

FARMAKOKINETIK Siprofloksasin pada Ayam Layer

Maria Fatima Palupi, Rosana Anita Sari, Siti Khomariyah, Ambarwati, Novida Ariyani, Nurhidayah, Nafisah Idrishanti, Luckyana Carry, Indriyana, Eli Nugraha, Dyah Widyarimbi, dan Emi Rusmiati

Unit Uji Farmasetik dan Premiks

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

Email: lupi_ima@yahoo.co.id

ABSTRAK

Siprofloksasin merupakan golongan kuinolon yang oleh Badan Kesehatan Dunia dikategorikan sebagai *Highest Priority Critically Important Antimicrobials for Human Medicine*. Meskipun demikian, siprofloksasin juga digunakan di hewan produksi di Indonesia. Data farmakokinetik siprofloksasin pada ayam layer di Indonesia hingga saat ini belum tersedia. Oleh sebab itu, pengkajian ini bertujuan untuk mendapatkan data farmakokinetik pada ayam layer dengan pemberian siprofloksasin secara oral dan intravena. Data farmakokinetik sangat penting untuk mengevaluasi kemungkinan timbulnya resistansi *single step mutant*. Pada pengkajian ini menggunakan dosis 40 mg/kg BB yang diberikan peroral dan intravena. Kelompok I mendapatkan produk komersial sedangkan kelompok II mendapatkan standar siprofloksasin, adapun kelompok III mendapatkan standar siprofloksasin secara intravena. Farmakokinetik siprofloksasin pada ayam layer dengan dosis 40 mg/kg BB pada produk komersial maupun standar yang diberikan peroral tidak berbeda nyata. Parameter farmakokinetik yang didapatkan dari kelompok I dan II adalah sebagai berikut C_{maks} 2,37 ± 0,31 ug/mL dan 2,11 ± 0,50 ug/mL; t_{maks} 100 ± 28,28 menit dan 110 ± 24,49 menit; Cl 39,43 ± 9,68 mL/ menit dan 51,55 ± 20,24 mL/ menit; K 0,01 ± 0,0034 menit⁻¹ dan 0,01 ± 0,00042 menit⁻¹; $t_{1/2}$ 57,15 ± 1,79 menit dan 59,03 ± 2,14 menit; AUC 29,01 ± 7,24 ug jam/ mL dan 23,98 ± 8,86 ug jam/ mL; V_d 17768,81 ± 8305,67 mL dan 18058,47 ± 6157,24; serta MAT 146,13 ± 110,01 menit dan 103,16 ± 70,66 menit. Adapun untuk kelompok III yang diberikan secara intravena didapatkan C_{maks} 7,49 ± 2,51 ug/ml; t_{maks} 40,00 ± 15,49 menit; Cl 52,61 ± 21,34 mL/ menit; K 0,01 ± 0,00511 menit⁻¹; $t_{1/2}$ 99,86 ± 100,18 menit; AUC 36,49 ± 14,94 ug jam/ml; dan V_d 7575,31 ± 7461,07 ml. Berdasarkan evaluasi AUC peroral dan intravena didapatkan bahwa pemberian siprofloksasin dengan dosis 40 mg/kg BB secara oral dapat terabsorpsi secara sistemik dengan sangat baik. Hasil evaluasi AUC siprofloksasin dengan dosis 40 mg/kg baik peroral maupun intravena dan nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) siprofloksasin terhadap *Escherichia coli*, didapatkan nilai AUC/KHM adalah < 125, sehingga pada dosis 40 mg/kg BB masih memungkinkan terjadinya resistansi *single step mutant*. Oleh sebab itu, disarankan untuk tidak menggunakan siprofloksasin sebagai pilihan pertama dalam mengobati infeksi bakteri pada hewan produksi.

Kata kunci: siprofloksasin, farmakokinetik, ayam layer, AUC , *single step mutant*

ABSTRACT

*Ciprofloxacin is a quinolone group which is categorized by the World Health Organization as Highest Priority Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. However, ciprofloxacin is also used in animal production in Indonesia. The pharmacokinetic data of ciprofloxacin in layer chickens in Indonesia is not yet available. Therefore, this study aims to obtain pharmacokinetic data in layer chickens with oral and intravenous administration of ciprofloxacin. Pharmacokinetic data are very important to evaluate the possibility of developing single step mutant resistance. In this study, a dose of 40 mg/kg BW was administered orally and intravenously. Group I received commercial products while Group II received standard ciprofloxacin, while group III received standard ciprofloxacin intravenously. The pharmacokinetics of ciprofloxacin in layer chickens at a dose of 40 mg/kg BW on commercial and standard products given orally were not significantly different. The pharmacokinetic parameters obtained from groups I and II were as follows C_{max} 2,37 ± 0,31 ug/mL and 2,11 ± 0,50 ug/mL; t_{max} 100 ± 28,28 minutes and 110 ± 24,49 minutes; Cl 39,43 ± 9,68 mL/min and 51,55 ± 20,24 mL/min; K 0,01 ± 0,0034 min⁻¹ and 0,01 ± 0,00042 min⁻¹; $t_{1/2}$ 57,15 ± 1,79 minutes and 59,03 ± 2,14 minutes; AUC 29,01 ± 7,24 ug hr/mL and 23,98 ± 8,86 ug hr/mL; V_d 17768,81 ± 8305,67 mL and 18058,47 ± 6157,24 mL; and MAT 146,13 ± 110,01 minutes and 103,16 ± 70,66 minutes. As for group III which was given intravenously, it was obtained C_{max} 7,49 ± 2,51 ug/mL; t_{max} 40,00 ± 15,49 minutes; Cl 52,61 ± 21,34 mL/min; K 0,01 ± 0,00511 min⁻¹; $t_{1/2}$ 99,86 ± 100,18 minutes; AUC 36,49 ± 14,94 ug hour/mL; and V_d 7575,31 ± 7461,07 mL. As for group III given ciprofloxacin intravenously, the C_{max} was 7,49 ± 2,51 ug/mL; t_{max} 40,00 ± 15,49 minutes; Cl 52,61 ± 21,34 mL/min; K 0,01 ± 0,00511 min⁻¹; $t_{1/2}$ 99,86 ± 100,18 minutes; AUC 36,49 ± 14,94 ug hour/mL; and V_d 7575,31 ± 7461,07 ml. Based on the evaluation of the AUC orally and intravenously, it was found that the administration of ciprofloxacin at a dose of 40 mg/kg BW orally could be absorbed systemically very well. The AUC evaluation of oral and intravenous ciprofloxacin at a dose of 40 mg/kg BW and MIC value of ciprofloxacin against *E. coli* resulted AUC/MIC value of < 125, so at a dose of 40 mg/kg BW, it was still possible for a single step mutant to occur. Therefore, it is recommended not to use ciprofloxacin as the first choice in treating bacterial infections in production animals.*

