

PROFIL FARMAKOKINETIK BEBERAPA SEDIAAN ANTIBIOTIK DOKSISIKLIN PADA AYAM BROILER

NINA TRI YULIANTI, SRI WERDININGSIH, NI MADE RIA ISRIYANTHI, UNANG
PATRIANA, NURHIDAYAH, ELI NUGRAHA, ROSANA ANITA SARI, EMI RUSMIATI, DYAH
WIDIARIMBI, MARIA FATIMA PALUPI

Unit Uji Farmasetik dan Premiks

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

ABSTRAK

Telah dilakukan studi farmakokinetik terhadap 10 merek dagang sediaan antibiotik doksisisiklin serbuk dengan menggunakan 220 ekor ayam broiler (20 ekor /sediaan antibiotik, dan 20 ekor untuk kontrol), dimana dosis yang diberikan adalah 20 mg/kg berat badan secara oral. Konsentrasi doksisisiklin dalam plasma dihitung secara *bioassay* dan data untuk parameter farmakokinetik dianalisis dengan *Non-compartmental Analysis of Pharmacokinetic (NCOMP) - A Windows-based Program for Noncompartmental Analisis of Pharmacokinetic Data Version 3.1* yang dikembangkan oleh Paul B. Laub. Waktu absorpsi maksimum doksisisiklin setelah pemberian per oral dicapai pada menit ke-30 dan menit ke-60, dengan rata-rata konsentrasi maksimal dalam plasma adalah 43,264 ppm. Nilai rata-rata Area Under Curve (AUC) didapat 13848,07 ug mL/ menit. Rata-rata waktu bersihan total (CI) adalah 0,0015 mL/menit/kg berat. V_{ss} dalam pengkajian ini didapatkan 0,681 L/kg, sedangkan waktu paruh dari pengkajian ini didapatkan 324,349 menit (5,4 jam). Hasil ini menunjukkan bahwa dari 10 sampel doksisisiklin memberikan profil farmakokinetik yang berbeda-beda.

Kata kunci : farmakokinetik, doksisisiklin serbuk, ayam broiler, *bioassay*

ABSTRACT

Veterinary drugs pharmacokinetic of powder doxycycline have been studies in broiler. Studies using 10 (ten) powder doxycycline products in different brands to 100 broilers (10 broiler per group), with 20 mg/kg body weight dose administered orally. Doxycycline concentration in plasma was calculated by a microbial assay and the data were analyzed by Analysis of Pharmacokinetic (NCOMP) - A Windows-based Program for Noncompartmental Analisis of Pharmacokinetic Data Version 3.1 developed by Paul B. Laub. Doxycycline was rapidly absorbed after oral application at maximum time of 30 minutes and 60 minutes, with an average of maximum concentration in plasma 43,264 ppm. Average of AUC and CI are 13848,07 ug ml/minutes and 0,0015 ml/minutes/kg body weight. Half time elimination of doxycycline was 324,349 minutes (5,4 hours), and V_{ss} was 0,681 L/kg. The result showed that 10 products doxycycline profiles provided different pharmacokinetic values.

Key words : *pharmacokinetics, doxycycline, broiler chicken, bioassay*

PENDAHULUAN

Antibiotik mempunyai peranan penting dalam menyembuhkan penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri. Dalam kerjanya, antibiotik mempunyai luas kerja yang terbatas. Berdasarkan luas kerjanya, antibiotik terbagi atas antibiotik dengan kerja sempit, yakni antibiotik yang hanya memiliki spektrum sempit karena hanya aktif terhadap satu atau beberapa jenis bakteri saja, dan antibiotik dengan kerja luas, yakni antibiotik dengan spektrum luas karena aktif membunuh banyak jenis bakteri⁽⁹⁾.

