

PENGGUNAAN ANTIBIOTIK FLUOROKUINOLON SEBAGAI OBAT HEWAN (Ulasan Ilmiah/Review Article)

MUHAMMAD ZAHID¹ DAN ISNINDAR²

¹Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Gunungsindur, Bogor, Jawa Barat

²Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat

ABSTRAK

Fluorokuinolon merupakan salah satu antibakteri sintesis yang digunakan untuk mengobati berbagai jenis infeksi bakteri pada manusia dan hewan. Antibakteri ini menghambat aktifitas DNA gyrase dengan mengganggu proses atau reaksi pembentukan kembali DNA (*DNA-rejoining reaction*). Saat ini antibiotik fluorokuinolon beredar luas di seluruh dunia termasuk di Indonesia dengan 50 nama generik yang berbeda untuk penggunaan pada manusia dan hewan. Di Indonesia, enrofloksasin, siprofloksasin dan norfloksasin merupakan fluorokuinolon obat hewan yang memiliki jumlah merek dagang terbanyak. Secara umum, fluorokuinolon sangat efektif terhadap bakteri Gram negatif dan efektif terhadap beberapa bakteri Gram positif, termasuk *Chlamydia*, *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, dan *Ureaplasma*. Penggunaan klinik pada hewan ditujukan untuk mengobati penyakit *CDR complex*, *pneumonia*, *colibacillosis*, *snot/infectious coryza*, *fowl cholera*, *salmonellosis*, *staphylococcus*, *streptococcus*, *fowl thypoid*, *pullorum*, *Mycoplasmosis*, infeksi kulit, jaringan lunak dan saluran kemih. Pesatnya penggunaan fluorokuinolon tanpa pengawasan di perternakan maupun perikanan menyebabkan timbulnya akumulasi residu di dalam makanan asal hewan dan laut serta memicu terjadinya resistensi bakteri. Masalah keamanan pangan dan resistensi bakteri yang terkait dengan fluorokuinolon akan berdampak terhadap masalah kesehatan manusia.

Kata kunci: antibiotik fluorokuinolon, hewan, penggunaan klinik, keamanan pangan, kesehatan manusia

ABSTRACT

The fluoroquinolones are a series of synthetic antibacterial agents that used in the treatment of a variety of bacterial infections in both human and animals. These antibacterial agents inhibit the DNA gyrase by interfering the DNA-rejoining reaction. Recently, fluoroquinolone antibiotics are available worldwide and Indonesia with 50 different generic names for human and animal uses. Enrofloxacin, ciprofloxacin and norfloxacin are fluoroquinolone antibiotics which have the largest number of brand names available in Indonesia. Generally, fluoroquinolones are more effective to Gram negative bacteria and effective for certain Gram positive bacteria, including Chlamydia, Mycobacteria, Mycoplasma, and Ureaplasma. Fluoroquinolones are administered clinically in animal treatment for CDR complex, pneumonia, colibacillosis, snot/infectious coryza, fowl cholera, salmonellosis, staphylococcus, streptococcus, fowl thypoid, pullorum, Mycoplasmosis, skin, soft tissues and urinary tract infections. Using fluoroquinolones intensively uncontrolled in livestock and aquaculture practices lead to the accumulation of residues in animal-derived products and seafoods and trigger the development of bacterial resistance. Food safety and bacterial resistance associated with fluoroquinolones may affect of human health problem.

Key words: fluoroquinolone antibiotics, animal, clinical use, food safety, human health

Daftar Isi:

1. Pendahuluan
2. Tinjauan umum
3. Struktur kimia
4. Generasi kuinolon
5. Mekanisme kerja
6. Hubungan struktur-aktifitas
7. Penggunaan klinik dan terapi pada hewan
8. Obat-obatan fluorokuinolon
9. Farmakokintik
10. Efek samping dan interaksi obat
11. Masalah kesehatan publik
12. Masalah keamanan pangan
13. Batas maksimum residu
14. Masalah lingkungan
15. Kesimpulan
16. Pustaka

1. Pendahuluan

Obat kuinolon tertua dari antimikroba sintetik yaitu asam nalidiksat sudah sejak lama digunakan untuk mengobati infeksi saluran pernapasan pada manusia. Efektifitas dan khasiat obat ini relatif ringan karena keterbatasan efek terapetiknya dan resistensi yang cepat berkembang (9). Selama 2 (dua) dekade terakhir ini, penelitian mengenai 4-kuinolon-3-karboksilat telah membawa kepada penemuan 6-fluoro-7-piperazinil-4-kuinolon atau dikenal dengan fluorokuinolon yang aktif terhadap bakteri Gram negatif dan Gram positif secara *in vitro* (18), bakteri pathogen intraselular (13), mikroba yang resisten terhadap trimetoprim/sulfonamide (34) maupun *mycoplasma* (7).

Meskipun telah banyak fluorokuinolon yang disintesis, hanya beberapa yang dikembangkan dan digunakan dalam obat hewan termasuk diantaranya adalah amifloksasin, benofloksasin, danofloksasin, difloksasin, enrofloksasin, marbofloksasin, norfloksasin, ofloksasin, orbifloksasin, sarafloksasin dan siprofloksasin (36). Enrofloksasin merupakan fluorokuinolon pertama yang diperkenalkan dan digunakan sebagai obat hewan dengan metabolit utamanya yaitu siprofloksasin. Fluorokuinolon bersifat bakterisidal, dengan target utamanya adalah DNA *gyrase* bakteri (tipe II topoisomerase).

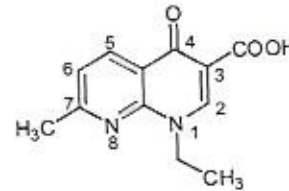
Antimikroba ini tidak menimbulkan resistensi plasmidik (*plasmidic resistance*), akan tetapi setelah percobaan secara *in vitro* (12) atau penggunaan secara klinik muncul mutasi (*resistant mutants*) yang dapat diisolasi. Isolat mutan ini menunjukkan reaksi silang (*cross reactivity*) terhadap kuinolon dan fluorokuinolon yang berbeda, namun tidak menyebabkan reaksi silang terhadap antimikroba lainnya.

