideteksi dengan *Real time UV-Visible diode-array detector* pada panjang gelombang serapan maksimum seftriakson.

Hasil yang diperoleh pada komputer berupa elektroforegram. Waktu retensi seftriakson yang terdapat pada elektroforegram dicatat. Luas area masing-masing konsentrasi larutan standar yang terdapat pada elektroforegram dicatat untuk pengolahan data.

Penyiapan sampel

Sampel urin dikumpulkan pada waktu tertentu setelah pemberian seftriakson secara injeksi IV. Sampel ditampung dalam wadah tertutup rapat dan volumenya ditentukan. Sampel disimpan dalam refrigerator sebelum dilakukan penyiapan sampel. Kemudian, sampel disaring dengan menggunakan kertas saring dan kertas saring mikrofilter (Whatman 0,2 µm) . Kemudian 1 mL sampel diencerkan dengan aqua bidestillata hingga 5 mL dan disaring kembali dengan mikrofilter (Whatman 0,2 µm) lalu dimasukkan ke dalam vial 1 mL (polypropylene).

Pengujian sampel

Prekondisi kapiler yang dilakukan sebelum injeksi sampel yaitu kapiler dibilas dengan NaOH 0,1 M selama 2 menit, air 0,5 menit dan buffer natrium tetraborat (50 mM dan pH 9) 2 menit. Sampel yang telah dipreparasi dimasukkan ke dalam elektroforesis kapiler. Injeksi sampel menggunakan sistem tekanan dengan tekanan 1 Bar dan tegangan 30 kV dan dideteksi dengan *Real time UV-Visible diode-array detector* pada panjang gelombang serapan maksimum seftriakson. Hasil yang diperoleh pada komputer berupa elektroforegram. Puncak seftriakson pada elektroforegram ditentukan berdasarkan waktu retensi seftriakson yang diperoleh pada pengujian larutan standar. Luas area yang seftriakson yang diperoleh dicatat untuk pengolahan data.

Pengolahan Data

Luas area masing-masing konsentrasi larutan standar yang diperoleh pada elektroforegram dicatat. Luas area dan konsentrasi diregresikan dengan menggunakan *microsoft excel*. Hasil regresi luas area dan konsentrasi merupakan kurva dan persamaan regresi larutan standar. Persamaan regresi larutan standar digunakan untuk menghitung kadar seftriakson yang terdapat pada urin.

Validasi metode yang dilakukan meliputi penentuan nilai LOD, LOQ dan linearitas. Validasi metode dilakukan menggunakan data hasil pengujian larutan standar seftriakson. Perhitungan nilai LOD dan LOQ diperoleh dengan menentukan nilai Y1 untuk masing-masing konsentrasi. Nilai Y1 diperoleh dengan mensubstitusikan masing-masing konsentrasi larutan standar dengan x pada persamaan regresi larutan standar. Kemudian, dilakukan pengurangan Luas area dengan nilai Y1 pada masing-masing konsentrasi. Hasil pengurangan

dikuadratkan dan hasilnya dikalkulasikan untuk memperoleh nilai σ . Dari nilai σ dapat dihitung standar deviasi (SD). LOD dan Loq dihitung masing-masingnya dengan rumus $\frac{3 \times SD}{Slope}$ dan $\frac{10 \times SD}{Slope}$. Linieritas dapat diperoleh melalui nilai r pada persamaan regresi larutan standar.

Luas area seftriakson yang diperoleh pada elektroforegram dicatat. Luas area yang diperoleh disubstitusikan dengan Y pada persamaan regresi larutan standar. Hasil yang diperoleh dikalikan dengan volume urin dan jumlah pengenceran. Jumlah seftriakson dalam urin dibagi dengan waktu pengumpulan sampel untuk memperoleh nilai Du/t. Nilai Du/t diubah ke dalam bentuk logaritma.