Doksisiklin merupakan antibiotik turunan dari tetrasiklin (TC)⁽¹⁾. Tetrasiklin adalah salah satu golongan antibiotik yang mempunyai spektrum kerja luas. Pengobatan menggunakan antibiotik oral berspektrum luas kemungkinan dapat menimbulkan supra infeksi. Tetrasiklin digunakan untuk membunuh bakteri usus yang rentan terhadapnya. Tetapi jika digunakan dalam jangka panjang kemungkinan akan menyebabkan bakteri lain atau jamur tumbuh lebih bebas serta terjadi infeksi yang lebih berat. Tetrasiklin banyak digunakan untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh beberapa jenis bakteri gram positif dan gram negatif⁽⁹⁾. Tetrasiklin merupakan antibiotik pilihan terhadap infeksi-infeksi yang diakibatkan oleh organisme intraseluler, karena dapat menembus makrofag dengan baik, misalkan infeksi dengan *chlamydia*, *rickettsia*, dan terhadap *lyme disease*. Doksisiklin sendiri bersifat bakteristatis terhadap banyak kuman yang resisten terhadap TC atau penisilin. Resorpsinya dari usus hampir lengkap, sehingga tidak membahayakan flora usus serta memiliki masa paruh panjang yakni 14 hingga 17 jam⁽¹¹⁾.

Parameter farmakokinetik menggambarkan nasib obat dalam tubuh⁽⁷⁾. Fase ini meliputi waktu selama obat diangkut ke organ yang ditentukan, yaitu setelah obat dilepaskan dari bentuk sediaan, kemudian diabsorpsi ke dalam darah dan segera didistribusikan ke masing-masing jaringan di dalam tubuh. Di dalam darah, obat akan diikat oleh protein plasma darah dan reaksi ini bersifat reversibel. Hanya molekul obat bebas yang dapat menembus membran sel untuk masuk ke dalam sel-sel hati tempat terjadinya biotransformasi atau metabolisme,

sedangkan molekul bebas lainnya memasuki jaringan berbagai organ dan mempengaruhi fungsi faal atau fungsi biokimia sehingga terjadi efek obat. Sebagian lagi memasuki ginjal dan kadang-kadang langsung di ekskresi. Namun obat pada umumnya di ekskresi setelah mengalami biotransformasi. Proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) biasanya terjadi pada waktu yang bersamaan, baik secara langsung maupun tidak langsung. Proses ini biasanya meliputi perjalanan obat melintasi membran sel⁽¹⁰⁾.

Terdapat tiga jenis parameter farmakokinetik, 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⁾.

Setiap individu mempunyai gambaran farmakokinetik obat yang berbeda-beda. Dosis yang sama dari suatu obat bila diberikan dalam sekelompok individu dapat menunjukkan gambaran kadar dalam darah yang berbeda-beda dengan intensitas respon yang berlainan pula. Kenyataan hubungan konsentrasi obat dalam darah dengan respon yang dihasilkan tidak banyak bervariasi dibanding dengan hubungan dosis dengan respon⁽²⁾. Tujuan dari studi ini adalah untuk mengetahui profil farmakokinetik doksisiklin yang diberikan secara oral pada ayam broiler.

MATERI DAN METODE

Materi dan Alat

Materi yang digunakan untuk pengujian potensi dan farmakokinetik adalah standar doksisiklin, kuman uji *M. luteus* 9341, kuman uji *K. pneumoniae* 10031 dan kuman uji *B. cereus* 11778. Ayam broiler 120 ekor umur 4 minggu dengan berat 1 – 1,2 kg. Pakan ayam selama 15 hari

(pakan harus bebas antibiotik). Standar doksisisiklin (Sigma), produk doksisisiklin, pepton, *beef extract*, *bacto agar*, *yeast extract* (Becton Dickinson and Company), D(+) glukosa (Merck), EDTA, dan KH_2PO_4 (Sigma), kertas, *syringe*, spidol, alkohol, kertas label, *paper disc*, air.

Peralatan yang digunakan yakni neraca analitik (Shimadzu), inkubator (Shel lab), erlenmeyer, tabung, pH meter (Metrohm), pipet ukur, labu ukur, *baker glass*, botol duran 1000 mL, penangas, dan sendok timbang, *Autoclave* (Tomy autoclave), *magnetic stirrer* (Cienceware) dan *plate*,

Metode

Sampel antibiotik doksisisiklin serbuk diperoleh dari depo obat hewan atau peternakan ayam, yang diambil di 14 provinsi (Jawa Tengah, Kalimantan Timur, Lampung, NTB, Kalimantan Selatan, DIY, Banten, Riau, Kalimantan Barat, Jawa Timur, Jawa Barat, Bangka Belitung, Sulawesi Selatan, Sumatera Selatan dan Sumatera Barat). Tiap provinsi dipilih dua kota, dan dari tiap kota dipilih dua depo obat hewan atau peternakan. Di tiap depo atau dua peternakan diambil 2 sampel (masing-masing 2 sachet dengan nomor batch yang sama) obat doksisisiklin dengan merk yang berbeda.