Dalam artikel atau ulasan ilmiah ini akan dibahas penggunaan fluorokuinolon sebagai obat hewan meliputi tinjauan umum, generasi kuinolon yang diproduksi, mekanisme kerja, penggunaan klinik dan indikasi, farmakokinetik, efek samping dan interaksi. Selain itu dibahas juga mengenai hubungan fluorokuinolon dengan masalah lingkungan, keamanan pangan dan kesehatan manusia.

2. Tinjauan umum

Asam nalidiksat pertama kali ditemukan oleh George Leshner dan rekannya pada tahun 1962, dan sejak saat itu asam nalidiksat telah menjadi antimikroba penting untuk pengobatan infeksi saluran kemih pada manusia. Saat ini asam nalidiksat banyak digunakan sebagai prekursor untuk mensintesis derivat kuinolon lain yang lebih poten (41). Asam nalidiksat, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1, berasal dari rekristalisasi 7-kloro-4-quinoline yang diperoleh dari sintesis klorokuin yang digunakan untuk

mengobati malaria selama Perang Dunia II. Derivate kuinolon yang paling banyak digunakan secara klinis adalah fluorokuinolon (*fluoroquinolones*, FQ), yang memiliki atom fluor pada sistem cincin pusat, biasanya pada posisi C-6 atau C-7.

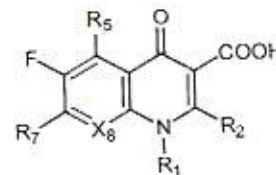


Gambar 1. Struktur 7-chloro-4-quinoline (asam nalidiksat)

Antibiotik kuinolon seperti: asam oksolinik, sinoksasin dan asam pipemidik diperkenalkan untuk penggunaan klinik pertama kali pada tahun 1970. Antibiotik-antibiotik ini memiliki spektrum aktivitas antibakteri yang sempit (*narrow spectrum antibacterial*), sering menimbulkan efek samping, penetrasi ke jaringan, distribusi dan konsentrasi serum yang tidak memadai, menyebabkan pengembangan sintesis derivat kuinolon yang lebih ampuh dan dikenal sebagai FQ. Norfloksasin adalah FQ pertama kali disintesis yang memiliki aktivitas spektrum antibakteri yang lebih baik dari antibiotik kuinolon sebelumnya (41).

3. Struktur kimia

6-fluorokuinolon juga dikenal sebagai 4-kuinolon berasal dari asam nalidiksat dan asam oksolinik. Beberapa substitusi dari struktur FQ seperti yang terlihat pada Gambar 2 adalah substitusi R1, biasanya gugus alkil (misalnya siklopropil, etil, fluoretil, metilamino), kelompok fluorofenil, thiazine atau cincin oksazin. Substitusi R2 sering merupakan turunan piperazin (*piperazin-1-il*, *4-metilpiperazinil-1*, *3-metilpiperazinil-1*) dan substitusi X baik atom karbon ataupun nitrogen.



Gambar 2. Struktur kimia umum FQ

Struktur dasar FQ memiliki beberapa fitur sebagai berikut: sebuah atom nitrogen pada posisi 1 pada struktur cincin aromatik bisiklik, kelompok asam karboksilat pada posisi 3 (tiga) penting untuk aktivitas antimikroba dan atom fluor pada posisi 6 (enam) berfungsi untuk meningkatkan efektivitas dan spektrum aktivitas terhadap bakteri Gram negatif dan positif. Selain itu, gugus karboksilat pada posisi

3 (tiga) bersifat asam, sedangkan 7-piperazinilkuinolon termasuk kelompok amina bersifat basa. Kebanyakan FQ sangat larut dalam larutan asam dan basa. Kelarutan dalam air pada pH fisiologis bervariasi tergantung pada substitusi pada FQ atau inti asam karboksilat kuinolon. FQ dalam bentuk garamnya mudah larut dan umumnya stabil dalam larutan air (8).

4. Generasi kuinolon

Kuinolon dibagi dan dikelompokkan berdasarkan spektrum antibakteri (aktivitas spektrum sempit atau luas), senyawa yang terfluorisasi (*fluorinated*) atau dikenal sebagai fluorokuinolon (FQ), metode yang digunakan (untuk mensintesis dan mengembangkan generasi baru), tanggal paten, dekade tertentu (yaitu tahun 60an, 70an, 80an dan seterusnya) dan perubahan struktural (berguna untuk meningkatkan aktivitas biologis dan farmakologis) (7). Namun, tidak ada standar yang digunakan untuk menentukan obat mana yang termasuk ke dalam generasi tertentu. Umumnya, generasi pertama menunjukkan aktivitas spektrum tersempit dari generasi berikutnya.

Saat ini, kuinolon generasi pertama jarang digunakan karena toksisitas yang sangat parah terhadap manusia dan hewan. Misalnya, asam nalidiksik adalah obat kuinolon pertama yang tercantum sebagai karsinogen pada tahun 1998, termasuk beberapa generasi lain yang dilarang dari praktek klinis. Tabel 1 menunjukkan FQ antibiotik yang diproduksi berdasarkan generasi, dan Tabel 2 menyajikan antibiotik FQ yang digunakan dalam obat hewan (5, 26, 32) sedangkan Tabel 3 menampilkan FQ yang digunakan sebagai obat hewan yang beredar di Indonesia (3).

Tabel 2. Antibiotik FQ yang digunakan sebagai obat hewan yang beredar di dunia

Antibiotik FQ	Status
Ciprofloxacin	Tersedia
Danofloxacin	Tersedia
Difloxacin	Tersedia
Enrofloxacin	Tersedia
Flumequine	Tersedia
Ibalofloxacin	Tersedia
Marbofloxacin	Tersedia
Orbifloxacin	Tersedia
Sarafloxacin	Tersedia

Tabel 3. Antibiotik FQ yang digunakan sebagai obat hewan yang beredar di Indonesia

Antibiotik FQ	Jumlah merek dagang	Status
Enrofloksasin	73	Tersedia
Flumequin	22	Tersedia
Levofloksasin	2	Tersedia
Marbofloksasin	2	Tersedia
Norfloksasin	19	Tersedia
Asam Oksolinat	2	Tersedia
Siprofloksasin	20	Tersedia

