

Pengkajian Mutu Sediaan Obat Hewan Eritromisin dan Profil Farmakokinetiknya dalam Plasma Ayam Broiler

Nurhidayah, Novida Ariyani, Ambarwati, Rosana Anita Sari

Unit Uji Farmasetik dan Premiks

Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Gunungsindur – Bogor, 16340

ABSTRAK

Pengkajian eritromisin dilakukan terhadap 98 sampel untuk mengetahui mutunya dan 10 sampel diantaranya diuji untuk mengetahui profil farmakokinetiknya. Pengujian mutu sampel produk eritromisin dilakukan dengan metode uji hayati (bioassay) menggunakan Medium 8 yang mengandung kuman uji *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228. Uji profil farmakokinetik menggunakan ayam broiler yang diberi eritromisin dosis tunggal 50 mg/kg bobot badan secara oral. Darah diambil melalui vena *brachialis* dengan durasi 30 menit, 1, 2, 3, 4, 6, 8, dan 24 jam setelah pemberian eritromisin kemudian dipisahkan plasmanya. Konsentrasi eritromisin dalam plasma dilakukan dengan uji hayati dan dianalisis menggunakan program *Noncompartmental Analysis of Pharmacokinetic* (NCOMP) Data Version 3.1 untuk mendapatkan nilai parameter farmakokinetik diantaranya waktu eliminasi obat (*Clearance/Cl*), konsentrasi maksimum obat dalam plasma, waktu paruh eliminasi, dan nilai *Area Under Curve* (AUC). Hasil pengujian mutu eritromisin menunjukkan bahwa 98 sampel obat hewan eritromisin (100%) memenuhi persyaratan mutu dengan kisaran hasil 95-105%, sedangkan hasil pengujian farmakokinetik dari 10 sampel memberikan gambaran profil farmakokinetik yang berbeda-beda. Waktu eliminasi obat (*Cl*) yaitu 0,00378-0,0155 mL/menit/kg BB, konsentrasi maksimum obat dalam plasma yaitu 4,1-9,03 µg/mL, waktu paruh eliminasi yaitu 824,36-2204,76 menit, dan nilai *Area Under Curve* (AUC) yaitu 843,28-5269,78 µg/mL.menit.

Kata kunci: farmakokinetik, eritromisin, ayam broiler, bioassay

ABSTRACT

The study of 98 samples of erythromycin products has been carried out and 10 samples were selected to determine pharmacokinetic profile. The quality testing of erythromycin product samples were done by bioassay method using Medium 8 containing Staphylococcus epidermidis ATCC 12228. Pharmacokinetic profile test used broiler chickens that were administered erythromycin single dose per oral of 50 mg/kg body weight. Blood were collected through vena brachialis with the duration of 30 minute, 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 24 hours after administrating of erythromycin, then plasma were separated. The concentration of erythromycin in plasma was done with bioassay and analysed by Noncompartmental Analisis of Pharmacokinetic (NCOMP) Data Version 3.1 to obtain pharmacokinetic parameter value such as elimination time (Clearance/Cl), maximum concentration in plasma, elimination half-time, and Area Under Curve (AUC) value. Result of Potency testing showed that all erythromycin product samples (100%) were met the quality requirement which is 95-105%, while pharmacokinetic testing showed that ten erythromycin samples provided a different pharmacokinetic profile. Clearance value (Cl) ranged from 0.00378 to 0.0155 (ml/min/kg), maximum concentration in blood plasma ranged from 4.1 to 9.03 (µg/mL), half-life elimination ranged from 824./36 to 2204.76 minutes, and Area Under Curve value (AUC) ranged from 843.28 to 5269.78 µg/mL.menit.