Keywords: ciprofloxacin, pharmacokinetics, layer chicken, AUC , *single step mutant*

PENDAHULUAN

Antibiotik golongan kuinolon-flurokuinolon merupakan antibiotik yang banyak diregistrasikan sebagai obat hewan di Indonesia, salah satunya adalah siprofloksasin. Menurut Indeks Obat Hewan Indonesia edisi XII tahun 2019 terdapat 22 produk obat hewan siprofloksasin baik dalam bentuk tunggal ataupun kombinasi dengan antibiotik lain telah mendapat nomor registrasi untuk beredar di Indonesia (ASOHI 2019). Apabila dicermati berdasarkan hewan target, maka penggunaan obat hewan siprofloksasin banyak ditujukan pada hewan ternak atau hewan produksi pangan.

Siprofloksasin juga merupakan obat yang sangat penting bagi manusia. Siprofloksasin merupakan golongan kuinolon yang oleh Badan Kesehatan Dunia dikategorikan sebagai *Highest Priority Critically Important Antimicrobials for Human Medicine*. Kategori ini merupakan kategori tertinggi dalam antimikroba di manusia berkenaan dengan resistansi antimikroba (WHO 2019). Bagi kesehatan manusia, kuinolon merupakan sedikit dari terapi yang tersedia untuk mengobati infeksi serius *Salmonella* dan *Escherichia coli* yang terkait dengan penyakit asal pangan atau produk hewan. Selain itu, siprofloksasin sangat penting dalam penanganan bioterrorisme terutama bioterrorisme dengan menggunakan bakteri antraks. Siprofloksasin merupakan pilihan terbaik untuk menanggulangi infeksi bakteri antraks setelah ditemukan peningkatan resistansi antraks terhadap doksisisiklin. Dari sisi lingkungan, waktu degradasi siprofloksasin sangat lama yaitu bisa mencapai lebih dari tiga tahun. Oleh sebab itu kontaminasi siprofloksasin pada lingkungan dapat mempengaruhi dan mengganggu mikroba alami di tanah ataupun air (Trauchon dan Lefebvre, 2016).

Farmakokinetik dan farmakodinamik (PK/PD) merupakan salah satu parameter yang sangat penting dalam melakukan penilaian

risiko resistansi antimikroba (EMA 2018). PK/PD sangat berkenaan dengan *mutant selection windows* (MSW). MSW adalah rentang konsentrasi antibiotik dimana pertumbuhan bakteri yang peka dihambat, akan tetapi pertumbuhan bakteri mutan tidak bisa dihambat atau yang dikenal sebagai mutasi *single step*. Konsentrasi obat yang dimaksud dalam hal ini tergantung dari mekanisme farmakokinetik obat, berupa konsentrasi maksimum dalam darah (C_{maks}) atau konsentrasi area dibawah kurva (*area under curve/AUC*) (Drlica, 2003).

Farmakokinetik adalah aspek farmakologi yang mencakup nasib obat dalam tubuh yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (Shargel dan Yu 2005). Data farmakokinetik hewan di Indonesia masih sangat kurang. Sering kali dalam menentukan dosis obat pada hewan di Indonesia menggunakan referensi PK/PD dari luar negeri yang sangat berbeda kondisi iklim dan lingkungannya. Hal ini tentunya kurang tepat, karena farmakokinetik sangat dipengaruhi oleh fisiologis dan metabolisme individu hewan yang secara langsung sangat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan. Oleh sebab itu, penting untuk mengetahui data farmakokinetik siprofloksasin pada hewan produksi di Indonesia, khususnya ayam layer. Pemilihan ayam layer dalam pengkajian ini, karena belum ada data farmakokinetik siprofloksasin pada ayam layer di Indonesia. Data farmakokinetik yang didapat dalam pengkajian ini akan sangat membantu evaluasi dosis siprofloksasin yang digunakan dalam ternak unggas di Indonesia serta kemungkinan timbulnya resistansi berdasarkan dosis yang digunakan.

MATERI DAN METODA

Hewan coba yang digunakan adalah 18 ekor ayam layer *spesificic pathogen free* strain *Hyline* yang dengan berat minimal 1,2 kg. Ayam dibagi menjadi 3 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 6 ekor ayam. Selama dipelihara

dari penetasan hingga perlakuan, semua ayam tidak boleh mendapatkan antibiotik baik melalui pakan ataupun air minum. Sebelum perlakuan, hewan tidak diberi makan selama 12 jam dan hewan tetap mendapatkan air minum *ad libitum*. Kelompok I mendapatkan siprofloksasin produk komersil yang paling banyak ditemukan saat sampling pengkajian mutu obat hewan siprofloksasin (Khomariyah *et al.* 2021) dengan dosis 40 mg/kg BB. Kelompok II mendapatkan standar siprofloksasin (Sigma) peroral dengan dosis 40 mg/kg BB. Kelompok III mendapatkan standar siprofloksasin (Sigma) melalui intravena dengan dosis 40 mg/kg BB. Penggunaan dan metode perlakuan hewan percobaan telah disetujui oleh Komisi Etik Hewan Percobaan BBPMSOH dengan nomor surat 01017/PK.350/F5.I/10/2021 tanggal 01 April 2021.

Tiap ayam diambil darah pada menit ke-30, 60, 120, 240, 360, 600, 720, dan 1440 masing-masing sebanyak 1 mL. Sebagai antikoagulan digunakan *ethylene diamine tetra-acetic acid* (Merck). Darah disentrifus dengan kecepatan 2000 rpm selama 10 menit. Lapisan plasma diambil dan dimasukkan ke dalam *microtube*. Pengujian kadar siprofloksasin dalam plasma dengan menggunakan *Ultra Pressure Liquid Chromatography* (UPLC Acquity H Class, Shimadzu, Jepang).