Laju eliminasi seftriakson diperoleh dari turunan rumus persamaan regresi linier antara Log Du/t dengan waktu titik tengah pengumpulan sampel. Persamaan regresi Log Du/t dengan waktu titik tengah pengumpulan sampel diuraikan sehingga diperoleh nilai laju eliminasi seftriakson. Indeks akumulasi seftriakson diperoleh melalui perhitungan dengan menggunakan rumus farmakokinetika. Parameter farmakokinetika lainnya dapat ditentukan dengan menggunakan rumus.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

1 Hasil penentuan kurva kalibrasi seftriakson dengan elektroforesis kapiler memberikan persamaan regresi larutan standar seftriakson yaitu $Y = 4,455x - 2,297$. Waktu migrasi yang diperoleh dari pengujian larutan standar seftriakson yaitu 9 menit.

2 Nilai LOD, LOQ, dan linearitas yang diperoleh masing-masingnya yaitu 0,94 $\mu\text{g/mL}$, 3,14 $\mu\text{g/mL}$ dan 0,995.

3 Pada pengujian sampel urin pasien gangguan fungsi ginjal stadium dua

diperoleh persamaan garis $y = -0,027x + 1,907$, dengan nilai laju eliminasi yaitu 0,06/jam dan waktu paruh eliminasi 11,55 jam. 7

4 Laju ekskresi ginjal (K_e) dan laju ekskresi nonrenal diperoleh masing-masingnya 0,04/jam dan 0,02/jam.

5 Jumlah kumulatif ekskresi seftriakson melalui urin pada pasien gangguan fungsi ginjal stadium dua setelah 8 jam pemberian 2 gram seftriakson secara injeksi IV adalah 512,94 mg.

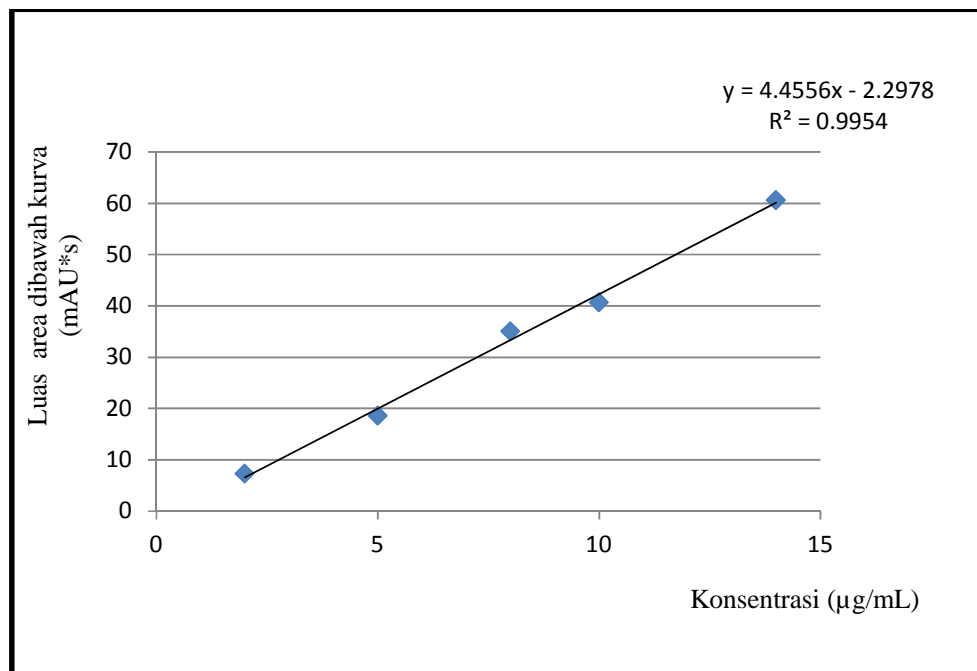
6 Perhitungan fraksi obat yang tertinggal di dalam tubuh pada pemberian dosis berulang setelah 24 jam adalah 0,23 (23%),

dengan nilai D_{maks} 2598 mg dan D_{min} 598 mg.