Keywords: pharmacokinetic, erythromycin, broiler chicken, bioassay

PENDAHULUAN

Menurut Indeks Obat Hewan Indonesia Edisi X tahun 2016 ada 32 produk yang mengandung eritromisin baik dalam bentuk tunggal ataupun kombinasi yang telah mendapat nomor registrasi ⁽¹⁾. Obat hewan eritromisin dalam peredarannya harus memenuhi persyaratan sesuai dokumen izin edarnya (registrasi) untuk melindungi konsumen terhadap resiko akibat tidak aman, mutu rendah atau tidak efektif ⁽⁴⁾. Pengujian mutu obat hewan yang beredar pada umunya dilakukan secara invitro (fisikokimia). Studi secara *in vivo* juga perlu dilakukan untuk melihat ketersediaan biologis dan fisiologisnya sehingga diketahui keamanan dan efikasi obat hewan tersebut.

Eritromisin merupakan antibiotika *broad spectrum* yang termasuk dalam golongan makrolida ⁽⁶⁾. Eritromisin dihasilkan dari strain *actinomyces*, yaitu *Saccaropolyspora erythraea*. Eritromisin secara *in vitro* efektif terhadap *Mycoplasma*, *Cocci* Gram positif, *Neisseria*, beberapa strain *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Pasteurella mutocida*, *Brucella*, dan *Treponemes*. *Proteus*, *Pseudomonas* dan *E.coli* relatif resistan terhadap obat ini. Antibiotik ini banyak digunakan untuk pengobatan pneumonia, mastitis, serta infeksi mikoplasma kronis pada saluran pernafasan. Di Eropa dosis yang digunakan untuk ayam pedaging dan petelur (sebagai eritromisin base) adalah 20 mg/kg/hari ⁽⁹⁾.

Cara kerja dari eritromisin adalah mengganggu sintesa protein dengan cara mengikat molekul rRNA 23S di subunit 50S ribosom bakteri, menghalangi keluarnya rantai peptida yang terbentuk, sehingga menghambat translokasi peptida. Cara kerja eritromisin sering kali bersifat bakteriostatik, akan tetapi pada dosis tinggi eritromisin menunjukkan cara kerja bakterisidal ⁽⁵⁾.

Pada penelitian farmakokinetik yang dilakukan oleh Kowalski dan Pomorska-Mol (2009), ayam diberi eritromisin dosis 25 mg/kg bb dengan 2 namadagang yang berbeda menunjukkan data sebagai berikut ⁽⁵⁾.

Tabel 1. Parameter Farmakokinetik Obat A dan B

Parameter Farmakokinetik	Obat A	Obat B	ANOVA
$t_{1/2el}$ (jam)	2.01 ± 1.20	1.90 ± 0.63	ns
C_{maks} ($\mu\text{g/mL}$)	2.76 ± 0.29	3.06 ± 0.41	ns
T_{maks}	2.50 ± 0.50	2.50 ± 0.50	ns
AUC ($\mu\text{g.jam/mL}$)	7.68 ± 1.54	8.66 ± 1.55	ns
MRT	3.26 ± 0.32	3.56 ± 0.36	ns

Keterangan: $t_{1/2el}$ (waktu paruh eliminasi), C_{maks} (konsentrasi maksimum dalam plasma), T_{maks} (waktu konsentrasi maksimum), AUC (Area Under Curve), MRT (Mean Residence Time) dan ns (non signifikan).

Terdapat tiga jenis parameter farmakokinetika, yaitu parameter primer, sekunder, dan turunannya. Termasuk parameter primer adalah konstanta kecepatan absorpsi (K_a), fraksi obat yang terabsorpsi (f_a), volume distribusi (V_d) dan klirens (Cl). Parameter

farmakokinetik sekunder adalah parameter yang nilainya tergantung pada parameter primer yaitu konstanta kecepatan eliminasi (K_{el}), waktu paruh pengurangan obat ($t_{1/2}$) dan fraksi obat yang terekskresi (f_e). Parameter farmakokinetik turunan nilainya tidak semata-mata tergantung pada nilai parameter farmakokinetik primer tetapi juga bergantung pada dosis atau kecepatan pemberian obat ⁽⁷⁾.