Standar siprofloksasin dibuat deret dengan cara menimbang 2,00 mg standar siprofloksasin dan kemudian dilarutkan dalam 2 mL asam format 0,3% dalam *distillated water* (DW) atau setara dengan konsentrasi 1000 ppm. Selanjutnya, dilakukan pengenceran berseri dengan asam format 0,3% dalam DW sehingga didapatkan konsentrasi 200 ppm, 100 ppm, 50 ppm, 25 ppm, 12,5 ppm, 6,25 ppm, dan 3,125 ppm. Dari tiap pengenceran ini kemudian masing-masing standar diambil 10 µl dan ditambahkan 90 µl plasma kontrol ke dalam *microtube*, sehingga dihasilkan konsentrasi 20 ppm, 10 ppm, 5 ppm, 2,5 ppm, 1,25 ppm,

0,625 ppm, dan 0,3125 ppm. Plasma kontrol didapatkan dari plasma ayam layer yang tidak diberi perlakuan. Selanjutnya, sebanyak 300 µL asam format 1% dalam metanol (Merck) ditambahkan ke tiap standar. Larutan standar kemudian divorteks agar homogen dan disentrifus dengan kecepatan minimal 15000 rpm selama 10 menit dengan suhu 4°C. Supernatan yang terbentuk kemudian dipisahkan dari presipitat. Presipitat kemudian disentrifus kembali dengan kecepatan minimal 15000 rpm selama 10 menit dengan suhu 4°C. Kembali supernatan dipisahkan dari presipitatnya. Kumpulan supernatan kemudian difilter dengan menggunakan filter 0,45 µm. Sebanyak 100 µl supernatan diambil dan dimasukkan ke dalam vial UPLC yang telah diisi 900 µl DW dan kemudian divorteks. Deret standar siprofloksasin yang telah disiapkan diinjeksikan ke UPLC.

Persiapan untuk uji sampel plasma hewan coba perlakuan dilakukan dengan memipet 100 µl plasma kemudian ditambahkan ditambahkan 300 µL asam format 1% dalam metanol. Sampel kemudian divorteks dan disentrifus dengan kecepatan minimal 15000 rpm selama 10 menit pada suhu 4°C. Supernatan yang terbentuk kemudian dipisahkan dari presipitatnya. Selanjutnya supernatan disaring dengan menggunakan filter 0,45 µm. Sebanyak 100 µl supernatan sampel diambil dan dimasukkan ke dalam vial UPLC yang telah diisi 900 µl DW, kemudian divorteks. Plasma sampel kemudian diinjeksikan ke UPLC.

Penentuan kadar siprofloksasin dalam plasma dengan menggunakan UPLC dengan kolom *Acquity UPLC® BEH C18 1,7 µm* dengan suhu kolom oven 40°C. Fase gerak gradien yang digunakan adalah asam format 0,3% dalam DW (A); asetonitril (Merck) (B), dan metanol 5% dalam DW (C) dengan komposisi gradien sebagaimana terlampir dalam Tabel 1. Suhu autosampler adalah 10°C dengan volume injeksi 10 µl. Perhitungan kadar siprofloksasin

dalam plasma sampel didapatkan dari persamaan garis linearitas deret standar siprofloksasin.

Farmakokinetik didapatkan dari data kadar siprofloksasin dalam plasma per waktu dengan menggunakan program farmakokinetik NCOMP–A *Windows-based Program for Noncompartmental Analisis of Pharmacokinetic Data Version 3.1* yang dikembangkan oleh Paul B. Laub (komunikasi pribadi). Parameter farmakokinetik yang diperoleh adalah C_{maks} , Waktu maksimum (T_{maks}), AUC, tetapan kecepatan eliminasi (K), waktu paruh eliminasi ($T_{1/2}$ eliminasi), volume distribusi (Vd), dan *clearance* (Cl).

Guna mengevaluasi data farmakokinetik yang didapatkan dengan kemungkinan timbulnya resistansi *single-step mutant*, maka diperlukan data KHM. Data KHM yang digunakan adalah data KHM siprofloksasin terhadap *E. coli* yang telah dipublikasikan oleh Nurhidayah *et al.* (2021).

Farmakokinetik didapatkan dari data kadar siprofloksasin dalam plasma per waktu dengan menggunakan program farmakokinetik NCOMP–A *Windows-based Program for Noncompartmental Analisis of Pharmacokinetic Data Version 3.1* yang dikembangkan oleh Paul B. Laub (komunikasi pribadi). Parameter farmakokinetik yang diperoleh adalah C_{maks} , Waktu maksimum (T_{maks}), AUC, tetapan kecepatan eliminasi (K), waktu paruh eliminasi ($T_{1/2}$ eliminasi), volume distribusi (Vd), dan *clearance* (Cl).

Guna mengevaluasi data farmakokinetik yang didapatkan dengan kemungkinan timbulnya resistansi *single-step mutant*, maka diperlukan data KHM. Data KHM yang digunakan adalah data KHM siprofloksasin terhadap *E. coli* yang telah dipublikasikan oleh Nurhidayah *et al.* (2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Konsentrasi obat adalah elemen penting untuk menentukan farmakokinetik dari individu ataupun populasi. Konsentrasi obat di darah, serum, atau plasma merupakan parameter yang sering digunakan dalam menentukan farmakokinetik obat dalam tubuh. Beberapa parameter farmakokinetik adalah bioavailabilitas (F), V_d , Cl, $t_{1/2}$, AUC, C_{maks} , dan T_{maks} (Setiawati 1998). Bioavailabilitas menunjukkan fraksi dari dosis obat yang mencapai peredaran darah sistemik dalam bentuk aktif. Bioavailabilitas absolut suatu obat yang diberikan secara oral didapatkan dari AUC dari pemberian secara oral dibandingkan dengan AUC pada pemberian intravena. Adapun V_d merupakan parameter yang menunjukkan volume penyebaran obat dalam tubuh dengan kadar plasma atau serum. Cl merupakan volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu oleh seluruh tubuh (ml/menit). Parameter ini menunjukkan kemampuan tubuh untuk mengeliminasi obat. Sedangkan $t_{1/2}$ adalah waktu yang diperlukan untuk turunnya kadar obat dalam plasma atau serum pada fase eliminasi (setelah fase absorpsi dan distribusi) menjadi separuhnya.