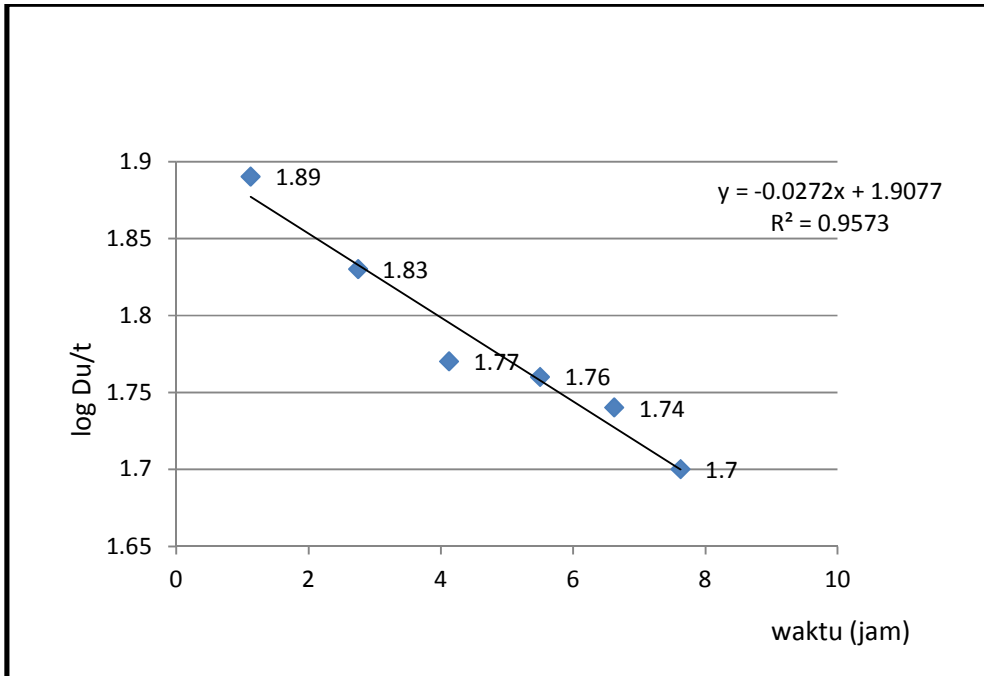
7 Harga indeks akumulasi seftriakson yang diperoleh 1,3. Hal ini menunjukkan terjadinya akumulasi seftriakson pada pasien gangguan fungsi ginjal stadium dua pada penelitian.

8 Konsentrasi obat pada saat waktu 0 (C_p^0) adalah 144,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Penentuan AUC_0^∞ seftriakson 230 mg jam/ L. Perhitungan bersihan darah yaitu 0,816 L/jam.

Gambar 1. Kurva hubungan konsentrasi dengan luas area di bawah kurva.



Gambar 2. Kurva Eliminasi Seftriakson (Log Du/t vs t titik tengah)



Gambar 3. Tabel Indeks Akumulasi. Nilai F, Dmaks dan Dmin

Indeks Akumulasi	Nilai F	Dmaks	Dmin
1,3	0,23	2598 mg	598 mg

Pembahasan

Hasil penentuan persamaan kurva kalibrasi seftriakson yaitu $Y = 4,455x - 2,297$. Kurva hubungan konsentrasi dengan luas puncak seftriakson dapat dilihat di lampiran pada Gambar 1. Validasi metode yang dilakukan meliputi penentuan LOD, LOQ dan linearitas dengan perolehan nilai 0,9434

$\mu\text{g/mL}$, 3,145 $\mu\text{g/mL}$ dan 0,995. Waktu migrasi seftriakson yang diperoleh adalah 9 menit. Persamaan kurva kalibrasi seftriakson dapat digunakan untuk menghitung kadar seftriakson pada sampel.

Dari data pemeriksaan laboratorium pasien diperoleh nilai serum kreatinin 0,8 mg/dL. Berdasarkan data laboratorium tersebut,

nilai serum kreatinin ini masih berada dalam rentang normal yaitu 0,7-1,2 mg/dL. Perhitungan bersihan kreatinin yang menjadi parameter fungsi ginjal yang paling tepat adalah dengan pengukuran langsung konsentrasi kreatinin serum dan konsentrasi kreatinin dalam urin (Shargel, 1985). Penentuan bersihan kreatinin dengan pengukuran secara langsung jarang dilakukan karena lebih rumit dan memerlukan teknik analisis yang spesifik. Pendekatan yang paling umum dan sering digunakan di lapangan adalah penentuan bersihan kreatinin dengan menggunakan rumus.