5. Mekanisme kerja

Ada dua enzim yang memiliki peran penting dalam replikasi DNA dan proliferasi, yaitu girase DNA dan topoisomerase IV (6). DNA girase adalah enzim penting yang diperlukan untuk kehidupan bakteri. DNA bakteri umumnya dalam keseimbangan antara untai konformasi DNA sirkular tertutup ganda (*circular double DNA strand conformation*) dan struktur superkoil negatif (*highly negatively supercoiled structure*). Peran DNA girase adalah untuk mengontrol topologi DNA bakteri dan fungsi kromosom dengan mempertahankan *supercoiling* DNA negatif. Selain penting untuk replikasi DNA dan juga bertanggung jawab untuk menghilangkan *supercoiling* negatif, DNA girase membantu dalam membengkokkan (*bending*) dan melipat (*folding*) DNA dan menghapus knot. Topoisomerase IV di sisi lain, bertanggung jawab untuk memisahkan produk dari replikasi DNA, yang merupakan bagian molekul DNA yang saling terkait (*interlinked*) (17). FQ menghambat DNA gyrase dan enzim topoisomerase IV dengan mengikat kompleks enzim-DNA dan mengakibatkan denaturasi enzim (19).

6. Hubungan struktur aktivitas (*Structure Activity Relationships, SARs*)

Hubungan aktivitas struktur antibiotik FQ telah dipelajari secara intensif untuk meningkatkan efektivitas dan memperluas spektrum aktivitas antibakteri. Gugus alkil pada posisi 1 (R_1) membantu dalam aktivitas antimikroba. Optimasi substitusi alkil pada kelompok struktur kuinolon yaitu etil dalam kelompok norfloksasin dan *cyclopropyl* dari siprofloksasin telah meningkatkan aktivitas antibakteri dalam hal sensitivitas dan konsentrasi hambatan minimum (*minimum inhibitor concentration, MIC*) terhadap bakteri. Sebuah atom fluor pada posisi 6 (enam) menunjukkan peningkatan efektivitas terhadap bakteri Gram negatif dan memperluas spektrum aktivitas terhadap bakteri Gram positif. Struktur (*moiety*) yang mengandung nitrogen yang bersifat basa dapat meningkatkan penetrasi jaringan dan meminimalkan toksisitas pada sistem saraf pusat. Selanjutnya, perubahan farmakokinetik senyawa bisa dilakukan dengan memodifikasi kelompok substitusi pada posisi 2, 5 dan 7 dari struktur dasar FQ (8, 41).

7. Penggunaan klinik dan terapi pada hewan

FQ adalah antibakteri sintetis yang secara luas digunakan untuk hewan terhadap berbagai infeksi bakteri (8). Ada sekitar 50 FQ yang digunakan di seluruh dunia untuk pengobatan pada hewan dan manusia. Amifloksasin, siprofloksasin, danofloksasin, enrofloksasin, gatifloksasin, marbofloksasin dan norfloksasin adalah beberapa FQ yang digunakan dalam pengobatan hewan.

FQ memiliki karakteristik farmakokinetik umum seperti penyerapan yang baik, diserap dengan baik dari tempat injeksi parenteral dan juga didistribusikan ke berbagai jaringan dalam tubuh (8,15,41). Tabel 4 menyajikan FQ sebagai obat hewan untuk pertama kalinya diperkenalkan di pasaran (8).

Tabel 4. Antibiotik FQ sebagai obat hewan yang diproduksi pertama kali

Nama Generik	Nama Dagang	Tahun pertama diperkenalkan	Produsen
Norfloxacin	Noroxin	1983	Kyorin/ Merck
Pefloxacin	Peflacine	1985	Roger Bellon
Ofloxacin	Floxin	1985	Daiichi/Ortho
Ciprofloxacin	Cipro	1986	Bayer
Enoxacin	Penetrex	1986	Dainippon/ RPR
Lomafloxacin	Maxaquin	1989	Hokuriku/ Unimed
Tosufloxacin	Tosuxacin	1990	Abbott/ Toyama
Temafloxacin*	OmniFloX	1992	Abbott
Fleroxacin	Quinodic	1992	Roche
Nadifloxacin	Acutum	1992	Otsuka
Rufloxacin	Qari	1992	Mediolanum

*ditarik dari pasaran

Pada umumnya FQ sangat efektif untuk mengobati CDR (*chronic respiratory disease*) complex, *Colibacillosis*, *Snot/infectious Coryza*, *Fowl Cholera*, *Salmonellosis*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Fowl thypoid*, *Pullorum*, dan *Mycoplasmosis* pada unggas (3). Pada hewan kesayangan, seperti kucing dan anjing, FQ digunakan untuk mengobati infeksi kulit, jaringan lunak dan saluran kemih (4). Untuk hewan besar seperti sapi, FQ juga efektif untuk mengobati infeksi saluran pernapasan (*pneumonia*) dan infeksi saluran pernafasan lainnya yang disebabkan oleh *Histophilus somni* (4). Tabel 5 menggambarkan dosis antibiotik FQ berbeda untuk obat hewan (4, 8)

Tabel 5. Dosis dari beberapa FQ yang digunakan dalam pengobatan hewan

Obat	Dosis
Enrofloxacin	- 5 mg/kg BB/hari, oral untuk kucing
	- 5-20 mg/kg BB/hari, oral untuk anjing
	- 10 mg/kg BB/hari, oral untuk bebek
	- 7.5-10 mg/kg BB/hari, oral untuk kuda
	- 5 mg/kg BB/hari, oral untuk kelinci
	- 2,5 mg kg BB/hari, injeksi intramuskular dan 5 - 20 mg/kg BB/hari, injeksi intravena, untuk anjing
	- 2.5 mg kg BB/hari, injeksi intramuscular, untuk kucing
	- 7,5 - 12,5 mg kg BB, dosis tunggal atau 2,5 - 5 mg kg BB/hari diberikan