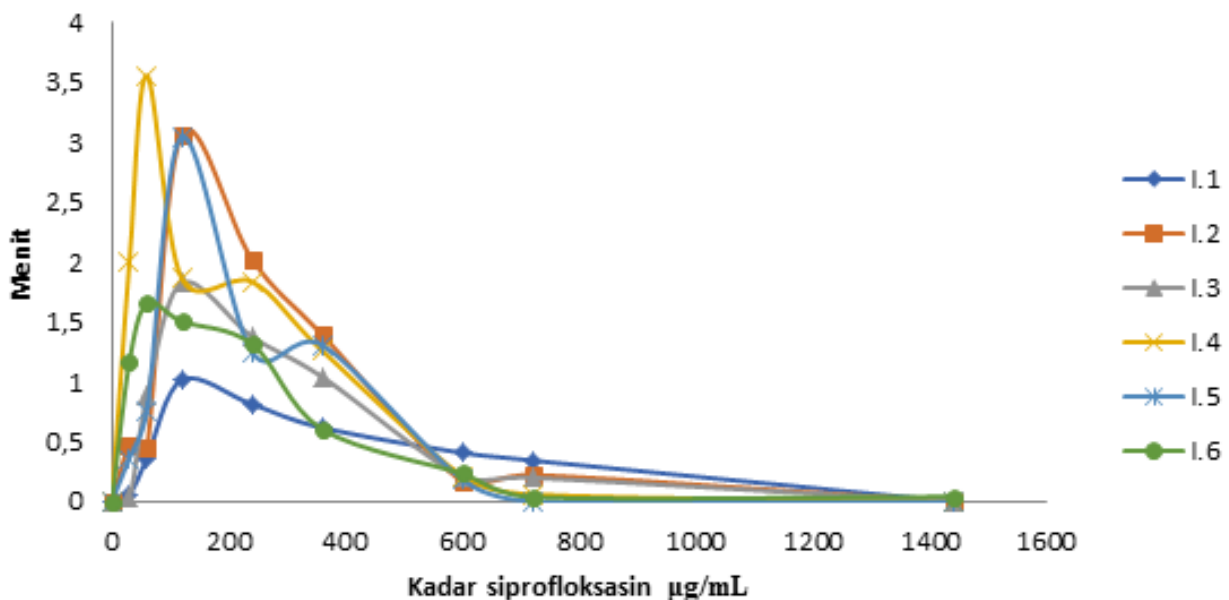
Tabel 1 Komposisi pelarut gradien untuk uji kadar siprofloksasin dalam darah

Waktu (menit)	Laju alir mL/ menit	A%	B%	C%
Inisiasi	0,400	10	5	85
1,5	0,400	10	50	40
2,5	0,400	10	80	10
2,6	0,400	10	5	85
6	0,400	10	5	85

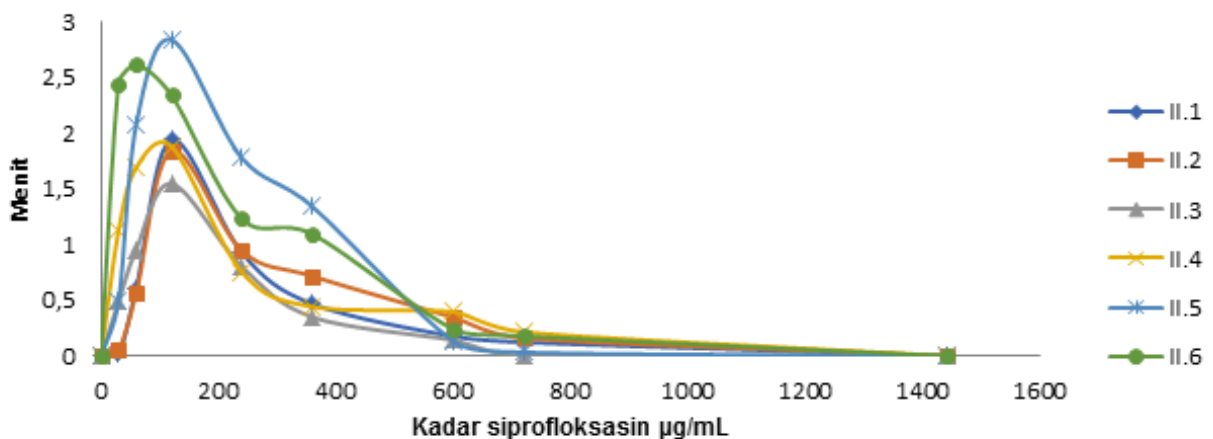
C_{maks} adalah konsentrasi tertinggi dari obat yang dapat dideteksi dalam satu kurun uji farmakokinetik sedangkan t_{maks} adalah waktu yang diperlukan untuk mencapai C_{maks} .

Dosis yang digunakan dalam pengkajian ini adalah 40 mg/kg BB, hal ini sesuai dengan dosis siprofloksasin pada ayam adalah 20-40 mg/kg BB (Ritchie and Harison 2013). Hasil penetapan konsentrasi pada ayam layer Kelompok I cukup beragam (Gambar 4). Siprofloksasin dalam plasma sudah tidak bisa terdeteksi pada lima ekor ayam kelompok ini pada menit ke-1440.