Pengkajian mutu sediaan obat hewan eritromisin dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan data bahwa antibiotik yang beredar tersebut memiliki mutu potensi yang sesuai dengan persyaratan izin peredarannya. Data tersebut bermanfaat untuk menjamin bahwa obat tersebut memiliki kualitas yang baik dan dapat digunakan oleh konsumen/peternak.

Pengkajian profil farmakokinetik dalam plasma darah dilakukan untuk mendapatkan data dasar mengenai absorpsi, distribusi, serta waktu paruh obat hewan eritromisin. Data ini dapat dijadikan dasar perlunya dilakukan evaluasi lebih lanjut mengenai bioavailabilitas dan bioekivalensi obat hewan eritromisin. Pemantauan konsentrasi obat dalam darah atau plasma meyakinkan bahwa dosis yang telah diperhitungkan telah melepaskan obat dalam plasma dalam kadar yang diperlukan untuk efek terapeutik ⁽⁸⁾.

MATERI DAN METODE

Materi dan Alat

Materi yang digunakan untuk pengujian yaitu standar eritromisin (Sigma-Aldrich, Jerman), Medium 8 (6,0 g pepton, 1,5 g *beef extract*, 3 g *yeast extract*, 1 g D(+) glukosa, 15 g agar dalam 1 L aquadest, pH 8,0), *Buffer* No. 4 (13,3 g monosodium fosfat, 6,2 g potassium hidroksida dalam 1 L aquadest, pH 8,0) serta biakan kuman uji *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228. Ayam broiler 100 ekor umur 4 minggu dengan berat badan 1-1,2 kg digunakan untuk pengujian farmakokinetik. Pakan ayam bebas antibiotik.

Peralatan yang digunakan adalah timbangan analitik (Shimadzu, Jepang), timbangan elektrik (Shimadzu, Jepang), pH meter (Metrohm, Jerman), erlenmeyer, labu takar 100 mL, botol duran 1000 mL, sendok timbang, *magnetic stirrer*, tabung reaksi, pipet ukur, *Beaker glass*, mikropipet, *vortex*, sentrifus, spuit 3 mL, panangas air, kompor listrik, *waterbath*, inkubator (Hirasawa, Jepang), *autoclave* (Tomy Seiko, Jepang), cawan petri, *silinder cup*, *silinder dropper*, kaliper.

Metode

1. Pengambilan Sampel

Sebanyak 98 sampel produk eritromisin sediaan serbuk diambil dari *poultry shop*/depo obat hewan/peternakan dari 12 provinsi di Indonesia yaitu di Jawa Barat, Jawa Timur, Jawa Tengah, Banten, Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY), Lampung, Kalimantan Selatan, Sumatera Barat, Sumatera Selatan, Sulawesi Selatan, Nusa Tenggara Barat, dan

Bali. Tiap provinsi dipilih dua kota/kabupaten, dan tiap kota/kabupaten dipilih dua depo obat hewan/ *poultry shop*/peternakan. Sampel eritromisin dibeli dengan berbagai merek dan telah teregistrasi (masing-masing diambil 2 sampel dengan nomor *batch* yang sama).

2. Uji Potensi

Semua sampel diuji potensinya dengan menggunakan metode *bioassay*. Standar eritromisin ditimbang dan dilarutkan dengan metanol sehingga didapatkan konsentrasi 1000 µg/ml. Sampel ditimbang dan dilarutkan dengan *Buffer* No. 4, kemudian standar dan sampel diencerkan hingga konsentrasi 20 µg/mL dan 5 µg/mL. Larutan standar dan sampel tersebut kemudian diteteskan pada silinder cup yang diletakkan di atas cawan petri yang berisi media agar biakan, yaitu Medium 8 yang mengandung 0,2% *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228. Media agar biakan tersebut kemudian diinkubasi pada suhu 35-37°C selama 18-24 jam. Zona hambat antibiotika yang terbentuk diukur dan kemudian dihitung potensinya ⁽²⁾.