Hasil penentuan nilai bersihan kreatinin pasien yaitu 75 mL/menit. Perhitungan kreatinin klirens menggunakan persamaan Corcroft dan Gault. Hal ini berarti 75 mL cairan tubuh dibersihkan dari kreatinin setiap menit. Bersihan kreatinin ini dapat digunakan untuk mengetahui laju filtrasi glomerulus (*Glomerulus Filtration Rate*). Karena itu, pada penelitian ini dapat diketahui nilai GFR pasien yaitu 75 mL/menit. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) of the National Kidney Foundation (NKF) menyatakan nilai GFR 75 mL/menit tergolong pasien dengan gangguan fungsi ginjal stadium dua.

Sampel urin diperoleh dari pasien dengan gangguan fungsi ginjal stadium dua dengan jenis kelamin laki-laki dan usia 50 tahun. Hasil diagnosis pasien meliputi sirosis hati stadium IV disertai asites, bronkopneumonia, dan asma.

Hasil diagnosis utama pasien dalam penelitian ini adalah sirosis hati. Pada rekam medik pasien, pasien juga menderita asites tingkat sedang namun tidak terdapat ensefalopati. Albumin pasien tergolong rendah yaitu 2,3 mg/dL. Nilai normal albumin yaitu 3,5-5,1 mg/dL. Rendahnya nilai albumin merupakan salah satu indikasi kerusakan hati. Data bilirubin pasien yang diperoleh yaitu 3 mg/dL sedangkan nilai

normal adalah 0,2-1 mg/dL. Dalam literatur dikatakan tingginya kadar bilirubin di dalam darah menjadi salah satu parameter kerusakan hati. Hasil perhitungan tingkat kerusakan hati dapat diketahui dari *Child Plugh Score*. Hasil perhitungan *Child Plugh Score* pasien yaitu 11. Menurut skor 11 menunjukkan tingkat kerusakan hati grade C (kategori berat). Menurut literatur, obat yang diekskresikan $\geq 60\%$ melalui hati, dosis obat harus diturunkan menjadi 50% semula. Seftriakson diekskresikan hanya 33% melalui hati.

Penentuan laju eliminasi seftriakson dilakukan dengan metode perhitungan berdasarkan orde satu. Urin dikumpulkan pada selang waktu tertentu dan konsentrasi obat dianalisis. Laju eliminasi seftriakson diperoleh dari regresi linier antara $\log D_u/t$ dengan waktu titik tengah pengumpulan urin. Persamaan laju eliminasi seftriakson yang diperoleh $y = -0,027x + 1,907$ dengan nilai $r = 0,957$. Laju eliminasi seftriakson yang diperoleh yaitu 0,06/jam dan waktu paruh eliminasi 11,55 jam. Pada literatur, laju eliminasi seftriakson pada pasien fungsi ginjal normal 0,08/jam dan waktu paruh 9 jam. Hal ini membuktikan bahwa kerusakan atau degenerasi dari fungsi ginjal akan mempunyai pengaruh pada farmakokinetika obat (Shargel, 1985).

Jumlah kumulatif seftriakson yang diekskresikan melalui urin setelah 8 jam pemberian obat yaitu 512,93 mg. Jumlah kumulatif seftriakson melalui urin ini diperoleh dengan mengkalkulasikan kadar obat yang ditemukan dalam urin tiap selang waktu pengumpulan urin. Dalam literatur dijelaskan bahwa seftriakson mempunyai waktu paruh eliminasi 8 jam. Pada pasien dengan fungsi hati dan fungsi ginjal normal setengah dari dosis yang diberikan diekskresikan melalui hati dan ginjal setelah 8 jam pemberian obat. Pasien pada penelitian ini mengalami gangguan fungsi hati yang berat dan gangguan fungsi ginjal

