

PROFIL FARMAKOKINETIK BEBERAPA SEDIAAN OXYTETRACYCLIN PADA AYAM BROILER

Werdiningsih S., Ambarwati, Patriana U., Ariyani N., dan Palupi M. F.
Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Gungungsindur, Bogor 16340

ABSTRACT

Profile pharmacokinetics from 10 product of Oxytetracyclines has been tested in healthy chickens (n = 10 chickens per group) with per-oral dose of 25 mg/kg body weight. Oxytetracycline concentration in plasma is calculated using the microbiology assay and data analyzed with the non-compartment system. Half life elimination Oxytetracycline after oral treatment in each group are as follows: PO_{007} 191,07 minutes; PO_{008} 198,70 minutes; PO_{009} 247,24 minutes; PO_{010} 300,00 minutes; PO_{011} 262,50 minutes; PO_{025} 146,48 minutes; PO_{031} 186,27 minutes; PO_{055} 119,74 minutes; PO_{067} 137,96 minutes and PO_{112} 131,27 minutes. The value of Mean Residence Time is in a range of 226,90 - 488,31 minutes. Oxytetracycline was absorbed fastly at the time of maximum 90 minutes on the PO_{007} , PO_{025} , PO_{031} , PO_{055} , PO_{112} and 135 minutes on the PO_{008} , PO_{009} , PO_{010} , PO_{011} , PO_{067} with the maximum concentration ranged from 8,40 to 11,017 $\mu\text{g/mL}$. Result showed that of 10 products Oxytetracycline profile gives different descriptions about pharmacokinetics.

PENDAHULUAN

Oksitetrasiklin adalah antibiotik berspektrum luas baik secara invitro maupun in vivo. Antibiotik ini aktif melawan sejumlah besar organisme gram positif dan gram negatif. Antara lain sensitif terhadap *Streptococcus*, *Staphylococcus* (*Micrococcus*), *Anthraxococcus*, *Pasteurella*, *Brucella*, *Corynebacteria*, *Erysipelothrix*, *Coliform* dan *Salmonella* termasuk *Rickettsiae*. Aktif mengatasi organisme lain seperti *Pseudomonas*, *Proteus* dan *Klebsiella* walaupun rendah. Meskipun efektif mengatasi beberapa protozoa, oksitetrasiklin tidak mampu melawan yeast, mould dan fungi.

Oksitetrasiklin dapat diberikan pada berbagai rute pemberian normal. Oksitetrasiklin terabsorpsi dengan baik di intestinum mamalia tetapi diabsorpsi secara terbatas di intestinum unggas. Level oksitetrasiklin pada darah secara efektif dicapai antara 2 - 4 jam. Level maksimum dicapai secara cepat pada aplikasi intravena, sedangkan aplikasi secara intramuskuler memberikan gambaran peak maksimum setelah aplikasi sekitar 2 jam. Level ini tidak terlalu tinggi, meskipun dipertahankan dalam waktu lama (2) oksitetrasiklin juga sesuai untuk digunakan secara topikal. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui profil farmakokinetik Oksitetrasiklin yang diberikan per-oral pada ayam sehat.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini menggunakan 10 macam produk Oksitetrasiklin yang berbeda-beda. Oksitetrasiklin dilarutkan dengan air suling hingga diperoleh konsentrasi akhir 25 mg/mL sebagai dosis per-oral.

Ayam broiler umur 30 - 35 hari dengan berat badan antara 1,5 - 2,0 kg dibagi dalam 10 kelompok perlakuan, yang masing-masing 10 ekor (PO_{007} , PO_{008} , PO_{009} , PO_{010} , PO_{011} , PO_{025} , PO_{031} , PO_{055} , PO_{067} , PO_{112}). Ayam diberi pakan bebas antibiotika dan diberi minum ad libitum. Pakan tidak diberikan selama 12 jam sebelum perlakuan. Semua ayam diberi oksitetrasiklin dengan dosis tunggal 25 mg/kg berat badan (8) yang diberikan per-oral.

Sampel darah diambil dari semua ayam melalui vena sayap dan dimasukkan dalam tabung sentrifus yang terlebih dahulu diisi EDTA. Pengambilan dimulai pada menit ke- 15, 45, 90, 135, 180, 240, 360 dan 480 setelah perlakuan. Sampel darah kemudian disentrifus pada 3000 rpm selama 10 menit. Plasma yang terbentuk, diambil dan disimpan pada suhu - 80°C sampai dilakukan uji selanjutnya.