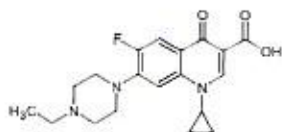
Norfloksasin	- selama 3 5 hari, injeksi subkutan untuk sapi. Waktu henti obat: 28 - 36 hari.
	- 10 mg/kg BB/hari, penggunaan parenteral, untuk bebek 5 mg/kg BB/hari, injeksi intravena, untuk kuda 5 - 10 mg/kg BB setiap 24 jam, oral and injeksi subkutan untuk babi 1 ml/1-2 L. air minum atau 10 mg/kg BB/hari diberikan selama 3-5 hari berturut turut, oral untuk unggas. Waktu henti obat: 12 hari
Siprofloksasin	- 22 mg/kg BB setiap 12 jam, oral untuk anjing and kucing 1 mL/1-2 l. air minum atau 10 mg/kg BB/hari diberikan selama 3-5 hari berturut-turut, oral untuk unggas. Waktu henti obat: 5 (lima) hari
	- 10 - 20 mg/kg BB setiap 24 jam, oral untuk anjing dan kucing 10 - 15 mg/kg BB setiap 24 jam, intravena untuk anjing 0,5 mL atau 1 g 2 L. air minum, diberikan selama 3-5 hari berturut-turut, untuk unggas. Waktu henti obat: 5 (lima) hari
Danofloksasin	- 6 mg/kg BB, 2 kali selama 48 jam, injeksi subkutan untuk sapi. Waktu henti obat: 4 - 7 hari
Flumekuoin	- 8 mg/kg BB/hari, oral untuk sapi usia seminggu - 15 mg/kg BB/hari, oral untuk sapi usia lebih dari 6 (enam) minggu
Sarafloxacin	- 20 - 40 µg/ml. dalam air minum selama 5 (lima) berturut-turut, oral untuk ayam
	- 30 - 50 µg/mL dalam air minum selama 5 (lima) berturut-turut, oral untuk kalkun

8. Obat-obat FQ Untuk Hewan

Berikut ini beberapa obat FQ yang banyak beredar di Indonesia berdasarkan jumlah merek dagang yang tersedia.

a. Enrofloksasin

Enrofloksasin secara kimia dikenal sebagai 3-kuinolin asam karboksilat, 1-siklopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso, dengan rumus empiris dari $C_{17}H_{22}FN_3O_3$, dan berat molekul dari 359,4 g/mol, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4. Serbuk kristal berbentuk jarum berwarna putih atau agak kuning, tidak berbau dan berasa dan tersedia dalam garam hidroklorida, laktat, dan sodium. Enrofloksasin sangat larut dalam asam atau basa media, larut dalam dimetil formamida, sedikit larut dalam kloroform, metanol dan tidak larut dalam air (4). Saat ini enrofloksasin yang telah terdaftar di Kementerian Pertanian sebanyak 73 nama dagang (3). Enrofloksasin pertama kali dipasarkan di bawah nama dagang Baytril oleh Bayer Corporation.

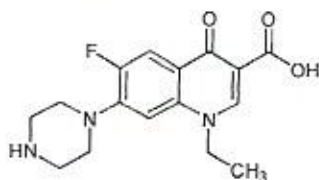


Gambar 4. Struktur kimia enrofloksasin

Enrofloksasin memiliki aktivitas antibakteri berspektrum luas terhadap bakteri Gram-negatif dan Gram-positif dan aktif baik pada fase diam maupun pertumbuhan dari replikasi bakteri. Aktivitas bakterisidal enrofloksasin terjadi dalam waktu 20-30 menit setelah pemberian. Ketersediaan hayati (*bioavailability*) enrofloksasin sangat baik di dalam saluran cerna mamalia dan pedet, dengan hingga 80% dosis yang diberikan diserap ke dalam sirkulasi sistemik. Penyerapan secara oral berlangsung cepat dengan konsentrasi serum puncak mencapai 1 - 2 jam setelah pemberian. Enrofloksasin tidak membentuk ikatan kompleks dengan protein plasma, sehingga memungkinkan metabolit secara bebas melewati membran plasma (27). Metabolisme enrofloksasin bervariasi diantara spesies. Metabolit utama enrofloksasin adalah siprofloksasin, dengan menghasilkan beberapa biotransformasi/metabolit lainnya, seperti: N-dealkilasi, konjugasi glukoronid menjadi nitrogen di posisi para pada cincin piperazinil, oksidasi di posisi orto menjadi substitusi amin.

b. Norfloksasin

Norfloksasin dengan nama kimia 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)-3 kuinolin asam karboksilat, memiliki rumus empiris $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5, adalah bubuk putih atau kristal kuning pucat dengan berat molekul 319,34 g/mol. Norfloksasin mudah larut dalam asam asetat glasial, dan sedikit larut dalam etanol, metanol dan air (4). Norfloksasin adalah antibakteri kuinolon pertama dengan substitusi atom fluor yang pada posisi C-6 dan piperazine di posisi C-7. Substitusi ini berguna untuk meningkatkan aktifitas antibakterinya dibandingkan dengan kuinolon sebelumnya yaitu asam nalidixat (11).



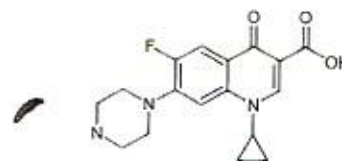
Gambar 5 Struktur kimia norfloksasin

Norfloksasin merupakan FQ generasi kedua yang dikembangkan oleh Kyorin Seiyaku KK dari *The Japanese Society of Chemotherapy* dan dipatenkan pada tahun 1979.

Kyorin kemudian memberikan kepada *Merck and Company, Inc*, lisensi eksklusif di Jepang pada tanggal 4 September 1980. Saat ini norfloksasin yang tersedia di pasaran Indonesia sebanyak 19 merek dagang (3).

c. Siprofloksasin

Siprofloksasin, seperti yang terlihat pada gambar 3, dengan nama kimia 1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)-3 kuinolin asam karboksilat, memiliki rumus empiris $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ dan berat molekul 331,4 g/mol, merupakan serbuk kristal berwarna kekuningan dan larut dalam larutan asam dan basa (4).



Gambar 3. Struktur kimia siprofloksasin

Siprofloksasin adalah generasi kedua FQ yang paling ampuh melawan bakteri Gram-positif, namun kurang aktif terhadap bakteri Gram-negatif. Siprofloksasin pertama kali diperkenalkan dan dipatenkan oleh Bayer AG pada tahun 1983 dan disetujui penggunaannya di Amerika Serikat oleh *Food Drug Administration* (FDA) pada tahun 1987. Di Indonesia, siprofloksasin memiliki sekitar 20 nama merek dagang obat hewan yang beredar di pasaran (3).

