

PROFIL FARMAKOKINETIK BEBERAPA SEDIAAN AMOXICILLIN PADA AYAM BROILER

Werdiningsih S., Patriana U., Ariyani N., Ambarwati., Palupi M.F.

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian farmakokinetik dari 10 produk amoxicillin pada ayam broiler sehat (n = 10 per grup) setelah pemberian oral dengan dosis 20 mg/kg berat badan. Konsentrasi amoxicillin dalam plasma dihitung secara mikrobiologis assay dan data dianalisis dengan sistem non-kompartemen. Waktu paruh eliminasi amoxicillin setelah perlakuan tunggal oral pada setiap grup adalah PA-008 162,87 menit; PA-011 201,56 menit; PA-017 199,11 menit; PA-023 145,36 menit; PA-024 140,41 menit; PA-031 113,94 menit; PA-038 125,01 menit; PA-032 132,33 menit; PA-032 155,00 menit dan PA-048 145,64 menit. Nilai Mean Residence Time adalah berkisar antara 203,71-326,73 menit. Amoxicillin secara cepat diabsorpsi dengan waktu maksimum adalah 90 menit (PA-008, PA-011, PA-024, PA-031, PA-038, PA-044, PA-032, dan PA-048) dan 135 menit (PA-017 dan PA-023), dengan konsentrasi maksimum berkisar antara 3,77-5,04 µg/ml. Hasil ini menunjukkan bahwa dari 10 produk amoxicillin memberikan profil farmakokinetik yang berbeda-beda.

PENDAHULUAN

Amoxicillin adalah antibiotik semi-sintetik amino-penicillin β -lactam yang efektif untuk melawan bakteri gram positif dan gram negatif. Amoxicillin umum digunakan sebagai obat hewan karena merupakan antimikrobia dengan spektrum luas (Dukes., 1994). Spektrum antibakterial dari amoxicillin penting untuk bakteri gram positif (seperti spesies *Clostridium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* dan *Corynebacterium*) dan bakteri gram negatif (seperti *Bordetella bronchiseptica*, *Eschericia coli*, *Proteus mirabilis*, spesies *Pasteurella*, *Salmonella* dan *Haemophilus*) yang mempengaruhi produksi unggas (Anadon *et al.*,1996). Nilai *Minimum Inhibition Concentration* (MIC) dari amoxicillin sekitar 0,25 $\mu\text{g/ml}$ untuk sebagian besar mikroorganisme yang sensitif (Brander *et al.*, 1991). Karena hal tersebut konsentrasi dalam plasma di atas 0,25 $\mu\text{g/ml}$ mungkin dapat dipertimbangkan sebagai pengobatan yang efektif. Amoxicillin dapat berguna sebagai antibiotik yang dapat memberi daya terapeutik untuk menyembuhkan infeksi bakteri pada unggas. Pada unggas, pengobatan secara oral melalui air minum, adalah rute yang paling sesuai meskipun beberapa kerumitan seperti kelarutan, palatabilitas, dan inaktivasi zat aktif obat serta perbedaan pola makan dan minum mungkin terjadi diantara spesies yang berbeda (Carceles *et al.*, 1995). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui profil farmakokinetik dari amoxicillin yang diberikan secara oral pada ayam broiler dan sebagai pra-study inequivalen/ketidaksetaraan kinetik.

MATERI DAN METODE

Obat

Amoxicillin berasal dari 10 produk yang berbeda. Amoxicillin dilarutkan dengan distilled water dengan konsentrasi akhir 20 mg/kg berat badan untuk pemberian secara oral.

Ayam

Seratus ayam broiler umur 30-35 hari dan berat 1,5-2 kg diperoleh dari peternakan di Jawa Barat. Ayam dipelihara pada kandang kawat. Temperatur kandang pada suhu kamar. Ayam dipelihara selama 10 hari sebelum percobaan dimulai. Pakan dan minum diberikan secara ad libitum.