Pada 0,5 mL plasma ditambah 0,5 mL campuran metanol dan asam klorida, kemudian di-vortex mixer dan disentrifus 1000 rpm selama 3 menit. Konsentrasi oksitetrasiklin dari supernatan diuji secara mikrobiologi (1).

Analisis farmakokinetik dihitung dari kurva konsentrasi oksitetrasiklin dalam plasma dengan bantuan program komputer Non-Kompartemen (3).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuan utama penelitian ini adalah untuk mengetahui profil farmakokinetik oksitetrasiklin pada ayam dengan pemberian per-oral. Pemberian per-oral berkaitan dengan banyaknya sampel yang berupa sediaan serbuk atau berkaitan dengan sering dipakainya pemberian per-oral pada pengobatan penyakit unggas.

Pada hasil pengujian, waktu paruh eliminasi pada tiap-tiap kelompok menunjukkan hasil yang bervariasi antara 131,27-300,00

menit. Begitu juga pada hasil nilai MRT yang berkisar antara 226,90-488,31 menit. Oksitetrasiklin diabsorpsi dengan cepat pada menit ke-90 setelah aplikasi per-oral, dicapai oleh kelompok P₁₀, P₁₅, P₁₁, P₈, dan P₁₁ dan pada menit ke-135 setelah aplikasi per-oral, dicapai oleh kelompok P₅, P₃, P₂, P₁₇, dan P₃₃ (Tabel 1).

Nilai clearance (Cl) adalah bervariasi yang berkisar antara 1,05-9,66 (L/jam)/kg. Konsentrasi maksimum (C_{max}) oksitetrasiklin dalam plasma darah bervariasi antara 8,48-11,02 µg/ml, dengan konsentrasi terkecil pada kelompok P₁₁ dan konsentrasi terbesar pada kelompok P₃₃. Volume distribusi dihitung dengan metode *steady state* (V_{ss})

adalah lebih besar dari 1 l/kg, yang berarti bahwa oksitetrasiklin lebih luas distribusinya ke dalam jaringan ekstrasvaskuler unggas.

Waktu akhir dari penelitian ini yaitu pada menit ke-480 dengan konsentrasi yang masih tertinggal antara 1,18-4,39 µg/ml. Nilai *Area Under Curve* (AUC) sampai waktu akhir adalah antara 2063,31-3270,90 (µg.menit/ml), sedangkan nilai AUC sampai waktu yang tidak terbatas yaitu antara 2318,44-5172,07 (µg.menit/ml) (Tabel 2). Hasil ini menunjukkan bahwa dari 10 produk Oksitetrasiklin memberikan profil farmakokinetik yang berbeda-beda antar grup, hal ini disebabkan karena setiap individu memberikan respon farmakologi yang berlainan dan sependapat dengan Shargel (2005) bahwa perbedaan individual dalam farmakokinetika obat sering terjadi.

Tabel 1. Konsentrasi OTC dalam plasma darah ayam

KONSENTRASI OTC (µg/mL) DALAM PLASMA DARAH AYAM UNTUK OBAT

OBAT	WAKTU (MENIT)								
	0	15	45	90	135	180	240	360	480
PO-003	0	1.549±0.295	2.34±0.335	7.535±0.709	9.640±1.419	9.03±3.328	7.585±1.395	4.165±0.938	3.01±0.675
PO-005	0	2.432±0.549	4.53±1.022	8.335±2.574	9.495±2.686	8.865±2.765	8.778±2.475	4.545±0.633	3.087±0.411
PO-008	0	2.367±0.449	4.031±1.141	8.58±2.438	8.915±2.934	8.865±2.765	6.105±1.329	4.92±0.773	3.215±0.879
PO-010	0	1.146±1.052	2.394±3.140	9.427±2.118	9.395±5.17	9.05±2.799	8.558±3.29	7.47±2.985	3.52±1.652
PO-017	0	1.723±0.909	3.997±3.581	9.855±3.594	10.098±1.482	8.025±3.212	6.925±3.474	6.22±3.109	3.608±2.323
PO-025	0	1.9±0.878	6.845±3.816	11.017±4.482	6.971±3.876	5.425±2.735	4.085±2.583	4.46±2.124	1.183±0.614
PO-031	0	1.87±0.999	7.372±4.534	8.48±3.332	6.641±3.092	5.725±2.987	5.26±1.984	4.117±3.374	1.645±1.274
PO-053	0	1.495±0.721	6.615±2.841	8.805±3.848	8.82±2.868	6.24±3.176	5.525±2.174	3.628±2.799	0.998±0.648
PO-083	0	1.943±1.498	6.48±2.808	8.511±3.288	8.335±2.367	6.38±3.039	3.133±0.5	2.85±0.727	1.214±1.125
PO-111	0	2.047±1.099	8.16±2.704	9.535±2.789	8.088±2.827	4.725±3.003	3.706±1.641	3.126±2.471	1.01±0.454