3. Profil Farmakokinetika

Sebanyak 10 sampel produk eritromisin yang memenuhi persyaratan mutu dipilih, kemudian masing-masing sampel diberikan secara peroral pada ayam (n=10) dengan dosis 50 mg/kg berat badan. Kemudian setiap ayam diambil darahnya pada jam ke-0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, dan 24 pada *vena brachialis* dengan antikoagulan heparin. Sampel darah disentrifus dan plasma darahnya dipisahkan kemudian disimpan pada suhu -20°C. Konsentrasi eritromisin dalam plasma diuji dengan menggunakan metode *bioassay* ⁽²⁾. Parameter farmakokinetik dianalisis dengan menggunakan program *NCOMP – A Windows-based Program for Noncompartmental Analysis of Pharmacokinetic Data* Version 3.1 yang dikembangkan oleh Paul B. Laub.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 98 sampel eritromisin sediaan serbuk yang diambil dari depo obat/peternakan dari 12 provinsi di Indonesia telah diuji potensinya. Hasil uji potensi seluruh sampel obat tersebut memenuhi persyaratan mutu, yaitu nilai potensi berada pada kisaran 95-105% ⁽²⁾. Adapun yang dapat mempengaruhi mutu obat hewan yang didistribusikan sampai pada konsumen antara lain kualitas obat hewan itu sendiri pada saat diproduksi, tata cara distribusi serta penyimpanan obat hewan baik di gudang, depo obat atau peternakan/konsumen. Faktor yang mempengaruhi kondisi penyimpanan diantaranya yaitu suhu, kelembaban, kebersihan, pencahayaan, ventilasi atau kualitas udara serta adanya segregasi atau pemisah. Faktor paling dominan mempengaruhi kualitas obat saat penyimpanan adalah suhu. Suhu penyimpanan yang tidak sesuai dapat menyebabkan

kerusakan produk. Oleh karena itu produk harus disimpan pada suhu penyimpanan yang sesuai⁽⁴⁾.

Sebanyak sepuluh sampel dipilih dari 98 sampel eritromisin dengan nama merk dagang yang berbeda yaitu PFE-0902017, PFE-0422017, PFE-0352017, PFE-0182017, PFE-0392017, PFE-0172017, PFE-0192017, PFE-0202017, PFE-0292017, dan PFE-0442017 untuk dilakukan uji profil farmakokinetik.

