
Farmakokinetik Oksitetrasiklin Melalui Pemberian Intravena Dosis Tunggal pada Anjing Sehat dan Demam

(PHARMACOKINETIC OF OXYTETRACYCLINE
WITH INJECTION INTRAVENOUS SINGLE DOSE
IN HEALTHY AND FEVERED DOGS)

KETUT BUDIASA

*Lab. Farmakologi dan Toksikologi Veteriner
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana
Jl. PB Sudirman Denpasar 80232.*

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari profil farmakokinetik oksitetrasiklin pada anjing sehat dan demam. Penelitian menemukan bahwa pada anjing demam, kecuali harga luas daerah di bawah kurva (AUC_{0-∞}) dan pembersihan total (Cl_t), semua harga parameter menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan anjing sehat ($p < 0,05$). Harga parameter farmakokinetik yang mengalami peningkatan meliputi tetapan laju distribusi (α), tetapan laju distribusi dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer (k_{12}), volume distribusi dalam keadaan tunak (V_{dss}), volume distribusi yang didasarkan metode area (V_{darea}) dan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2\beta}$). Parameter tetapan laju distribusi dari kompartemen perifer ke kompartemen sentral (k_{21}) dan tetapan laju eliminasi (β) menunjukkan penurunan.

Dari penemuan diatas pertanyaan yang dapat diajukan apakah pengaturan dosis oksitetrasiklin perlu disesuaikan pada hewan yang mengalami perubahan fisiologis.

Kata kunci : Farmakokinetik, oksitetrasiklin, anjing, demam.

J Vet 2001 2 (2) : 59-64

ABSTRACT

Pharmacokinetic studies have been carried out in dogs, to determine the kinetic parameters of oxytetracycline in healthy and fevered dogs. From the kinetic parameters, it was found that, except for the total area under the curve (AUC_{0-∞}) and the total clearance (Cl_t), all parameters found in fevered dogs were significantly different from those of the healthy ones, except an increase of values was noticed in the distribution rate constant (α), distribution rate constant for transfer of drug from central to peripheral compartment (k_{12}), the volume of distribution at steady state (V_{dss}), volume of distribution by area method (V_{darea}), and the biologic at half-life ($t_{1/2\beta}$), however, the values the distribution rate constant for transfer of drug from peripheral to central compartment (k_{21}) and overall elimination rate constant (β) were found to decrease.

From the above findings a question should be raised whether the regiment of the oxytetracycline should be redefined for animals in altered physiological condition.

Key word: Pharmacokinetic, oxytetracycline, dogs, fever.

J Vet 2001 2 (2) : 59-64

PENDAHULUAN

Anjing sebagai hewan kesayangan merupakan pasien yang cukup sering dibawa ke dokter hewan praktek atau poliklinik hewan untuk mendapatkan tindakan pengobatan. Oksitetrasiklin adalah salah satu dari golongan antibiotik tetrasiklin yang telah umum digunakan oleh dokter hewan dalam upaya pengobatan pasien yang menderita infeksi bakteri. Antibiotik ini mempunyai spektrum antibakteri yang luas terhadap bakteri Gram positif dan negatif, aerob dan anaerob. Disamping itu antibiotik ini juga aktif terhadap mikoplasma, riketsia, klamidia, ehrlichia, dan anaplasma (Jawetz, 1987; Brander *et al.*, 1991).

Walaupun antibiotik oksitetrasiklin sudah lama dipasarkan dan digunakan untuk terapi terhadap penyakit infeksi bakteri baik di bidang kesehatan manusia maupun hewan, namun informasi mengenai profil farmakokinetik oksitetrasiklin pada anjing masih jarang. Didasarkan atas permasalahan tersebut di atas, maka perlu dilakukan penelitian dan pengkajian parameter farmakokinetik oksitetrasiklin.

MATERI DAN METODE

Hewan coba

Pada percobaan ini digunakan enam ekor anjing jantan, bangsa campuran, umur antara lima sampai tujuh bulan dan berat badan lima sampai delapan kilogram, yang diadaptasikan dalam kandang penelitian selama dua minggu, diberi makan dan minum sesuai dengan kebutuhannya.

Antibiotik oksitetrasiklin

Bahan yang dipakai dalam penelitian ini berupa oksitetrasiklin bubuk pro analisis (Pfizer), toksoid tetanus (Kimia Farma), dan reagen-reagen pro analisis antara lain: trikloroasetat (TCA), natrium asetat, timbal nitrat, kalium

iodida, kalsium khlorida, natrium khlorida, amonia pekat, etil asetat, natrium barbital, magnesium asetat, dan metanol (E. Merck Darmstadt).