Siprofloksasin tersedia dalam bentuk oral maupun injeksi dan digunakan untuk pengobatan berbagai jenis penyakit infeksi pada unggas, hewan kesayangan dan hewan besar. Pada penggunaan oral untuk anjing, dosis siprofloksasin yang diberikan adalah 10-20 mg/kg BB/hari, sedangkan untuk parenteral adalah 10-15 mg/kg BB/hari (4). Penggunaan siprofloksasin dengan obat lainnya, seperti amoksisilin, klindamisin, deksametason, floksasilin dan heparin harus diperhatikan karena adanya interaksi obat. Jika siprofloksasin akan diberikan secara bersamaan dengan obat-obatan tersebut, maka tiap obat tersebut harus digunakan secara terpisah berdasarkan dosis yang dianjurkan serta rute pemberian tiap obat (4).

9. Farmakokinetik

Pada umumnya FQ diserap melalui saluran pencernaan dengan tingkat penyerapan yang berbeda, dari tingkat penyerapan rendah yaitu 55% untuk norfloksasin sampai 95% untuk ofloksasin, lomefloxacin, temafloxacin, dan pefloxacin. Penyerapan FQ tidak dipengaruhi oleh adanya makanan (33). Pada kucing, anjing dan babi penyerapan bisa mencapai 100%, akan tetapi pada ruminant umumnya

lebih kecil, sekitar 10 – 50% khususnya untuk enrofloksasin (39). Pemberian secara intravena tidak memberikan profil farmakokinetik yang berbeda dengan oral, termasuk waktu paruh, volume distribusi, eliminasi dan metabolisme (31).

FQs secara luas didistribusikan di dalam jaringan tubuh dan cairan dan mencapai konsentrasi tinggi di banyak jaringan, seperti ginjal, hati, empedu, prostat, uterus and tuba falopi, dan tulang, kecuali sistem syaraf pusat dan mata, pada hewan seperti kucing, sapi, ayam, anjing, kuda, babi dan kelinci (24, 28, 29). Perbedaan volume distribusi diantara FQ dipengaruhi oleh konsentrasi plasma maksimum. Obat dengan volume distribusi paling rendah larut sedikit dalam cairan tubuh dan memproduksi konsentrasi plasma paling tinggi dibandingkan obat dengan volume distribusi tinggi. Akibatnya, untuk mencapai konsentrasi serum puncak, obat dengan volume distribusi tinggi memerlukan dosis yang lebih tinggi (33).

Ikatan FQ-protein (*FQ-protein binding*) bervariasi tiap spesies dan tergantung dari konsentrasi FQ yang diberikan. Misalnya, danofloksasin terikat protein hingga 50% jika diberikan dengan konsentrasi 50 ng/mL pada sapi (14), ikatan siprofloksasin protein mencapai hingga 19% jika 1 – 2 µg/mL diberikan pada anjing (40), dan protein mengikat enrofloksasin hingga 24% jika diberikan kepada ayam dengan konsentrasi 1 – 2 µg/mL (31).

Enrofloksasin mengalami biotransformasi menjadi siprofloksasin melalui proses de-etilasi dan dikenal juga sebagai salah satu metabolit enrofloksasin yang memiliki aktifitas antibakteri yang hampir sama. Oleh karena itu, pengujian mikrobiologik dalam studi farmakokinetik biasanya mengukur aktifitas kombinasi enrofloksasin dan siprofloksasin (23). Setelah penggunaan oral pada kucing, waktu paruh untuk konversi enrofloksasin menjadi siprofloksasin adalah 13 menit (35).

Jalur ekskresi FQ utama adalah ginjal dan hati merupakan jalur ekskresi kedua (29). Misalnya 70 % dari dosis oral marbofloksasin pada kucing dikeluarkan melalui urin, dan lebih dari 85 % dosis parenteral orbifloksasin diekskresikan melalui ginjal pada sapi, kucing, anjing dan babi (25, 37). Selain itu, ekskresi melalui ginjal penting untuk pefloxacin dan lomefloxacin, sedangkan, mekanisme hati adalah penting untuk pefloxacin. Kedua mekanisme ginjal dan hati juga berlaku untuk FQ lain seperti norfloksasin, siprofloksasin, enoxacin, tosufloxacin dan sparfloksacin (31).

10. Efek samping dan interaksi obat

Efek samping yang berhubungan dengan FQ pada umumnya adalah pertumbuhan abnormal pada tulang rawan, saluran urin dan pencernaan, serta susunan syaraf pusat (4). Efek samping lain yang juga dilaporkan diantaranya adalah gangguan retina termasuk kebutaan

akut dan *mydriasis* pada anjing yang diberikan dosis lebih dari 5 mg/kg/hari (1). FQ dapat menyebabkan anoreksia, penurunan nafsu makan, diare dan muntah pada kucing dan anjing dengan pemberian enrofloksasin pada 7 – 10 bulan kucing dengan dosis 5 – 15 mg/kg selama 30 hari (1). Reaksi hipersensitif seperti anafilaksis, reaksi anapilaktoid dan udema wajah, juga terjadi dengan pemberian orbifloksasin pada kucing berumur 8 (delapan) bulan dengan dosis 10 (sepuluh) kali lebih tinggi dari dosis yang dianjurkan selama 2 (dua) minggu. *Arthropathy* juga biasanya terjadi pada hewan yang belum dewasa, seperti anak kuda, anjing, tikus dan marmut (20).

FQ dapat mencapai konsentrasi tinggi di dalam urin, karena ginjal merupakan rute utama ekskresi obat-obatan ini. FQ memiliki kelarutan yang rendah di dalam air, sehingga mudah membentuk kristal di dalam urin dan menyebabkan urin bersifat asam (*acidic urine*) (39). Kristaluria akan menjadi sebuah permasalahan bagi hewan karnivora yang mengkonsumsi protein tinggi (*high-protein diet*).