Model Percobaan

Ayam dibagi dalam sepuluh grup masing-masing 10 ekor. Semua grup diberi dosis tunggal amoxicillin (20 mg/kg berat badan). Pada setiap grup pemberian secara oral menggunakan *syringe* plastik. Pakan tidak diberikan selama 12 jam sebelum perlakuan secara oral. Sampel darah dikoleksi dari semua ayam melalui vena sayap dan dimasukkan dalam tabung yang telah diberi EDTA. Pengambilan dimulai pada menit ke 15, 45, 90, 135, 180, 240, dan 480 menit setelah perlakuan. Sampel plasma disentrifus 3000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan plasma dan disimpan pada suhu 80 °C sampai dilakukan pengukuran konsentrasi amoxicillin.

Metode Analisis

0,5 ml plasma ditambah dengan 0,5 ml asam perklorat kemudian divortek mikser dan disentrifus 1000 rpm selama 3 menit. Konsentrasi Amoxicillin dari supernatan diuji secara mikrobiologi.

Analisis Farmakokinetik

Parameter farmakokinetik dihitung dari kurva waktu konsentrasi amoxicillin dalam plasma dengan bantuan program komputer Non kompartemen.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sasaran utama dari penelitian ini adalah untuk mengetahui profil farmakokinetik dari amoxicillin pada ayam. Farmakokinetik dari amoxicillin pada pemberian secara oral dikaji karena seperti diketahui bahwa rute pengobatan ini sering dipakai untuk pengobatan pada unggas.

Hasil uji potensi 10 sediaan amoxicillin yaitu antara 99,14-100,17 % (Tabel 1) menunjukkan bahwa produk tersebut memenuhi persyaratan mutu yang ditentukan yaitu 95-105 %. Konsentrasi amoxicillin dalam plasma darah ayam terlihat pada tabel 2.

Tabel 3 menunjukkan bahwa waktu paruh eliminasi untuk masing-masing grup adalah bervariasi antara 113,94-201,96 menit, lebih besar daripada yang dilaporkan oleh Abo El-Sooud et al., 2004 yaitu sebesar 67,8 menit. Nilai *Mean Residence Time* (MRT) adalah antara 203,71-326,73 menit lebih rendah dibanding hasil penelitian Anadon (12,26 jam).

Amoxicillin diabsorpsi secara cepat setelah pemberian oral dengan waktu maksimum (t_{maks}) 90 menit (PA-008, PA-011, PA-024, PA-031, PA-038, PA-044, PA-032, dan PA-048) dan 135 menit (PA-017 dan PA-023), lebih lambat daripada yang dilaporkan oleh Anadon et al., 1996 (1,00 jam). Nilai *clearance* (CL) adalah berkisar antara 0,0196-0,0352 (ml/menit)/kg lebih rendah daripada yang dilaporkan oleh Anadon et al., 1996 (0,067 ml/menit/kg). Konsentrasi maksimum amoxicillin dalam plasma darah pada waktu maksimum adalah berkisar antara 3,77-5,04 $\mu\text{g/ml}$ dengan konsentrasi terbesar pada grup PA-044 (5,04 $\mu\text{g/ml}$) dan konsentrasi terkecil PA-008 (3,77 $\mu\text{g/ml}$). Nilai ini lebih besar daripada yang dilaporkan oleh Abo El-Sooud et al., 2004 yaitu sebesar 3,50 $\mu\text{g/ml}$. Volume distribusi dihitung dengan metode *steady state* (V_{ss}) adalah lebih besar dari 1 L/kg, yang berarti bahwa amoxicillin lebih luas distribusinya dalam jaringan ekstrasvaskuler unggas.