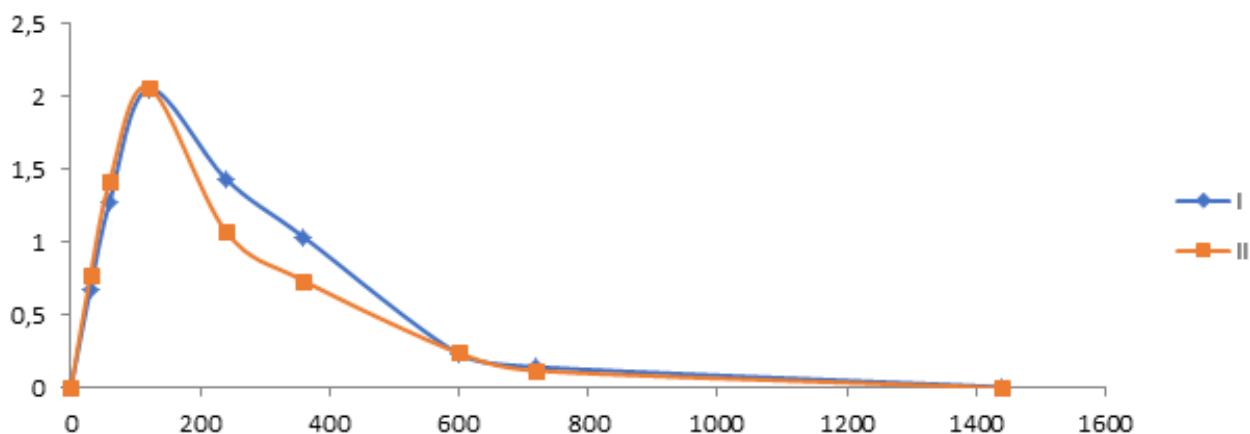
Hanya ada satu ekor ayam (ayam ke-6) yang pada menit ke-1440 masih terdeteksi dengan konsentrasi 0,04 ug/ml (Gambar 1). Ayam kelompok II juga memberikan hasil penetapan konsentrasi siprofloksasin yang cukup beragam (Gambar 2). Pada ayam Kelompok II, semua ayam pada menit ke-1440 sudah tidak terdeteksi adanya siprofloksasin pada plasma (Gambar 2). Berdasarkan rata-rata konsentrasi, bentuk kurva dari konsentrasi siprofloksasin dalam plasma terhadap waktu dari Kelompok I dan Kelompok II hampir sama (Gambar 3).



Gambar 1 Kurva hubungan antara kadar siprofloksasin dalam plasma (ug/mL) terhadap waktu (menit) pada Kelompok I secara individual



Gambar 2 Kurva hubungan antara kadar siprofloksasin dalam plasma (ug/mL) terhadap waktu (menit) pada Kelompok II secara individual



Gambar 3 Kurva hubungan antara rata-rata kadar siprofloksasin dalam plasma (ug/mL) terhadap waktu (menit) pada Kelompok I dan Kelompok II

Kadar siprofloksasin dalam plasma perwaktu diolah dengan menggunakan NCOMP – *A Windows-based Program for Noncompartmental Analisis of Pharmacokinetic Data Version 3.1*. Parameter farmakokinetik yang dievaluasi adalah C_{maks} , t_{maks} , K , $t_{1/2}$, V_d , dan AUC. Parameter farmakokinetik siprofloksasin dosis 40 mg/BB per oral Kelompok I dan Kelompok II tersaji dalam Tabel 2 dan Tabel 3.

Tiap parameter farmakokinetik dari Kelompok I dan Kelompok II kemudian dibandingkan untuk mengetahui apakah ada perbedaan antara farmakokinetik produk jadi dan standar siprofloksasin pada dosis yang sama. Evaluasi perbedaan parameter farmakokinetik dilakukan dengan menggunakan uji t saling bebas ($\alpha=0,05$).

Tabel 2 Parameter Farmakokinetik Siprofloksasin Pada Ayam Layer Dosis 40 mg/kg BB Pada Kelompok I

Ayam ke:	Paramater Farmakokinetik (Kelompok I)						
	C_{maks} (ug/mL)	t_{maks} (menit)	Cl (mL/ menit)	K (menit ⁻¹)	$t_{1/2}$ (menit)	AUC (ug. jam/mL)	V_d (mL)
1	1,02	120	58,91	0,0118	59,98	22,49	34690,09
2	3,07	120	31,77	0,0124	55,73	41,70	12979,37
3	1,83	120	45,08	0,0122	56,97	29,39	19510,55
4	3,56	60	39,71	0,0113	61,24	33,36	10240,28
5	3,05	120	48,03	0,0124	55,9	27,59	11075,36
6	1,66	60	67,89	0,00302	229,87	19,52	18117,23
X	2,365	100	48,56	0,01052	57,145	29,01	17768,81
SD	0,91	28,28	11,93	0,00338	1,70	7,24	8305,67

Keterangan X = rata-rata; SD = standar deviasi

Tabel 3 Parameter Farmakokinetik Siprofloksasin Pada Ayam Layer Dosis 40 mg/kg BB Per Oral Pada Kelompok II

Ayam ke:	Paramater Farmakokinetik (Kelompok II)						
	C _{maks} (ug/mL)	t _{maks} (menit)	Cl (mL/ menit)	K (menit ⁻¹)	t _½ (menit)	AUC (ug h/ mL)	V _d (mL)
1	1,94	120	55,70	0,0117	59,21	19,67	24526,62
2	1,84	120	54,26	0,0119	58,20	20,19	24089,01
3	1,55	120	86,56	0,0117	59,16	12,66	14681,13
4	1,88	120	49,47	0,0116	59,64	22,14	21842,12
5	2,84	120	32,39	0,0124	55,69	33,82	10519,26
6	2,62	60	30,92	0,0111	62,28	35,43	12692,69
X	2,11	110,00	51,55	0,01	59,03	23,98	18058,47
SD	0,50	24,49	20,24	0,00042	2,14	8,86	6157,24

Keterangan X = rata-rata; SD = standar deviasi

Tabel 4 Perbandingan rata-rata parameter farmakokinetik siprofloksasin 40 mg/kg BB peroral pada ayam layer

Parameter	Kelompok I (x ± SD)	Kelompok II (x ± SD)	Hasil uji t saling bebas (α=0,05)
C _{maks} (ug/mL)	2,37 ± 0,31	2,11 ± 0,50	Tidak berbeda nyata
t _{maks} (menit)	100 ± 28,28	110 ± 24,49	Tidak berbeda nyata
Cl (mL/ menit)	39,43 ± 9,68	51,55 ± 20,24	Tidak berbeda nyata
K (menit ⁻¹)	0,01 ± 0,0034	0,01 ± 0,00042	Tidak berbeda nyata
t _½ (menit)	57,15 ± 1,79	59,03 ± 2,14	Tidak berbeda nyata
AUC (ug jam/ mL)	29,01 ± 7,24	23,98 ± 8,86	Tidak berbeda nyata
V _d (mL)	17768,81 ± 8305,67	18058,47 ± 6157,24	Tidak berbeda nyata
MAT (menit)	146,13 ± 110,01	103,16 ± 70,66	Tidak berbeda nyata

Keterangan X = rata-rata; SD = standar deviasi; MAT = *mean absorbtion time*

Pengkajian ini Berdasarkan uji t saling bebas (α=0,05) didapatkan bahwa parameter-parameter farmakokinetik siprofloksasin dosis 40 mg/kg BB per oral dengan menggunakan standar maupun dengan produk jadi tidak berbeda nyata (Tabel 4). Hal ini menunjukkan bahwa zat pembawa dari sampel produk jadi tidak mempengaruhi daya farmakokinetik dari siprofloksasin. Sehingga produk jadi

memberikan reaksi farmakokinetik yang sama dengan standar.