Semua FQ berinteraksi dengan *divalent*, *trivalent* atau *multivalent* kation seperti aluminium magnesium, kalsium, besi atau seng yang digunakan secara bersamaan dapat mengurangi penyerapan FQ (6). Oleh karena itu interaksi FQ terkait dengan kation dapat dihindari dengan pemberian produk yang mengandung kation setelah 2 sampai 4 jam pemberian FQ. Interaksi lain dapat terjadi antara FQ dan NSAID (*non steroid anti-inflammatory drug*), dimana enoksasin atau siprofloksasin dan fenbufen dapat menyebabkan kejang-kejang. Interaksi ini terjadi karena NSAID berkompetisi dengan pen FQ menghambat reseptor asam α -aminobutyric (19). FQ juga berinteraksi dengan teofilin dan metil-xantin seperti kafein, dengan menghambat sistem enzim CYP-450 hepatic yang secara signifikan mengurangi metabolisme xantin, sehingga meningkatkan eliminasi teofilin dan kafein (6,8). Sebagai contoh, eliminasi teofilin berkurang 43% pada anjing apabila digunakan secara bersamaan dengan enrofloksasin 5 mg/kg/BB selama 24 jam, dan meningkatkan konsentrasi serum puncak secara nyata, sedangkan farmakokinetika enrofloksasin tidak berubah (35).

11. Masalah kesehatan masyarakat

Banyak bakteri patogen seperti *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli*, *Listeria* dan *Yersinia* yang dapat ditularkan melalui makanan ke manusia (38). FQ diberikan untuk mengobati, mencegah, dan mengendalikan penyakit menular sehingga meningkatkan efisiensi pakan dan produktifitas. Penggunaan antibiotik secara berlebihan, dosis yang tidak tepat, penggunaan dalam waktu yang lama ataupun tidak mematuhi aturan waktu henti obat akan dapat menyebabkan memacu terjadinya resistensi bakteri

dan akumulasi residu FQ di dalam makanan asal hewan. Akumulasi residu dan penyebaran resistensi bakteri patogen dari makanan ke manusia akan memiliki dampak yang serius terhadap kesehatan manusia, khususnya pengobatan infeksi kuman terhadap manusia (10).

Banyak antimikroba termasuk FQ yang diberikan kepada hewan, baik identik atau terkait dengan obat yang digunakan pada obat manusia seperti penisilin, tetrasiklin dan sefalosporin. Setelah patogen resisten terjadi, gen akan menyandikan resistensi tidak hanya terhadap antibiotik tertentu atau yang bersangkutan, tetapi terhadap seluruh kelas atau grup antimikroba atau dapat menyebabkan resistensi silang dengan senyawa dengan struktur yang sama. Masalah ini dapat menyebabkan keterbatasan dalam pilihan pengobatan dan mengakibatkan komplikasi medis jangka panjang, biaya tinggi dan bahkan kegagalan pengobatan (2).

12. Masalah keamanan pangan

Berkenaan dengan keamanan pada manusia, penggunaan FQ yang meningkat pada hewan menyebabkan adanya residu FQ di dalam makanan asal hewan. melaporkan bahwa 10 mg norflokasin/kg/BB yang diberikan kepada pedet secara intramuscular, ditemukan residu norflokasin pada hati dengan konsentrasi 50-100 µg/kg setelah pemberian 72 – 120 jam. Selain itu, enrofloksasin digunakan secara intramuskular dengan dosis 8 mg/kg sekali sehari selama 4 hari, enrofloksasin dan *oxometabolite* masih bertahan di ginjal dan hati selama 12 hari pada konsentrasi 0,015 µg/g (1).

13. Batas Residu Maksimum (BMR) atau *Maximum Residue Limits* (MRLs)

Untuk melindungi konsumen terhadap residu FQ dan menjamin keamanan bahan kimia di dalam komoditas pangan, tingkat BMR/MRL harus ditetapkan oleh otoritas pengawas di tingkat nasional dan internasional. Selama tiga dekade terakhir, join komite FAO/WHO telah mengevaluasi banyak bahan kimia di dalam makanan, *food additives*, kontaminan, residu obat hewan dan pestisida. Residu adalah jumlah obat dan / atau metabolitnya yang masih ada di dalam jaringan yang dapat dimakan (*edible tissue*) dari hewan yang diobati pada saat dipotong atau yang telah berbentuk produk lainnya seperti susu dan telur (10).

BMR merupakan alat pengawas untuk menentukan jumlah maksimum residu dari bahan aktif obat hewan tertentu yang dapat diterima dalam komoditas makanan tertentu (21). Studi residu harus dilakukan untuk menentukan BMR. Studi residu memberikan informasi tentang keberadaan residu obat hewan pada jaringan yang

dapat dimakan dari spesies target seperti jaringan otot, lemak, hati dan ginjal. Informasi penting lain yang dilaporkan dalam studi ini adalah rute pemberian obat (dalam pakan atau air minum, per injeksi atau rute lainnya) dan lama pemberian obat yang harus sesuai dengan rute pemberian yang dimaksudkan dan jangka waktu pengobatan (20).

Berkenaan dengan residu antibiotik FQ di dalam makanan asal hewan yang dapat mempengaruhi kesehatan masyarakat, beberapa badan pengawas telah menetapkan batas residu maksimum. Batas maksimum residu untuk enrofloksasin di Uni Eropa (UE)/*European Union* (EU) adalah 30 µg/kg dalam ginjal, hati dan otot pada babi, sapi dan unggas, yang dihitung dengan menjumlahkan residu enrofloksasin dan metabolit aktif utamanya, yaitu siprofloksasin (8). Di Indonesia, Badan Standarisasi Nasional (BSN) mengacu pada panduan dari *The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA) untuk menetapkan residu FQ. Sebagai contoh, residu enrofloksasin, siprofloksasin beserta metabolitnya ditentukan sebanyak 100 – 300 µg/kg di dalam, otot, jaringan dan susu. Pada tahun 1998, Badan Eropa (*European Agency*) untuk evaluasi produk obat telah merekomendasikan BMR untuk enrofloksasin adalah 200 µg/kg pada ginjal domba dan 100 µg/kg dalam susu sapi (10). Nilai-nilai BMR yang ditetapkan oleh EU dan JECFA untuk residu FQ dan kuinolon disajikan dalam Tabel 6 (16).