stadium dua. Hal ini yang menyebabkan menurunnya eliminasi seftriakson yang juga terlihat dari data kumulatif obat dalam urin. Laju eliminasi (K) dan waktu paruh ($T_{1/2}$) eliminasi seftriakson pada pasien dengan fungsi ginjal normal adalah 0,1–0,08/jam dan 5-9 jam (Patel, 1984). Pada pasien gangguan fungsi ginjal stadium K dan $T_{1/2}$ eliminasi seftriakson adalah 0,07/jam dan 9,9 jam (Patel, 1984). Pada penelitian ini diperoleh K dan $T_{1/2}$ eliminasi seftriakson 0,06/jam dan 11,55 jam. Pada penelitian ini juga dapat ditentukan laju ekskresi ginjal (K_e) yang diperoleh melalui persamaan regresi $\text{Log } D_u/t$ dengan t titik tengah yang dapat dilihat secara jelas pada Lampiran 8. Nilai K_e seftriakson yang diperoleh adalah 0,04/jam. Selain itu laju ekskresi non renal (K_{nr}) juga dapat ditentukan melalui selisih antara K dengan K_e . Nilai K_{nr} yang diperoleh yaitu 0,02/jam.

Laju eliminasi yang lebih lambat dan waktu paruh seftriakson yang lebih panjang pada pasien ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Faktor tersebut antara lain pengaruh gangguan fungsi organ hati, pengaruh interaksi obat, dan pengaruh makanan. Gangguan fungsi hati dapat menyebabkan laju eliminasi lambat dan waktu paruh seftriakson lebih panjang. Namun, tidak sama halnya dengan interaksi obat dan makanan. Interaksi seftriakson dengan beberapa obat dapat memperlambat laju eliminasi dan memperpanjang waktu paruh namun dapat juga sebaliknya.

Gangguan fungsi hati dapat mempengaruhi proses eliminasi obat. Pada pasien sirosis terjadi kerusakan sel hepatosit yang ditandai dengan terbentuknya jaringan ikat dan jaringan parut serta nodul. Kerusakan hepatosit ini irreversibel dan menyebabkan gangguan metabolisme hati. Jaringan parut yang terbentuk dapat menghambat aliran darah yang masuk ke hati sehingga terjadi peningkatan tekanan darah di vena portal (Hipertensi portal). Hipertensi portal

menyebabkan menumpuknya cairan di ruang peritoneal sehingga dapat menyebabkan udem di ruang interstisial yang menyeluruh. Kerusakan hati lebih lanjut menyebabkan ketidakmampuan hati dalam mensintesa protein plasma (Bauer, 2006).

Seftriakson mengalami proses eliminasi di hati yaitu sebesar 33%. Seftriakson akan dimetabolisme menjadi bentuk metabolitnya yaitu seftizoksim. Bentuk metabolit seftriakson ini akan diekskresikan melalui feses. Penurunan aliran darah ke hati akibat hipertensi portal menyebabkan menurunnya kadar seftriakson yang di bawa aliran darah ke hati. Hal ini menyebabkan menurunnya proses eliminasi seftriakson melalui hati. Sehingga, terjadi penurunan laju eliminasi seftriakson (Bauer, 2006).

Beberapa parameter farmakokinetika obat dapat ditentukan pada penelitian ini. Parameter tersebut antara lain meliputi konsentrasi pada saat waktu nol (C_p^0), AUC^0 , fraksi obat yang tertinggal di dalam tubuh pada pemberian dosis berulang (F), D_{maks} , D_{min} , C_{maks} dan C_{min} . Nilai volume distribusi diperoleh dari literatur yaitu 13,6 L. Volume distribusi tidak bisa ditentukan secara langsung dari data urin. Nilai C_p^0 yang diperoleh 147 mg/L. Nilai AUC^0 yang diperoleh 2450 mg jam/ L. Fraksi obat yang tertinggal di dalam tubuh pada pemberian dosis berulang adalah 0,23 dengan nilai D_{maks} dan D_{min} 2598 mg dan 598 mg. Nilai C_{maks} yang diperoleh yaitu 191 mg/L dan nilai C_{min} 43,9 mg/L.

Nilai C_p^0 yang diperoleh adalah 147 mg/L. Nilai C_p merupakan konsentrasi seftriakson pada plasma pada saat $t=0$. Nilai C_p^0 secara langsung dapat ditentukan dari ekstrapolasi persamaan kurva eliminasi obat dari data plasma. Nilai C_p^0 dapat ditentukan dari data urin apabila obat secara keseluruhan diekskresikan melalui urin. Nilai C_p^0 ini diperoleh dari hasil bagi antara dosis yang diberikan (2 gram) dengan volume distribusi.