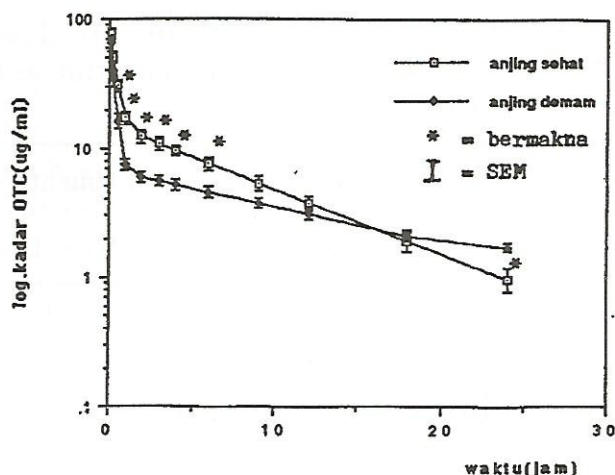
Rancangan penelitian dan penentuan kadar oksitetrasiklin dalam serum

Penelitian ini menggunakan rancangan sama subjek. Sebelum diberikan perlakuan anjing dipuaskan selama 12 jam, kemudian ditimbang berat badannya untuk menentukan kebutuhan oksitetrasiklin yang akan diberikan (10 mg/kgBB). Untuk menginduksi timbulnya demam, anjing diinjeksikan toksoid tetanus sebanyak 5 ml sehari sebelum pemberian oksitetrasiklin. Sampel darah sebanyak 1,5 ml diambil dari vena sefalika lima menit, lima belas menit, dan tiga puluh menit sebelum pemberian obat, dilanjutkan pada jam ke-1, 2, 4, 6, 9, 12, 18, dan 24 setelah pemberian oksitetrasiklin. Kadar oksitetrasiklin dalam serum ditentukan dengan metode Bogert dan Kroon (1981). Intensitas obat dibaca pada panjang gelombang eksitasi 407 nm dan panjang gelombang emisi 495 nm dengan seperangkat alat spektrofotometer Hitachi 3000.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil Farmakokinetik Oksitetrasiklin

Profil farmakokinetik oksitetrasiklin setelah diberikan secara intravena 10 mg/kg BB dosis tunggal baik pada anjing sehat dan demam menunjukkan kurva bifasik sehingga untuk selanjutnya data diterangkan dengan model dua kompartemen terbuka yang didasarkan atas hasil analisis dari perangkat lunak STRIPE yang telah direvisi tahun 1984 oleh Jung (Johnston dan Woollard, 1983) yaitu terlihat adanya fase distribusi dan fase eliminasi seperti tersaji pada gambar berikut.



Gambar 1. Kurva semilogaritmik purata kadar oksitetrasiklin dalam serum terhadap waktu setelah diberikan secara intravena dosis tunggal pada anjing sehat dan demam.

Harga-harga parameter farmakokinetik oksitetrasiklin pada anjing sehat dan demam setelah diberikan 10 mg/kg BB dosis tunggal yang diperoleh disajikan pada Tabel 1., hal mana menunjukkan adanya perbedaan bermakna di antara beberapa nilai parameter farmakokinetik oksitetrasiklin diantara kedua kelompok perlakuan.

Dari Tabel 1. diatas, terlihat bahwa harga α , k_{12} , $t_{1/2\beta}$, V_{dss} , dan V_{darea} nyata lebih besar ($p < 0,05$) serta harga parameter farmakokinetik seperti $t_{1/2\alpha}$, k_{21} , dan β nyata lebih rendah pada anjing yang mengalami demam, parameter farmakokinetik lainnya yakni k_{13} , $AUC_{0-\infty}$, Cl_t mengalami perubahan namun secara statistika tidak bermakna ($p > 0,05$).

Dari hasil uji-t berpasangan terlihat bahwa pada anjing yang mengalami demam terjadi peningkatan parameter farmakokinetik oksitetrasiklin yang meliputi α , k_{12} , $t_{1/2\beta}$, V_{dss} , dan V_{darea} . Fenomena ini menunjukkan bahwa meningkatnya suhu tubuh disertai dengan peningkatan laju denyut jantung dan frekuensi napas. Pada pemberian oksitetrasiklin secara intravena ini terlihat adanya perubahan profil

farmakokinetik distribusi maupun eliminasi.