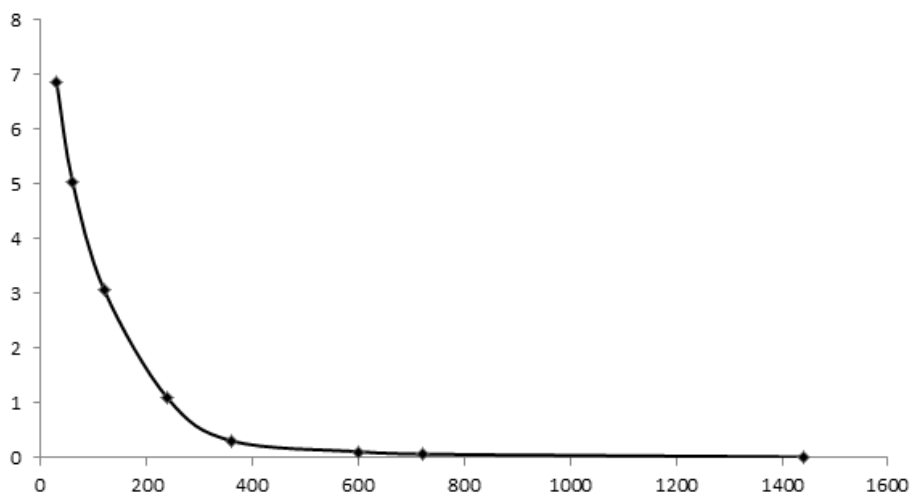
C_{maks} yang diperoleh dari pengkajian ini adalah adalah 2,11 – 2,37 ug/mL. Konsentrasi tertinggi terdapat pada ayam kelompok I yang mencapai konsentrasi 3,56 ug/mL. Rataan nilai C_{maks} pada pengkajian ini sedikit rendah jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Anadón *et al.* (2001) dan Ivanova *et al.*

(2017) pada broiler. Kedua penelitian tersebut menggunakan dosis yang lebih rendah dibandingkan dengan pengkajian ini. Anadón *et al.* (2001) menggunakan dosis 8 mg/kg BB sedangkan Ivanova *et al.* (2017) menggunakan dosis 10 mg/kg BB. T_{maks} pada pengkajian ini adalah $100 \pm 28,28$ dan $110 \pm 24,49$ menit. Hal ini menunjukkan bahwa T_{maks} pada layer lebih lambat dibandingkan dengan penelitian di broiler yang dilakukan oleh Anadón *et al.* (2001) dengan T_{maks} $0,36 \pm 0,07$ jam dan T_{maks} penelitian Ivanova *et al.* (2017) adalah $0,48 \pm 0,09$ jam. Kedua hal ini menunjukkan bahwa absorpsi siprofloksasin pada ayam broiler lebih banyak dan lebih cepat apabila dibandingkan dengan ayam layer.

Berdasarkan nilai AUC, nilai AUC yang didapatkan dari pengkajian ini, baik pada Kelompok I dan Kelompok II, lebih tinggi dibandingkan dari penelitian yang dilakukan oleh Anadón *et al.* (2001) dan Ivanova *et al.* (2017). Hal ini menjadi wajar, karena jumlah dosis yang diberikan pada pengkajian ini lebih tinggi apabila dibandingkan dengan dua penelitian tersebut. Selain itu, apabila dilihat dari kecepatan eliminasi pada pengkajian ini jauh lebih lambat jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Anadón *et al.* (2001). Dengan dosis 8 mg/kgBB pada ayam broiler kecepatan eliminasinya adalah 0,29

$\pm 0,03$ /jam sedangkan pada pengkajian ini didapatkan $0,01 \pm 0,0034$ /menit dan $0,01 \pm 0,00042$ /menit. Hal ini menyebabkan nilai AUC pada pengkajian ini menjadi lebih tinggi.

Sebagaimana hasil penetapan konsentrasi pada ayam layer yang mendapatkan siprofloksasin secara oral, konsentrasi siprofloksasin dalam plasma dalam kelompok yang diberikan secara intravena secara individual juga beragam. Pada kelompok III, terdapat dua ekor ayam yang baru mencapai C_{maks} pada menit ke-60. Sedangkan keempat ayam yang lain sudah mencapai konsentrasi maksimal pada menit ke-30. Siprofloksasin dalam plasma sudah tidak bisa terdeteksi pada dua ekor ayam pada menit ke-600 (ayam no. 2 dan 3). Siprofloksasin sudah tidak terdeteksi pada menit ke-720 pada dua ekor ayam (ayam no. 4 dan 6). Pada menit ke-1440 terdapat satu ekor yang sudah tidak terdeteksi siprofloksasin (ayam no. 5) dan satu ekor masih terdeteksi (ayam no.1). Hasil rata-rata konsentrasi siprofloksasin dalam plasma Kelompok III terdapat dalam Gambar 4. Data konsentrasi siprofloksasin dalam plasma pemberian secara IV kemudian diolah dengan menggunakan NCOMP – *A Windows-based Program for Noncompartmental Analisis of Pharmacokinetic Data Version 3.1* dan hasilnya terdapat dalam Tabel 5.