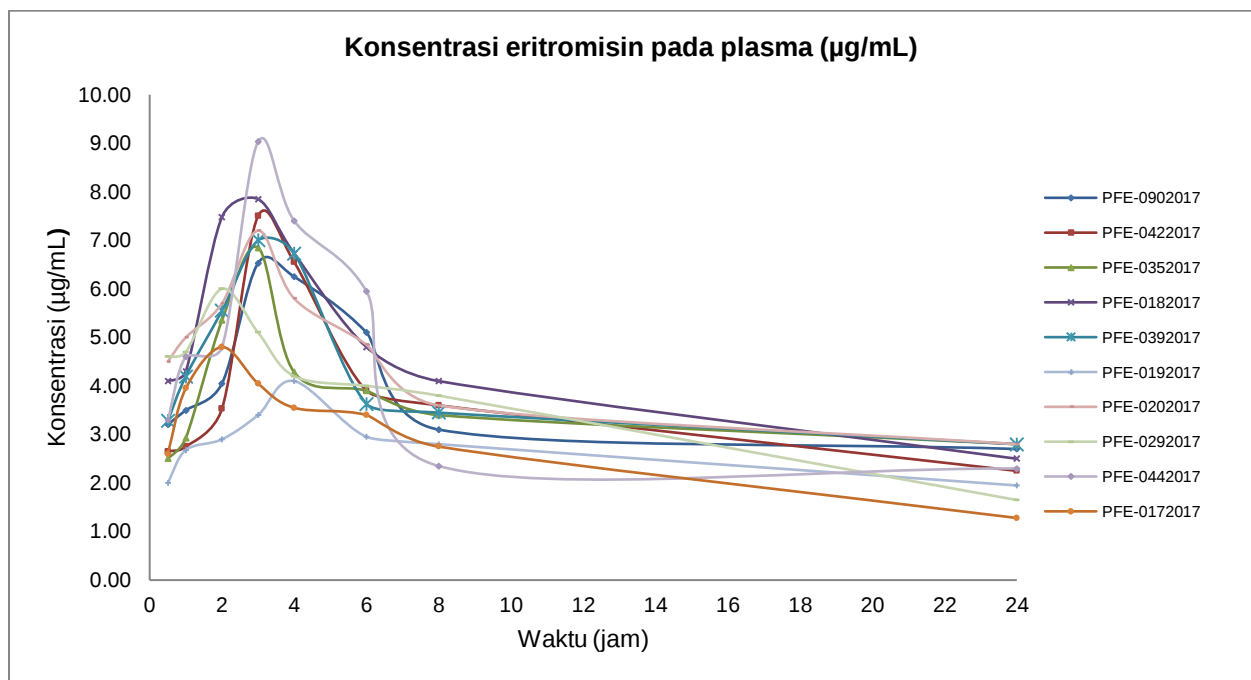
Tabel 2. Hasil Uji Potensi dari Sepuluh Sampel Obat Hewan Eritromisin

No	Kode Sampel	Provinsi	Kabupaten/Kota	Hasil Uji Potensi
1	PFE-0172017	Sumatera Selatan	Kotamadya Palembang	100,60%
2	PFE-0182017	Sumatera Selatan	Kotamadya Palembang	99,80%
3	PFE-0192017	Sumatera Selatan	Kotamadya Palembang	99,80%
4	PFE-0202017	Sumatera Selatan	Kotamadya Palembang	101,85%
5	PFE-0292017	Banten	Kota Tangerang	99,36%
6	PFE-0302017	Banten	Kota Tangerang	99,88%
7	PFE-0352017	Yogyakarta	Sleman	99,83%
8	PFE-0392017	Yogyakarta	Kulon Progo	99,85%
9	PFE-0422017	Sulawesi Selatan	Kabupaten Pare-pare	99,48%
10	PFE-0442017	Sulawesi Selatan	Kabupaten Sidrap	99,84%

Masing-masing 10 sampel produk eritromisin diberikan secara peroral pada ayam (n=10) dengan dosis 50 mg/kg berat badan. Sampel darah setiap ayam diambil pada jam ke-0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, dan 24 dan plasma darahnya dipisahkan untuk dilakukan pengujian farmakokinetik. Konsentrasi eritromisin dalam plasma pada tiap-tiap waktu dapat dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 1.

Tabel 3. Rata-rata konsentrasi eritromisin dalam plasma ($\mu\text{g/mL}$) setelah pemberian secara peroral dengan dosis 50 mg/kg BB

Sampel uji	Konsentrasi eritromisin ($\mu\text{g/mL}$) pada jam ke-							
	0,5	1	2	3	4	6	8	24
PFE-0902017	3,20	3,50	4,05	6,53	6,25	5,10	3,10	2,70
PFE-0422017	2,65	2,75	3,53	7,50	6,55	3,90	3,60	2,25
PFE-0352017	2,50	2,93	5,35	6,85	4,28	3,90	3,40	2,80
PFE-0182017	4,10	4,30	7,48	7,85	6,73	4,80	4,10	2,50
PFE-0392017	3,28	4,20	5,55	7,00	6,73	3,63	3,45	2,80
PFE-0172017	2,60	3,95	4,80	4,05	3,55	3,40	2,75	1,28
PFE-0192017	2,00	2,68	2,90	3,40	4,10	2,95	2,80	1,95
PFE-0202017	4,50	5,00	5,70	7,20	5,80	4,85	3,60	2,80
PFE-0292017	4,60	4,70	6,00	5,10	4,20	4,00	3,80	1,65
PFE-0442017	3,30	4,60	4,80	9,03	7,40	5,95	2,35	2,30