Nilai *Minimum Inhibition Concentration* (MIC) untuk amoxicillin adalah 0,25 ppm untuk sebagian besar mikroorganisme yang diisolasi dari unggas dan hewan lain (Brander et al., 1991). Amoxicillin biasanya masih aktif pada konsentrasi rendah (0,02-3,12 ppm) untuk melawan spesies *Staphylococcus* dan *Streptococcus* yang sudah resisten terhadap golongan aminoglikosida. Amoxicillin sering dipilih sebagai obat untuk infeksi *Eschericia coli* dimana telah terjadi resistensi bakteri yang multipel (Anadon et al., 2004). Pada penelitian ini ditemukan bahwa aktivitas antibakterial, spektrum amoxicillin dan kinetik data, dengan level plasma yang masih stabil diatas 0,25 ppm selama 8 jam setelah pemberian secara oral dengan dosis 20 mg/kg berat badan secara teoritis berdasarkan MIC cukup melawan infeksi sistemik pada unggas

Waktu akhir dari penelitian ini yaitu pada menit ke-480 dengan konsentrasi yang masih tertinggal antara 0,42-1,12 $\mu\text{g/ml}$. Nilai *Area Under Curve* (AUC) sampai waktu akhir

adalah antara 776,53-1206,44 ($\mu\text{g}\cdot\text{menit}/\text{ml}$), sedangkan nilai AUC sampai waktu yang tidak terbatas yaitu antara 851,79-1527 ($\mu\text{g}\cdot\text{menit}/\text{ml}$), lebih tinggi daripada yang dilaporkan oleh Abo El-Sooud et al (505,8 $\mu\text{g}\cdot\text{menit}/\text{ml}$). Hasil ini menunjukkan bahwa dari 10 produk amoxicillin memberikan profil farmakokinetik yang berbeda-beda antar grup, hal ini disebabkan karena setiap individu memberikan respon farmakologi yang berlainan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abo El-Sooud, K., Al-Tarazi, Y.H., Al-Bataineh, M.M., 2004, Comparative Pharmacokinetics and Bioavailability of Amoxicillin in Chickens after Intravenous, Intramuscular and Oral Administrations, *Veterinary Research Communications*, 28, 599-607.
- Anadon, A., Martinez-Larranaga, M.R., Diaz, Mj., Bringas, P., Fernandez, M.C., Martinez, M.A and Fernandez-Cruz, M.L., 1996. Pharmacokinetics of amoxicillin in broiler chickens. *Avian Pathology*, 25, 449-458
- Brander, G., Pugh, D., Bywater, R, and Jenkins, W., 1991. *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*, 5th edn., (Baillere, Tindall, London) 484-488.
- Dukes, H.H, DVM., 1994, *Handbook of Veterinary Drugs And Chemicals*, 2nd edn, Pharmatox Publishing Company Taylorville, Ulinois, USA., 581-583
- Carceles, C., Soledad, V and Escuredo, E., 1995. Pharmacokinetics of Amoxycillin clauvanic acid combination after intravenous and intramuscular administration to turkeys and chickens. *Avian Pathology*, 24, 643-652

Tabel 1. Hasil uji potensi amoxicillin

No	No Uji	Kadar
1	PA-008	99,75 %
2	PA-011	99,89 %
3	PA-017	99,75 %
4	PA-023	99,14 %
5	PA-024	99,61 %
6	PA-031	99,83 %
7	PA-038	99,37 %
8	PA-044	99,86 %
9	PA-032	99,86 %
10	PA-048	100,17 %

Tabel 2. Konsentrasi Amoxicillin ($\mu\text{g/ml}$) dalam plasma darah ayam ($n=10$)