Gambar 4 Kurva hubungan antara rata-rata kadar siprofloksasin dalam plasma (ug/mL) terhadap waktu (menit) pada Kelompok III

Tabel 5 Parameter farmakokinetik siprofloksasin pada ayam layer dosis 40 mg/kg BB IV pada Kelompok III

Ayam ke:	Paramater Farmakokinetik (Kelompok III)						
	C _{maks} (ug/mL)	t _{maks} (menit)	Cl (mL/ menit)	K (menit ⁻¹)	t _{1/2} (menit)	AUC (ug jam/ mL)	V _d (mL)
1	4,54	60	86,03	0,00228	304,17	19,37	22471,33
2	9,39	30	55,88	0,00128	53,98	29,83	5322,48
3	5,97	60	64,96	0,0119	58,49	25,66	5873,52
4	6,88	30	47,56	0,0126	55,16	35,04	2464,07
5	6,68	30	29,47	0,0109	63,49	56,56	6296,55
6	11,48	30	31,75	0,0109	63,84	52,49	3023,91
X	7,49	40,00	52,61	0,01	99,86	36,49	7575,31
SD	2,51	15,49	21,34	0,00511	100,18	14,94	7461,07

Nilai C_{maks} pengkajian ini lebih rendah dari penelitian yang dilakukan Ambarwati (2014) pada broiler dengan dosis yang lebih tinggi yaitu 50 mg/BB per IV. Rataan C_{maks} IV dengan dosis 40 mg/kg pada penelitian ini adalah 7,49 µg/mL sedangkan Ambarwati (2014) 15,294 ± 1,34 µg/mL. Adapun nilai AUC pemberian IV pengkajian ini dan Ambarwati (2014) memiliki nilai AUC yang hampir sama yaitu 36,49 dan 36,29 µg jam/mL.

Nilai rata-rata AUC dari kelompok I dan kelompok II menunjukkan bahwa nilai AUC pemberian peroral lebih rendah dari yang diberikan secara intravena (Kelompok III). Jika nilai AUC pemberian per oral lebih kecil dibandingkan nilai dengan AUC intravena, maka ini menunjukkan suatu tanda obat mengalami *first pass effect*. *First pass effect* adalah kondisi dimana obat mengalami metabolisme secara cepat dari pemberian obat secara oral sebelum mencapai sirkulasi umum. Berdasarkan data bioavailabilitas pengkajian ini, siprofloksasin pada ayam layer tidak terlalu terpengaruh oleh adanya *first past effect*. Nilai bioavailabilitas (F) siprofloksasin pada ayam layer dapat dihitung dengan menggunakan rumus sebagaimana yang terdapat dalam Shargel dan Yu (2005):

$$F = \frac{[AUC]_{PO}/dosis_{PO}}{[AUC]_{IV}/dosis_{IV}}$$

Berdasarkan rumus tersebut didapatkan rata-rata bioavailabilitas siprofloksasin pada dosis 40mg/kg BB adalah 0,66 atau 66% (Kelompok I) dan 0,80 atau 80% (Kelompok II). Nilai F (fraksi dosis terabsorpsi/ bioavailabilitas) dari siprofloksasin mendekati nilai 1, hal ini menunjukkan bahwa pemberian peroral secara sistemik terabsorpsi dengan baik meskipun tidak terabsorpsi dengan sempurna.

Disitasi dari Khan *et al.* (2015) siprofloksasin sangat baik diabsorpsi dari saluran pencernaan setelah pemberian oral dengan ikatan pada serum protein 20 sampai 40%. Bioavailabilitas obat pada manusia hampir 70% dan tidak terpengaruh oleh metabolisme *first past effect* sebagaimana juga yang didapatkan dari pengkajian ini. Obat didistribusikan ke seluruh tubuh setelah pemberian oral. Siprofloksasin sering kali ditemukan dalam bentuk aktif di sekresi nasal dan bronchial, mukosa sinus, sputum, saliva, limpha, cairan peritoneal dan empedu (Alan *et al.* 2011 dan Rodvold *et al.* 1993 disitasi dari Khan *et al.* 2015). Berdasarkan analisis urin, terdapat empat metabolit siprofloksasin yang mencapai hingga

15% dari dosis oral yang telah teridentifikasi. Siprofloksasin menghalangi metabolisme yang dimediasi sitokrom P450 1A2 (CYP1A2). Oleh karena itu, pemberian bersama dengan obat lain yang terutama dimetabolisme oleh CYP1A2 dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi obat tersebut dalam plasma sehingga berpotensi menyebabkan efek samping yang signifikan secara klinis (Granfors *et al.* 2004 disitasi dari Khan *et al.* 2015).

Karakteristik PK/PD dalam menentukan aktivitas antibakteri dan menghambat laju resistan siprofloksasin adalah menggunakan rasio AUC dan nilai KHM (Blondeau 2009; Khan *et al.* 2015). Berkaitan dengan mutasi resistansi, guna mendapatkan efek pengobatan yang memuaskan dan untuk mengurangi munculnya bakteri resistan selama pengobatan, maka nilai rasio AUC/KHM yang diharapkan adalah > 125 (Blondeau 2009). Konsentrasi hambat minimum adalah konsentrasi paling rendah dari suatu antibiotik untuk mencegah pertumbuhan populasi infeksi bakteri yang diansumsikan tidak ada mutasi (Gianvecchio *et al.* 2019). Berdasarkan hasil uji resistansi *Escherichia coli* dari ayam layer terhadap siprofloksasin BBPMSOH yang dipublikasikan oleh Nurhidayah *et al.* (2021) didapatkan rata-rata nilai KHM bakteri yang peka adalah $\leq 0,25$ ug/mL. Nilai rata-rata AUC untuk kelompok I adalah 29,01 jika dibandingkan nilai KHM 0,25 maka diadaptkan rasio AUC/KHM adalah 116,04. Demikian pula dengan Kelompok II, dengan nilai rata-rata AUC adalah 23,98, maka dengan nilai rata-rata KHM 0,25 maka didapatkan rasio AUC/KHM adalah 95,92. Sehingga didapatkan rasio perhitungan rata-rata AUC/KHM dari kelompok I maupun kelompok II masih dibawah 125, sehingga masih memungkinkan munculnya mutasi *single step* resistan terhadap siprofloksasin. Hal ini sesuai dengan Palupi *et al.* (2021) yang juga mengevaluasi nilai AUC/KHM siprofloksasin pada isolat *E. coli* yang didapatkan dari ayam