Gambar 1. Konsentrasi eritromisin dalam plasma (µg/mL) setelah pemberian secara peroral dengan dosis 50 mg/kg BB

Pemberian secara peroral eritromisin dengan dosis 50 mg/kg BB menunjukkan konsentrasi maksimal (C_{maks}) dalam plasma dicapai sebagian besar pada jam ke-3 setelah pemberian, namun ada juga sediaan lain yang mencapai konsentrasi maksimum pada jam ke-2 dan jam ke-4. Konsentrasi maksimum (C_{maks}) dalam plasma antara 4,1-9,03 µg/mL (Tabel 4).

Area Under Curve (AUC) adalah suatu ukuran dari jumlah bioavailabilitas suatu obat yang menggambarkan jumlah obat yang berhasil diabsorpsi di dalam tubuh, mencerminkan jumlah total obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik. Pada pengkajian ini nilai AUC untuk 10 produk eritromisin yaitu 843,28-5269,78 µg/mL.menit.

Volume distribusi (V_d) adalah volume dalam tubuh dimana obat terlarut. Besarnya V_d ditentukan oleh ukuran dan komposisi tubuh, fungsi kardiovaskular, kemampuan molekul obat memasuki berbagai kompartemen tubuh, dan derajat ikatan obat dengan protein plasma dan dengan berbagai jaringan tubuh. Nilai volume distribusi pada pengkajian ini berkisar antara 8,69-35,09 L/kg.

Eliminasi obat meliputi fase metabolisme dan ekskresi yang dapat digambarkan oleh parameter klirens (Cl), tetapan kecepatan eliminasi (K), dan waktu paruh eliminasi ($T_{1/2}$). Klirens adalah volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu oleh seluruh tubuh (mL/menit). Nilai klirens eritromisin pada pengkajian ini berkisar antara 0,00378 sampai 0,0155 mL/menit/kg BB. Waktu paruh adalah waktu yang diperlukan kadar obat dalam plasma atau serum pada fase eliminasi untuk turun menjadi separuhnya. Waktu

paruh eliminasi sangat penting untuk menentukan waktu yang diperlukan untuk menghilangkan obat dari tubuh dan untuk memperkirakan internal dosis. Waktu paruh eliminasi untuk 10 sediaan eritromisin pada pengkajian ini bervariasi antara 824,36-2204,76 menit (13,74-36,75 jam). Tetapan kecepatan eliminasi (K) merupakan tetapan yang menggambarkan hilangnya obat dari sirkulasi sistemik. Nilai kecepatan eliminasi pada pengkajian ini adalah 0,000314-0,000884 menit.

Tabel 3. Profil farmakokinetik eritromisin dalam plasma ayam setelah pemberian dosis tunggal 50 mg/kg BB secara peroral