Hasil perhitungan nilai klirens seftriakson adalah 0,816 L/jam. Nilai klirens seftriakson ini berarti 0,816 L cairan tubuh akan dibersihkan dari seftriakson setiap jam. Nilai klirens ini sangat tergantung pada nilai volume distribusi dan konstanta eliminasi obat. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal nilai klirens yang diperoleh adalah 1,08 L/jam. Pada pasien gangguan fungsi ginjal stadium dua menurut literatur, nilai klirens seftriakson adalah 0,945 L/jam. Dari data yang diperoleh nilai klirens pasien pada penelitian ini lebih kecil dibandingkan klirens seftriakson seharusnya. Klirens seftriakson ini dipengaruhi oleh gangguan fungsi hati dan ginjal yang dialami pasien. Sehingga laju bersihan darah dari seftriakson lebih lambat. Hal ini menyebabkan waktu yang dibutuhkan untuk membersihkan obat dari darah akan lebih panjang.

Perhitungan fraksi obat yang tertinggal di dalam tubuh pada pemberian berulang adalah 0,23. Hal ini berarti sekitar 23% dosis obat akan tertinggal di dalam tubuh pada pemberian dosis ke dua. Hasil perhitungan D_{maks} atau jumlah obat maksimum dalam tubuh pada pemberian dosis berulang yaitu 2598 mg. D_{min} atau jumlah obat minimum pada pemberian dosis berulang yaitu 598 mg.

Laju eliminasi seftriakson pada fungsi ginjal normal adalah 0,08/jam. Indeks akumulasi obat yang dapat terjadi adalah 0,15 dimana 15% seftriakson akan tertinggal di dalam tubuh sebelum pemberian dosis ke dua. Nilai D_{maks} pada fungsi ginjal normal adalah 2353 mg dan nilai D_{min} 353 mg. Menurut literatur laju eliminasi seftriakson pada fungsi ginjal stadium dua 0,07/jam. Nilai indeks akumulasi obat yang diperoleh 0,19. Nilai D_{maks} dan D_{min} yaitu 2469 mg dan 469 mg. Kenaikan indeks akumulasi obat pasien jika dibandingkan dengan pasien normal adalah 53%. Kenaikan indeks akumulasi obat pasien gangguan fungsi ginjal stadium dua jika dibandingkan dengan indeks akumulasi

obat pasien gangguan fungsi ginjal stadium dua menurut literatur yaitu 21%.

Nilai D_{maks} yang diperoleh dari hasil perhitungan adalah 2598 mg. Nilai ini akan tercapai setelah 5 hari pemberian obat dan akan konstan pada hari-hari berikutnya. Hal ini berarti nilai D_{maks} yang diperoleh tidak jauh dari dosis terapi yang diberikan pada pasien yaitu 2000 mg/hari. Perhitungan prediksi konsentrasi maksimum seftriakson dalam tubuh setelah 5 hari dan pemberian berikutnya adalah 191 $\mu\text{g/mL}$. Namun, terkait dengan nilai MTC obat ini belum ditemukan. Sehingga belum dapat disimpulkan apakah penggunaan seftriakson pada pasien ini aman atau tidak.