Tabel 6. Nilai BMR yang ditetapkan oleh EU dan JECFA untuk residu FQ dan kuinolon yang digunakan sebagai obat hewan dalam makanan asal hewan dan laut

Residu FQ/Kuinolon	Spesies Hewan	Target Jaringan	BMR (EU) (µg/kg)	MRLs (JECFA) (µg/kg)
Enrofloksasin and siprofloksasin	Sapi, domba Babi, unggas, kelinci	Otot, lemak, ginjal, hati Susu, otot, lemak, hati, ginjal	100 - 300 100 - 300	-
Flumequin	Sapi, domba Babi, Ayam, kalkun	Otot, Kulit, lemak, hati, ginjal, susu Otot, kulit, lemak, hati, ginjal	200 50 - 1500 250 - 1000 600	500 1000-3000 500 - 3000 500
Marbofloksasin	Sapi, babi	Otot, hati, ginjal, lemak, susu	50 - 150	-
Asam oksolinat	Ayam, babi, sapi Bovine Ikan	Otot, lemak, kulit, hati, ginjal, telur Otot, kulit	50 - 150 300	-
Danofloksasin	Sapi, ayam Babi	Otot, lemak, hati, ginjal, susu Otot, kulit, lemak, hati, ginjal	50 - 400 50 - 200	100 - 400 50 - 200
Sarafloksasin	Ayam Kalkun Salmonidae	Otot, kulit, lemak Otot, lemak, hati, ginjal Otot, kulit	10 - 100 - 30	10 - 80 10 - 80 -

14. Masalah lingkungan

Masalah baru yang timbul akibat penggunaan fluorokuinolon dalam bidang peternakan adalah

kemungkinan rusaknya lingkungan yang disebabkan ikut terbuangnya FQ selama pemberian obat dan dari pembuangan (*excreta*) hewan itu sendiri. FQ yang terbuang selama pemberian obat biasanya akan terserap ke dalam tanah dan lebih lanjut lagi FQ cepat sekali terurai oleh cahaya. Ini akan berpengaruh terhadap organisme-organisme tanah seperti protozoa dan fungi atau pada serangga dan tumbuhan. Oleh karena itu penggunaan FQ yang tidak terkendali akan menimbulkan efek yang buruk terhadap lingkungan (35).

Ada beberapa cara untuk mengurangi dampak yang tidak baik terhadap lingkungan akibat penggunaan FQ. Pertama, FQ hanya digunakan apabila obat-obat pilihan pertama (*first-choice drugs*) tidak efektif. Kedua, FQ hanya dapat digunakan oleh atau dibawah pengawasan dokter hewan. Selanjutnya, pendidikan masyarakat dan profesional harus ditingkatkan dibidang penyakit infeksi dan antimikroba untuk mengurangi penggunaan obat-obatan ini yang tidak sesuai. Lebih jauh lagi, kurikulum untuk pendidikan tenaga kesehatan profesional (dokter, perawat) harus lebih terkini (*up to date*) pada bidang sterilisasi, desinfeksi, resiko bahaya akibat penggunaan antimikroba yang tidak sesuai, diagnosa dan pengobatan penyakit infeksi yang sesuai hingga resistensi mikroba. Usaha-usaha ini akan mengurangi penyebaran agen infeksi dan meningkatkan penggunaan antimikroba yang tepat.

15. Kesimpulan

Diperkenalkannya antimikroba fluorokuinolon dalam penggunaan klinis merupakan sebuah kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi penting saat ini. Antibiotik FQ memiliki aktifitas antibakteri luas yang tidak hanya digunakan untuk pengobatan terhadap manusia, tetapi juga digunakan sebagai obat hewan. Saat ini antibiotik FQ beredar luas di seluruh dunia termasuk di Indonesia, dengan 50 nama generik yang berbeda untuk penggunaan pada manusia dan hewan. Di Indonesia, enrofloksasin, siprofloksasin dan norfloksasin merupakan fluorokuinolon obat hewan yang memiliki jumlah merek dagang terbanyak. Penggunaan FQ secara tepat dan terkendali dibawah pengawasan tenaga medis profesional akan memberikan kontribusi yang sangat baik terhadap peningkatan produktifitas peternakan dan kesehatan hewan yang membawa pada pertumbuhan ekonomi masyarakat yang lebih baik.

16. Daftar Pustaka

1. **Anadon A, Martinez-Larranaga MR, Diaz MJ, Bringas P, Martinez MA, Fernandez-Cruz, ML, Fernandez MC, & Fernandez R.** 1995. Pharmacokinetics and Residues Of Enrofloxacin In Chickens. *American Journal of Veterinary Research*, 56, 501-506.
2. **Angulo FJ, Johnson KR, Tauxe RV, & Cohen ML.** 2000. Origins and Consequences Of Antimicrobial-Resistant Nontyphoidal Salmonella: Implications for the Use of Fluoroquinolones in Food Animals. *Microbial Drug Resistance*, 6, 77-83.
3. **Anonim.** 2012. Indeks Obat Hewan Indonesia, Edisi VII. Asosiasi Obat Hewan Indonesia. Jakarta. Hal 56-58, 81-85, 89-90, 132-135.
4. **Anonim.** 2007. The United States of Pharmacopiea
5. **Beneš J.** 2005. Review and Categorization Of Quinolone Antibiotics. *Poehled A Rozdileni Chinolonových Antibiotik*, 11, 4-14.
6. **Bertino J. & Fish D.** 2000. The Safety Profile of The Fluoroquinolones. *Clinical Therapeutics*, 22, 798-817.
7. **Blondeau JM.** 2004. Fluoroquinolones: Mechanism of Action, Classification and The Development of Resistance. *Survey of Ophthalmology*, 49, 73-78.
8. **Braunius WW.** 1987. Effect van Baytril (Bay Vp 2674), *Tijdschr. Diergeneeskde*, 112, 531-533.
9. **Brown SA.** 1996. Fluoroquinolones in Animal Health. *Journal of Veterinary Pharmacological Therapy*, 19.
10. **Berg J.** 1988. Clinical Indication for Enrofloxacin in Domestic Animals and Poultry, in Quinolones: A Symposium: A New Class of Antimicrobial Agents for Use in Veterinary Medicines. Shawnee, KS, Mobay Corporation, pp 25-34.
11. **Bucknall S, Silverlight J, Coldham N, Thorne L. & Jackman R.** 2003. Antibodies to the Quinolones and Fluoroquinolones for the Development of Generic and Specific Immunoassays for Detection of these Residues in Animal Products. *J. of Food Addiv and Contam* 20: 221-228.