broiler dimana nilai AUC/KHM juga < 125 . Berdasarkan hal ini maka, sangat disarankan untuk mengurangi penggunaan siprofloksasin sebagai pilihan pertama (*first choice antibiotic*) pada hewan produksi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Farmakokinetik siprofloksasin pada ayam layer dengan dosis 40 mg/kg BB pada produk komersial maupun standar tidak berbeda nyata. Parameter farmakokinetik yang didapatkan dari kelompok I dan II adalah sebagai berikut C_{maks} 2,37 \pm 0,31 ug/mL dan 2,11 \pm 0,50 ug/mL; t_{maks} 100 \pm 28,28 menit dan 110 \pm 24,49 menit; CI 39,43 \pm 9,68 mL/ menit dan 51,55 \pm 20,24 mL/ menit; K 0,01 \pm 0,0034 menit⁻¹ dan 0,01 \pm 0,00042 menit⁻¹; $t_{1/2}$ 57,15 \pm 1,79 menit dan 59,03 \pm 2,14 menit; AUC 29,01 \pm 7,24 ug jam/ mL dan 23,98 \pm 8,86 ug jam/ mL; V_d 17768,81 \pm 8305,67 mL dan 18058,47 \pm 6157,24; serta MAT 146,13 \pm 110,01 menit dan 103,16 \pm 70,66 menit. Adapun untuk kelompok III yang diberikan secara intravena didapatkan C_{maks} 7,49 \pm 2,51 ug/mL; t_{maks} 40,00 \pm 15,49 menit;; CI 52,61 \pm 21,34 mL/ menit; K 0,01 \pm 0,00511 menit⁻¹; $t_{1/2}$ 99,86 \pm 100,18 menit; AUC 36,49 \pm 14,94 ug jam/ mL; dan V_d 7575,31 \pm 7461,07 mL. Berdasarkan evaluasi AUC per oral dan intravena didapatkan bahwa pemberian siprofloksasin dengan dosis 40 mg/kg BB secara oral dapat terabsorpsi secara sistemik dengan sangat baik. Berdasarkan evaluasi PK/PD nilai AUC dan nilai KHM, maka dengan dosis 40 mg/ mL masih memungkinkan terjadinya resistansi *single step mutant* terhadap siprofloksasin. Oleh sebab itu disarankan untuk tidak menggunakan siprofloksasin sebagai antibiotik pilihan pertama dalam mengobati infeksi bakteri pada hewan produksi khususnya di unggas mengingat siprofloksasin merupakan salah satu *Highest Priority Critically Important Antimicrobials for Human Medicine*. Selain itu, guna mendapatkan evaluasi yang utuh maka

perlu dilakukan evaluasi PK/PD terhadap MSW dengan melakukan evaluasi nilai *mutant prevention concentration* siprofloksasin terhadap *E. coli*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada drh. Ferry A, MSi, Bapak Jarul, Bapak Aji, Bapak Heri, dan Bapak Soleh yang telah membantu terlaksananya pengujian farmakokinetik di unit Hewan Percobaan – BBPMSOH. Kami juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu kegiatan pengkajian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Iturbe J, Martínez MA, Díaz MJ, Frejo MT, Martínez M. (2001). Pharmacokinetics and residues of ciprofloxacin and its metabolites in broiler chickens. *Res Vet Sci*. Oct;71(2):101-9. <https://doi.org/10.1053/rvsc.2001.0494>

Ambarwati. (2014). Studi farmakokinetik siprofloksasin pada plasma, hati, ginjal, dan otot pada briler menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

[ASOHI] Asosiasi Obat Hewan Indonesia. 2019. Indeks Obat Hewan Indonesia Ed. XII. Jakarta (ID): Asosiasi Obat Hewan Indonesia

Blondeau, J.M. (2009). New concepts in antimicrobial susceptibility testing: the mutant prevention concentration and mutant selection window approach. *Vet Dermatol*. (20):383-396. doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00856.x

Drlica, K. (2003). The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. August: 1-7. DOI: 10.1093/jac/dkg269

[EMA] European Medicine Agency. 2018. Guideline on the assessment of the risk to public health from antimicrobial resistance due to the use of an antimicrobial veterinary medicinal product in food producing animals (Draft 2). [Internet] [Diunduh 01 Oktober 2018]. Terdapat dalam www.ema.europa.eu/docs/en_gb/document_library/scientific_guideline/2018/07/WC500252679.pdf

ema.europa.eu/docs/en_gb/document_library/scientific_guideline/2018/07/WC500252679.pdf

Ivanova S, Dimitrova D, Petrichev M. 2017. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in broiler chickens after single intravenous and intraingluvial administration. *Mac Vet Rev* 40 (1): 67-72

Khan, G.J., Khan, R.A., Majeed, I., Siddiqui, F.A., Khan, S. (2015). Ciprofloxacin; the frequent use in poultry and its consequences on human health. *Professional Med J* 22(1):001-005

Khomariyah S, Palupi MF, Ambarwati, Sari RA, Rusmiati E, Idrishanty N, Carry L. 2021. Pengkajian Mutu Sediaan Obat Hewan Siprofloksasin di Tujuh Provinsi di Indonesia. *Buletin Pengujian Mutu Obat Hewan No. 30*. Hal.: 1-9

Nurhidayah, Palupi MF, Aryani N, Indriyana, Nugraha E, Widyarimbi D. 2021. Kepekaan Isolat *Escherichia coli* Terhadap Siprofloksasin dari Usap Kloaka Ayam Layer. *Buletin Pengujian Mutu Obat Hewan No. 30*. Hal: 10-16

Palupi MF, Nugraha E, Hayati M, Atikah N. 2021. *Mutant Prevention Concentration* Siprofloksasin terhadap *Escherichia coli* Patogen dari Usap Kloaka Broiler Secara *In Vitro*. *Jurnal Sain Veteriner*, Vol. 39. No. 1. April 2021, Hal. 20-27. DOI :10.22146/jsv.57040

Ritchie BW, Harrison GJ. 2013. Chapter 18: Formulary. *Avian Medicine*. [Internet] [Diunduh pada tanggal 10 Juli 2020]. Terdapat pada <http://avianmedicine.net/wp-content/uploads/2013/03/18.pdf>

Setiawaty A. 1995. Farmakokinetik Klinik dalam "Farmakologi dan Terapi" Ed. 4. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran – Universitas Indonesia. Jakarta [ID]

Shargel L, Yu AA. 2005. Biofarmasetika dan Farmakokinetik Ed. 2. Airlangga University Press. Surabaya [ID]

Trauchon T and Lefebvre S. 2016. A review of enrofloxacin for veterinary use. *OVJM*. 6: 40-58. [dx.doi.org/10.4236/ovjm.2016.62006](https://doi.org/10.4236/ovjm.2016.62006)

[WHO] World Health Organization. 2019. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 6th Revision 2018. World Health Organization.