KESIMPULAN

1. Laju eliminasi seftriakson pada pasien gangguan fungsi ginjal stadium disertai gangguan fungsi hati (sirosis) adalah 0,06/jam. Laju ekskresi seftriakson melalui ginjal dan laju ekskresi nonrenal yang diperoleh masing-masingnya 0,04/jam dan 0,02/jam.
2. Seftriakson IV dengan dosis 2000 mg yang diberikan pada pasien dalam penelitian ini dapat menyebabkan akumulasi dengan indeks 1,30. Hasil perhitungan jumlah maksimum seftriakson dalam tubuh pasien setelah pemberian berulang adalah 2598 mg yang akan dicapai setelah 5 hari pemberian obat dan akan konstan pada hari-hari berikutnya. Seftriakson diberikan selama 7 hari pada pasien. Jumlah maksimum seftriakson dalam tubuh pasien setelah 7 hari pemberian adalah 2598 mg.
3. Harga indeks akumulasi 1,3 menunjukkan bahwa terdapat akumulasi seftriakson pada pasien gangguan fungsi ginjal stadium dua pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arthur J., Abernethy., Daniels D., Markey., 2007. *Principle of Clinical Pharmacology*. California: Academic Press of Elsevier.
- Bauer, Larry. 2006. *Clinical Pharmacokinetics Handbook*. Washington: McGraw Hill.
- Charles R., Robert S. 2004. *Modern Pharmacology with Clinical Application*. New York: McGraw-Hill Companies.
- Demikarya. 2006. Ceftriaxone-related Hemolysis and Acute Renal Failure. *J. Pediatric Nephrol*: 733-6.
- DiPiro J., Barbara G., Gary C., Gary R., Matzke., Michael L., Posey., Robert L., Talbert. 2005. *Pharmacotherapy Handbook*. Sixth Edition. New York: McGraw Hill.
- Efoy, Gerald. 2008. *AHFS Drug Information*. New York: American Society of Health-System Pharmacists.
- Fauci, Longo. 2008. *Principles of Intenal Medicines*. 17th Edition. New York: McGraw-Hill Companies.
- Ganong. 1999. *Anatomi Fisiologi Manusia*. Jakarta: EGC.
- Ganong. 2005. *Patologi Medikal*. Jakarta: EGC.
- Garcia, Lonso. 1999. Single Dose Pharmacokinetic of Ceftriaxone in Patient with End Stage Renal Disease and Hemodialysis. *J. Chemotherapy* Vol 23. 1999: 235.
- Gunawan, Sulistia. 2009. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi V. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Universitas Indonesia
- Hernandez M., Borull., Calull. 2003. Analysis of Antibiotics in Biological Samples by Capillary Electrophoresis. *J. Trends in Analytical Chemistry*. Vol 22: 416-427.
- Ivan H., Stockley. 1994. *Drug Interactions: A Source of Adverse Interactions Their Mechanisms Clinical Importance and Management*. London: Blackwell Science
- Jayesh M., Harshad V., Shailesh K., Aswin M. 2010. Pharmacokinetics of Ceftriaxone. *J Vet Archiv* 80: 1-9.
- Joynt L. 2001. The pharmacokinetics of Once-daily Dosing of Ceftriaxone in Critically Ill Patients. *J. Antimicroba Chemotherapy*. Vol 23: 421-429.
- Kim K., Sun Moon Kim., Woorel Park., Ji Seon Kim., Soon Kil Kwon., Hye Young Kim. 2012. Ceftriaxone Induced Neurotoxicity: Case Report, Pharmacokinetic Considerations, and Literature Review. *J Korean Med* 2012: 27: 1120-1123
- Knouben A., Troutman. 2005. *Handbook of Clinical Drug Data*. Newyork: McGraw-Hill Companies.
- Lestari, Wulan. 2011. Studi Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Sistem ATC/DDD dan Kriteria Gyysens di Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR.M.Djamil Padang. *Tesis* Universitas Andalas.
- Patel, Chen., Parsonnet., Hackman., Brooks., Konikoff. 1981. Pharmacokinetics of Ceftriaxone in Human . *J. Antimicrobial*

Agents and Chemotherapy. Vol 20 No 5: 634-641.

Sarjadi, Henry. 1995. *Patologi Gangguan Fungsi Ginjal*. Jakarta: EGC.

Shargel, Leon. 1985. *Applied Biopharmaceutic and Pharmacokinetics*. New York: Appleton Century Croft.

Shekon, Bhupinder. 2011. An Overview of Capillary Electrophoresis: Pharmaceutical, Biopharmaceutical and Biotechnology Applications. *J Pharm Educ Res*. Vol. 2. Issue No 25.

Sloane, Aethel. 2004. *Patophysiology*. New York: McGraw-Hill Companies.

Solangi. Memon S Q., Khuhawar., Bhangar. 2007. Quantitative Analysis of Eight Cephalosporin Antibiotics in Pharmaceutical Product and Urine by Capillary Zone Electrophoresis. *J. Acta Cromatographica*, No 19: 82-96.