12. **Carlucci G.** 1998. Analysis of Fluoroquinolones in Biological Fluids by High Performance Liquid Chromatography. *J. of Chrom* 812: 343-367.
13. **Desgrandchamps D.** 1989. Increasing Rates of *in Vitro* resistance to Ciprofloxacin and Norfloxacin in Isolates from Urine Specimens. *J. Antimicrob Agents Chemother* 33: 595-596.
14. **Firzgorge R, Featherstone A, & Baskerville A.** 1988. The effect of Ofloxacin on the Intracellular Growth of *Legionella pneumophila* in Guinea Pig Alveolar Phagocytes. *J. Antimicrob Agents Chemother* 22(suppl.S): 53-57.
15. **Giles CJ, Magonigle RA, & Grimshaw WT.** Clinical pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin in cattle. *J Vet Pharmacol Ther* 14:400-410.
16. **Gyrd-Hansen N, & Nielsen P.** 1994. The Influence of Feed on the Oral Bioavailability of Enrofloxacin, Oxytetracycline, Penicillin V and Spiramycin in Pigs. In: Proceeding of the Sixth Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Edinburgh, Scotland. 242-243.
17. **Hernandez-Artesceros JA, Barbosa J, Compano R, & Prat MD.** 2002. Analysis of Quinolone Residues in Edible Animal Products. *Journal Of Chromatography*. 945, 1-24.
18. **Higgins PG, Fluit AC, & Schmitz FJ.** 2003. Fluoroquinolones: Structure And Target Sites. *Current Drug Targets*, 4, 181-190.
19. **Hooper DC. & Wolfson JS.** 1985. The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance and Spectra of Activity in Vitro. *Antimicrob Agents Chemotherap* 28: 581-586.
20. **Hooper DC. & Wolfson JS.** 1991. Fluoroquinolone Antimicrobial Agents, *The New England Journal of Medicine Editorial*, 324, 384-394.
21. **Kato M, Ihara Y, Kasai, D. & Kodaira, T.** 2008. The Development of Release-Competitive Assay To Detect Residual Quinolones in Contaminated Milk, *Journal of Food And Agricultural Immunology*, 19, 241-246.
22. **Kato M, Ihara Y, Nakata E, Miyazawa M, Sasaki M, Tsukasa K, & Nakazawa H.** 2007. Development of Enrofloxacin Elisa Using A Monoclonal Antibody Tolerating An Organic Solvent with Broad Cross-Reactivity To Other Newquinolones. *Journal of Food And Agricultural Immunology*, 18, 179-197.
23. **Kaartinen L, Puorala S, & Moilanen M.** 1997. Pharmacokinetics of enrofloxacin in newborn and one-week-old calves. *J Vet Pharmacol Ther* 20:479-482.
24. **Malbe M, Salonen M, & Fang W.** 1998. Disposition of enrofloxacin (baytril) into the udder after intravenous and intra-arterial injections into dairy cows. *Zentralbl Veterinarmed A* 43(6): 377-386.
25. **Matsumoto S, Nakai M, & Yoshida M.** 1999. A study of metabolites isolated from urine samples of pigs and calves administered orbifloxacin. *J Vet Pharmacol Ther* 22:286-289.
26. **Mella MS, Acuña LG, Muñoz QM, Perez CC, Labarca LJ, Gonzalez RG, Bello TH, Dominguez YM, & Zelman ZR.** 2000. Quinolones: General Characteristics of Structure and Classification. *Quinolonas: Aspectos Generales Sobre Su Estructura Y Clasificación*, 17, 53-66.
27. **Mitchell MA.** 2006. Enrofloxacin. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 15(1), 66-69.
28. **Monlouis JD, De Jong A, & Limet A.** 1997. Plasma pharmacokinetics and urine concentrations of enrofloxacin after oral administration of enrofloxacin in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 20: 61-63.
29. **Montay G, Goueffon Y, & Roquet F.** 1984. absorption, distribution, metabolic fate, and elimination of pefloxacin mesylate in mice, rats, dogs, monkeys and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 25:463-472.
30. **Neu HC.** 1992. Quinolone Antimicrobial Agents, *Annual Review Medicine*, 43, 465-486.
31. **Oliphant CM, & Green GM.** 2002. Quinolones: A Comprehensive Review. *American Family Physician*, 65, 455-464.

32. **Papich MG, & Riviere JE.** 2001. Fluoroquinolone antimicrobial drugs. In: Adams HR, Editor. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th ed. Ames: IOWA State University Press. pp. 898-912.
33. **Preheim L, Cuevas T, Roccaforte J, Mellencamp M, & Bittner M.** 1987. Ora; Ciprofloxacin in the Treatment of Elderly Patients with Complicated Urinary Tract Infections due to Trimetoprim/Sulfamethoxazole Resistant Bacteria. *Am. J. Med.*, 82 (Suppl. 4A): 295-297.
34. **Richez P, Monlouis JD, & Dellac B.** 1994. Validation of a therapeutic regimen for enrofloxacin in cats on the basis of pharmacokinetic data. *J Vet Pharmacol Ther* 20:152-153.
35. **Sárközy G.** 2001. Quinolones: A Class of Antimicrobial Agents. *Veterinari Medicina*, 46, 257-274.
36. **Spreng M, Deleforge J, & Thomas V.** 1995. Antibacterial Activity of Marbofloxacin. A New fluoroquinolone for veterinary use against canine and feline isolates. *J Vet Pharmacol Ther* 18:284-289.
37. **Tollefson L. & Karp BE.** 2004. Human Health Impact from Antimicrobial Use in Food Animals. *Médecine Et Maladies Infectieuses* 34, 514-521.
38. **Vancutsem PM, Babish JG, & Schwark WS.** 1990. The Fluoroquinolone antimicrobials: Structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet* 80:173-186.
39. **Villa R, Prandini E, & Caloni F.** 1997. Serum protein binding of some sulfonamides, quinolones and fluoroquinolones in farm and domestic animal. *J Vet Pharmacol Ther* 20:21-86.
40. **Wagman AS, & Wentland MPM.** 2007. Quinolone Antibacterial Agents. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, 7, 567-596.