Tiap sampel diuji potensinya dengan menggunakan metode *bioassay* di Unit Uji Farmasetik dan Premiks. Obat-obat yang lulus uji potensi dilanjutkan dengan uji profil farmakokinetika. Dipilih 10 produk yang berbeda. Tiap obat dicekakkan ke 20 ekor ayam dengan dosis 20 mg/kg berat badan. Total jumlah ayam yang diperlukan adalah 220 ekor, dimana 20 ekor sebagai kontrol. Setelah pemberian oral, kemudian 10 ekor ayam dari tiap kelompok uji dan kontrol diambil darahnya pada menit ke- 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 1440 dan 1800. Kandungan doksisisiklin dalam tiap plasma diuji dengan menggunakan *bioassay*.

Analisa data

Hasil konsentrasi dari *bioassay* kemudian diolah dengan menggunakan program komputer farmakokinetik NCOMP – A *Windows-based Program for Noncompartmental Analisis of Pharmacokinetic Data Version 3.1*

yang dikembangkan oleh Paul B. Laub untuk mendapatkan profil farmakokinetik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Seluruh produk doksisisiklin yang diperoleh diuji potensi antibiotiknya menggunakan metode *bioassay*. Hasil uji keseluruhan yang diperoleh, semua produk doksisisiklin tersebut memenuhi persyaratan mutu (MS) yang ditentukan, yakni 95-105% sebagaimana terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil uji potensi

No	Provinsi	Kabupaten / Kota	Jumlah Sampel	Jumlah *MS
1	Riau	Kota Pekanbaru	2	2
		Kota Pekanbaru	1	1
		Kota Pekanbaru	2	2
		Kab. Kuantan Singingi	2	2
		Kab. Kuantan Singingi	2	2
2	Bangka Belitung	Kota Pangkal Pinang	3	3
		Kota Pangkal Pinang	1	1
		Kota Pangkal Pinang	1	1
3	Sumatera Barat	Kab. Payakumbuh	2	2
		Kab. Payakumbuh	2	2
		Kab. Payakumbuh	1	1
		Kab. Payakumbuh	1	1
		Kab. BatuSungkar	2	2
4	Lampung	Kota Metro	2	2
		Kota Metro	2	2
		Kota Bandar Lampung	2	2
		Kota Bandar Lampung	2	2
5	Banten	Kota Tangerang	4	4
		Kota Tangerang	1	1
		Kota Tangerang	1	1
		Kab. Tangerang	1	1
		Kab. Tangerang	1	1
6	Jawa Barat	Kota Bandung	2	2
		Kota Bandung	3	3
		Kota Bandung	1	1
		Kota Bandung	2	2
7	Jawa Tengah	Kab. Boyolali	2	2
		Kab. Boyolali	2	2
		Kab. Salatiga	2	2
		Kab. Salatiga	2	2
8	Jawa Timur	Kota Surabaya	1	1
		Kota Surabaya	1	1
		Kota Lamongan	4	4
		Kota Lamongan	2	2
9	DI Yogyakarta	Kab. Kulonprogo	2	2
		Kab. Kulonprogo	2	2
		Kab. Bantul	2	2
		Kab. Bantul	2	2
10	NTB	Kota Mataram	2	2
		Kota Mataram	2	2
		Kab. Lombok	2	2
		Kab. Lombok	2	2

11	Kalimantan Selatan	Kota Banjarmasin	2	2
		Kota Banjarbaru	3	3
		Kota Banjarbaru	3	3
12	Kalimantan Timur	Kab. Tarakan	2	2
		Kab. Tarakan	2	2
		Kota Balikpapan	2	2
		Kota Balikpapan	2	2
13	Sulawesi Selatan	Kab. Maros	2	2
		Kab. Maros	3	3
		Kota Makassar	1	1
		Kota Makassar	2	2
		Kota Makassar	3	3
14	Kalimantan Barat	Kota Pontianak	2	2
		Kota Pontianak	2	2
		Kota Singkawang	2	2
		Kota Singkawang	2	2
15	Sumatera Selatan	Palembang	2	2
		Palembang	1	1
		Palembang	2	2
		Palembang	2	1
JUMLAH			120	120