NO	Obat	WAKTU (MENIT)									
		15	45	90	135	180	240	360	480		
1	PA-008	28,55 \pm 1,85	28,65 \pm 1,56	33,77 \pm 1,04	33,43 \pm 0,61	26,89 \pm 0,71	26,06 \pm 0,85	12,84 \pm 0,59	9,98 \pm 0,61		
2	PA-011	29,05 \pm 1,63	27,7 \pm 1,03	28,97 \pm 1,20	32,53 \pm 1,14	31,93 \pm 1,05	28,45 \pm 0,86	14,31 \pm 0,73	14,39 \pm 0,82		
3	PA-017	29,70 \pm 0,88	25,7 \pm 0,81	26,28 \pm 0,86	34,26 \pm 1,11	34,22 \pm 1,39	30,94 \pm 0,96	18,52 \pm 0,76	14,22 \pm 0,93		
4	PA-023	24,82 \pm 1,46	30,75 \pm 1,26	29,75 \pm 0,79	35,94 \pm 1,31	30,77 \pm 1,15	23,51 \pm 0,73	14,08 \pm 0,72	5,29 \pm 0,44		
5	PA-024	36,12 \pm 2,37	33,08 \pm 1,73	33,44 \pm 1,26	27,05 \pm 0,87	24,69 \pm 0,95	14,58 \pm 0,92	11,57 \pm 0,71	7,22 \pm 0,73		
6	PA-031	35,08 \pm 1,96	41,25 \pm 2,48	36,33 \pm 1,89	28,73 \pm 0,93	20,59 \pm 1,25	14 \pm 0,76	8,54 \pm 0,64	3,94 \pm 0,30		
7	PA-038	18,93 \pm 1,27	24,86 \pm 1,00	24,82 \pm 1,14	23,86 \pm 1,38	18,41 \pm 1,57	10,62 \pm 1,06	9,93 \pm 0,74	8,68 \pm 1,21		
8	PA-044	45,27 \pm 2,96	46,23 \pm 2,12	39,8 \pm 1,85	42,25 \pm 1,99	30,35 \pm 1,28	19,08 \pm 1,06	9,6 \pm 0,82	3,83 \pm 0,50		
9	PA-032	38,00 \pm 2,65	30,72 \pm 2,00	24,34 \pm 1,07	21,02 \pm 1,33	19,64 \pm 1,78	15,33 \pm 1,21	10,91 \pm 0,93	5,14 \pm 0,53		
10	PA-048	42,63 \pm 2,31	45,79 \pm 2,21	35,53 \pm 1,24	28,24 \pm 0,90	23,85 \pm 1,09	13,91 \pm 1,44	12,31 \pm 0,96	6,3 \pm 0,49		

Tabel 3. Data farmakokinetik 10 produk amoxicillin pada ayam broiler (n=10) pada pemberian secara oral dengan dosis 20 mg.kg berat badan

Parameter Farmakokinetik	PA-008	PA-011	PA-017	PA-023	PA-024	PA-031	PA-038	PA-044	PA-032	PA-048
CL	2.37E-02	2.11E-02	1.96E-02	2.54E-02	2.83E-02	3.07E-02	3.52E-02	2.67E-02	2.75E-02	2.78E-02
MRT	270.55	322.74	326.73	252.43	238.16	203.71	222.71	233.89	256.35	241.85
V _{ss}	6.40	6.80	6.42	6.20	6.75	6.26	7.84	6.25	7.04	6.73
Terminal K	4.26E-03	3.44E-03	3.48E-03	4.77E-03	4.94E-03	6.08E-03	5.54E-03	5.24E-03	4.47E-03	4.76E-03
Terminal T _{1/2}	162.87	201.56	199.11	145.36	140.41	113.94	125.01	132.33	155.00	145.64
CP estimated at longest time	0.79	1.05	1.12	0.70	0.60	0.41	0.42	0.59	0.67	0.61
T _{max}	90.00	90.00	135.00	135.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
C _{max}	3.77	4.14	4.22	4.10	4.58	4.70	3.67	5.04	4.75	4.62
AUC to T _{last}	1082.58	1116.56	1206.44	1076.28	936.70	908.23	776.53	1009.30	943.25	950.36
T _{last}	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00
AUC Extrapol to time infinity	1268.38	1422.82	1527.51	1222.29	1058.93	976.34	851.79	1122.01	1092.11	1078.75
% extrapolated	14.65	21.52	21.002	11.95	11.54	6.98	8.84	10.05	13.63	11.90
AUC										
AUMC	3.43E+05	4.59E+05	4.99E+05	3.09E+05	2.52E+05	1.99E+05	1.90E+05	2.62E+05	2.80E+05	2.61E+05
% extrapolate d	38.71	51.41	49.36	32.64	33.08	22.07	26.20	28.81	37.41	33.96
ALMC										