n=10 ekor

Tabel 2. Data Farmakokinetik Oxytetracyclin

Parameter Farmakokinetik	PO-003	PO-005	PO-008	PO-010	PO-017	PO-025	PO-031	PO-053	PO-053	PO-112
CL	7.10E-03	6.40E-03	6.41E-03	4.83E-03	5.49E-03	9.75E-03	8.64E-03	9.66E-03	1.08E-02	1.05E-02
MRT	347.21	346.80	407.72	485.31	433.63	257.18	305.15	233.16	239.09	226.90
Vss	2.47	2.22	2.61	2.36	2.37	2.38	2.64	2.25	2.58	2.39
K	3.63E-03	3.49E-03	2.80E-03	2.31E-03	2.64E-03	4.73E-03	3.72E-03	5.79E-03	5.02E-03	5.25E-03
TL2	191.07	198.70	247.24	300.00	262.50	146.48	186.27	119.74	137.96	131.27
CP estimated at longest time	2.93	3.15	3.29	4.39	3.89	1.55	2.00	1.27	1.28	1.18
Tmax	135.00	135.00	135.00	90.00	135.00	90.00	90.00	135.00	90.00	90.00
Cmax	9.64	9.49	8.91	9.43	10.10	11.02	8.48	8.82	8.51	9.53
AUC ^{0-t} to last	2711.73	3000.15	2226.55	3770.90	3085.60	2375.93	2355.04	2369.72	2063.31	2147.01
Tlast	480	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00	480.00
AUC ^{0-∞} Extrapolated to time infinity	480	3903.78	3900.39	5172.07	4557.34	2703.97	2892.43	2588.71	2318.44	2370.44
% extrapolated AUC ^{0-∞}	22.97	23.15	30.10	36.76	32.29	12.13	18.58	8.46	11.00	9.43
AUMC ^{0-t}	1.27E+06	1.35E+06	1.59E+06	2.53E+06	1.97E+06	6.95E+05	8.83E+05	6.04E+05	5.54E+05	5.38E+05
% extrapolated AUMC ^{0-∞}	49.99	51.17	61.78	68.71	64.10	37.61	45.59	23.68	31.25	27.81

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonimus, 2001, *Farmakope Obat Hewan Indonesia (Farmasetik dan Preklinik)*, Jilid 2, Cetakan Kedua, Direktorat Jendral Bina Produksi Peternakan, Departemen Pertanian Jakarta
2. Brander, G., Pugh, D., Bywater, R. And Jenkins, W., 1991, *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*, 5th Edition, Bailliere Tindall London
3. Cornelius, T., 2005, *Step by Step SPSS 13 Analisis Data Statistik*, PT. Andi, Yogyakarta
4. Ganiswarna, S. G., 1995, *Farmakologi dan Terapi*, PT. Gaya Baru, Jakarta
5. Katzung, B. G., 2001, *Basic and Clinical Pharmacology*, 8th Edition, McGraw-Hill Companies Inc. USA, (Edisi Bahasa Indonesia)
6. Kaya, S., Yarsan, E., Bayda, E., Akkaya, R., Aksoy, A., 2001, *Comparison of The Pharmacokinetics of Conventional and Long-Acting Formulations of Oxytetracycline in Sheep, Turkey* Journal Veterinary Animal Science 25, Page 173-177
7. Plumb, D. C., 1999, *Veterinary Drug Handbook*, 3th Edition, Iowa State University Press Ames
8. Rossoff, I. S., 1994, *Handbook of Veterinary Drugs and Chemicals*, 2nd Edition, Pharmatex Publishing Company, USA, William Heinemann Medical Books Ltd., London
9. Shargel, L., Yu, A. B. C., 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi Kedua, Cetakan Kedua, Alih Bahasa oleh : Fasich, Siti Sjamsiah, Universitas Airlangga Press, Surabaya