Dari seluruh produk doksisisiklin yang telah lulus uji potensi, diambil 10 produk (PFD-084, PFD-086, PFD-048, PFD-091, PFD-065, PFD-090, PFD-078, PFD-071, PFD-075, dan PFD-169) untuk selanjutnya diuji farmakokinetiknya. Menurut Shergel & Andrew (2005), parameter farmakokinetik yang dihitung dalam pengkajian ini adalah *bioavailability* atau *availability* sistemik yang sering kali digambarkan oleh *area under curve* (AUC), volume distribusi (V_d), bersihan total (*Cl*), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$), konsentrasi plasma maksimum (C_{pmaks}) dan waktu maksimum (t_{maks}).

1. *Bioavailability* atau *Avaibility* Sistemik

Bioavailability (*Avaibility* Sistemik) atau AUC mencerminkan jumlah total aktif yang mencapai sirkulasi sistemik.

Tabel 2. Rata-rata konsentrasi doksisisiklin dalam serum ($\mu\text{g/mL}$)

Waktu (menit)	Kelompok									
	PFD-084	PFD-086	PFD-048	PFD-091	PFD-065	PFD-090	PFD-078	PFD-071	PFD-075	PFD-069
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	59,40	52,23	46,20	47,78	31,27	20,94	47,64	36,61	47,09	28,10
60	47,36	45,33	38,24	39,97	35,06	26,57	41,98	32,61	43,83	34,46
120	35,23	36,42	32,49	34,20	33,69	20,47	32,05	27,68	36,59	24,50
240	13,15	14,57	13,65	14,71	14,58	11,04	19,30	19,01	23,52	20,56
480	13,23	13,43	11,17	12,62	14,69	9,03	10,57	10,89	11,69	12,82
720	3,71	3,64	3,18	3,52	4,55	3,04	2,75	3,40	4,15	5,80
1440	1,80	1,79	2,61	2,73	3,56	1,65	1,59	1,34	1,72	2,02
1800	0,65	0,74	0,82	0,90	0,85	0,86	0,75	0,65	0,73	0,86

2. Volume Distribusi (V_d)

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.

3. Bersihan Total (*Cl*)

Cl merupakan volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu oleh seluruh tubuh (mL/menit). Parameter ini menunjukkan kemampuan tubuh untuk mengeliminasi obat.

4. Waktu Paruh Eliminasi ($t_{1/2}$)

$t_{1/2}$ 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.

5. Konsentrasi Plasma Maksimum (C_{pmaks})

C_{pmaks} menunjukkan konsentrasi obat maksimum dalam plasma setelah pemberian oral.

6. Waktu Maksimum (t_{maks})

t_{maks} merupakan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat maksimum setelah pemberian obat. Waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi maksimal tidak tergantung dari dosis tetapi tergantung dari laju absorpsi dan eliminasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Abdurahman D.** 2008. Biologi Kelompok Pertanian dan Kesehatan. Kelas XII. Penerbit Grafindo Media Pratama. Bandung. 91
2. **Anonim.** 2009. Kumpulan Kuliah Farmakologi. Edisi 2. Staf Pengajar Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 16
3. **Burnside JW. & Mcglynn TJ.** 1995. Adams Diagnosis Fisik. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 67
4. **Goren E. Dr-Jong WA. Doomenbal P. & Laurence T.** 1998. Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental Eschericia Coli Infection in broilers. Vet. Q. 10.48-52
5. **Rioud JL. & Reviere JE.** 1990. Pharmacokinetic and Metabolic Inertness of Doxycycline in Young Pigs. Am J Res. 51: 1271-1275
6. **Rowland M. & Tozer TN.** 1989. Clinical Pharmacokinetics: Concept and Application 2th Ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 3, 152-154, 163-164
7. **Shergel LA.** 2005. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan. Edisi kedua. Airlangga University Press. Surabaya
8. **Sumardjo D.** Pengantar Kimia. Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran dan Program Strata I Fakultas Bioesakta. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 434
9. **Syamsuni H.** 2006. Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 38
10. **Tjay TH & Rahardja K.** 2007. Obat – Obat Penting. Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. Edisi ke enam. PT Elex Media Komputindo. Jakarta. 78-80