Parameter Farmakokinetik	Sampel Uji									
	PFE-0902017	PFE-0422017	PFE-0352017	PFE-0182017	PFE-0392017	PFE-0172017	PFE-0192017	PFE-0202017	PFE-0292017	PFE-0442017
Cl (mL/menit/kg BB)	0.00689	0.00637	0.00378	0.00575	0.00474	0.01010	0.00567	0.00513	0.00739	0.0155
Vss (L/kg)	15.59	9.58	12.44	8.69	9.88	13.7	14.98	11.52	8.76	35.09
Terminal K	0.000575	0.000704	0.000314	0.000704	0.000491	0.000884	0.000381	0.000520	0.000841	0.000792
Terminal t _{1/2} (menit)	1204.99	985.19	2204.76	983.95	1412	783.74	1820.06	1332.51	824.36	875.25
T _{maks} (menit)	180	180	180	180	180	120	240	180	120	180
C _{maks} (µg/mL)	6.53	7.5	6.85	7.85	7	4.8	4.1	7.2	6	9.03
AUC (µg/mL.menit)	2448.04	4795.45	4477.52	5269.78	5182.82	3100.77	3697.19	4235.22	4805.38	843.28
MRT (menit)	2263.26	1503.22	3292.67	1510.15	2084.13	1241.28	2640.92	2167.64	1185.17	2424.14
T _{maks} (menit)	1440	1440	1440	1440	1440	1440	1440	1440	1440	1440

Pada pengkajian ini dari 10 obat hewan eritromisin memberikan profil farmakokinetik yang berbeda. Beberapa faktor yang dapat menyebabkan profil farmakokinetik obat berbeda yaitu:

- Jenis zat aktif (asam, basa, garam dan lain-lain)
- Jumlah zat aktif
- Bentuk sediaan atau ukuran partikel, yaitu luas permukaan zat berkhasiat terlarut yang kontak dengan dinding saluran pencernaan,
- Formulasi obat atau adanya zat tambahan dalam sediaan.
- Kelarutan atau derajat ionisasi obat,
- pH cairan tubuh,
- Waktu pengosongan makanan.
- Individu hewan

Hal ini menunjukkan bahwa perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut mengenai bioavailabilitas dan bioekivalensi obat hewan eritromisin yang beredar.

KESIMPULAN

- Pengujian potensi terhadap sebanyak 98 sampel obat hewan eritromisin menunjukkan bahwa semua sampel tersebut memenuhi persyaratan mutu.
- Hasil pengujian farmakokinetik menunjukkan 10 sampel memberikan gambaran profil farmakokinetik yang berbeda-beda. Waktu eliminasi obat (C_l) yaitu 0,00378-0,0155

mL/menit/kg BB, konsentrasi maksimum obat dalam plasma yaitu 4,1-9,03 µg/mL, waktu paruh eliminasi yaitu 824,36-2204,76 menit, dan nilai *Area Under Curve* (AUC) yaitu 843,28-5269,78 µg/mL.menit.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Anonim.** 2012. Indeks Obat Hewan Indonesia Edisi VIII. Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. Kementerian Pertanian. Jakarta.
2. **Anonim.** 2009. Farmakope Obat Hewan Indonesia. Jilid II (Farmasetik dan Premiks) Edisi IV. Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. Kementerian Pertanian. Jakarta.
3. **Gaudah A., Abo El-Sooud K., dan Abd El-Aty A.M.** 2004. Pharmacokinetics and tissue residue profiles of erythromycin in broiler chickens after different routes of administration. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 111: 162-165.
4. **Karlida I dan Musfiroh I.** 2017. Review : Suhu penyimpanan Bahan Baku dan Produk Farmasi di Gudang Industri Farmasi. *Farmaka.* Vol 15 No. 4 : 58–67.
5. **Kowalski, JC dan Pomorska, MM.** 2009. Evaluation of Bioequivalence of two erythromycin thiocyanate formulations after oral administration to broiler chickens. *Bull Vet Inst Pulawy.* 53: 247-250.
6. **Plumb, D.C.** 2005. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 5^{ed} Ed. Blackwell Publissing. Iowa State.
7. **Rowland M. & Tozer TN.** 1989. Clinical Pharmacokinetics: Concept and Application 2th Ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 3, 152-154, 163-164
8. **Shargel, Yu Andrew BC.** 2005. Biofarmasetika dan Farmakokinetik. Edisi kedua. Airlangga University Press.
9. **Suarez AF., dan Ellis MB.,** 2006. Erythromycin. Myrtle Beach, South of California, US.