Kinetik distribusi dapat dikaji dari harga parameter farmakokinetik α , $t_{1/2\alpha}$, k_{12} , k_{21} , V_{dss} , dan V_{darea} . Pada penelitian ini memperlihatkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) harga tetapan laju distribusi (α) dari $3,090 \pm 0,009 \text{ jam}^{-1}$ menjadi $4,31 \pm 0,210 \text{ jam}^{-1}$ dan sejalan dengan penurunan lama waktu paruh distribusi dari $0,24 \pm 0,03 \text{ jam}^{-1}$ menjadi $0,16 \pm 0,009 \text{ jam}^{-1}$. Namun hal ini tidak dapat digunakan sebagai landasan kesimpulan secara tunggal, karena harga α bersifat campuran. Tetapan laju distribusi yang bersifat tidak campuran adalah k_{12} dan k_{21} . Harga tetapan laju distribusi dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer (k_{12}) mengalami peningkatan dari $1,97 \pm 0,22 \text{ jam}^{-1}$ menjadi $3,19 \pm 0,16 \text{ jam}^{-1}$ dan disertai penurunan tetapan laju distribusi kompartemen perifer ke kompartemen sentral (k_{21}) dari $0,62 \pm 0,09 \text{ jam}^{-1}$ menjadi $0,42 \pm 0,08 \text{ jam}^{-1}$. Hal ini menunjukkan bahwa perpindahan oksitetrasiklin dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer jauh lebih cepat pada anjing yang mengalami demam daripada anjing sehat. Tetapan laju

Tabel 1. Harga parameter farmakokinetik (purata ± SEM) oksitetrasiklin pada anjing sehat dan demam setelah diberikan secara intravena 10 mg/kg BB dosis tunggal.

| No | Parameter Farmakokinetik | Harga Parameter (purata ± SEM) | |
|----|--------------------------------------|--------------------------------|------------------|
| | | Sehat | Demam |
| 1 | α (jam ⁻¹) | 3,09 ± 0,32 | 4,31 ± 0,21* |
| 2 | t1/2 α (jam) | 0,24 ± 0,03 | 0,16 ± 0,009* |
| 3 | k ₁₂ (jam ⁻¹) | 1,97 ± 0,23 | 3,16 ± 0,16* |
| 4 | k ₂₁ (jam ⁻¹) | 0,62 ± 0,09 | 0,42 ± 0,08* |
| 5 | k ₁₃ (jam ⁻¹) | 0,61 ± 0,07 | 0,77 ± 0,13ns |
| 6 | β (jam ⁻¹) | 0,12 ± 0,008 | 0,07 ± 0,002* |
| 7 | t1/2 β (jam) | 6,04 ± 0,37 | 10,76 ± 0,40* |
| 8 | AUC _{0-∞} (µg.jam/ml) | 164,65 ± 18,41 | 133,25 ± 11,26ns |
| 9 | Vd _{ss} (ml/kg) | 445,99 ± 39,63 | 1035,02 ± 84,43* |
| 10 | Vd _{area} (ml/kg) | 552,60 ± 54,31 | 1230,24 ± 123,0* |
| 11 | Cl _t (ml/jam/kg) | 64,37 ± 6,57 | 79,31 ± 7,75ns |

Keterangan :

- | | |
|--|--|
| β : tetapan laju distribusi | β : tetapan laju eliminasi |
| t1/2 α : waktu paruh distribusi | t1/2 β : waktu paruh eliminasi |
| k ₁₂ : tetapan laju dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer | AUC _{0-∞} : daerah di bawah kurva |
| k ₂₁ : tetapan laju dari kompartemen perifer ke kompartemen sentral | Vd _{ss} : volume distribusi dalam keadaan tunak |
| | Vd _{area} : volume distribusi metode area |
| | Cl _t : pembersihan total |

distribusi dari kompartemen perifer ke kompartemen sentral nyata lebih rendah ($p < 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa distribusi oksitetrasiklin terdistribusi sampai ke kompartemen dalam atau ke daerah yang sangat perifer (Ames *et. al.*, 1983). Jauhnya oksitetrasiklin terdistribusi didukung oleh peningkatan harga volume distribusi yang juga memperlihatkan perbedaan bermakna, fenomena ini menunjukkan bahwa meningkatnya tetapan laju distribusi (α) dan tetapan laju distribusi dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer (k_{12}) diduga berkaitan dengan meningkatnya laju aliran darah akibat meningkatnya laju denyut jantung dan meningkatnya ikatan obat pada jaringan seperti ditunjukkan oleh harga parameter kinetik volume distribusi dan tetapan laju distribusi dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer. Volume distribusi dalam keadaan

tunak (Vd_{ss}) dan volume distribusi metode area (Vd_{area}) memperlihatkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) yaitu mengalami peningkatan berturut-turut dari 445,99 ± 39,63 ml/kg menjadi 1035,02 ± 34,43 ml/kg, dan dari 552,60 ± 55,13 ml/kg menjadi 1230,24 ± 123,05 ml/kg, fenomena ini menunjukkan bahwa meningkatnya volume distribusi oksitetrasiklin pada anjing demam kemungkinan berkaitan dengan terjadinya perubahan permeabilitas pembuluh darah, laju aliran darah, dan disertai dengan meningkatnya ikatan obat ke dalam protein. Mengingat nilai volume distribusi tersebut pada dasarnya diturunkan dengan rumus dosis yang diberikan dibagi dengan kadar hipotetik obat pada waktu nol, volume distribusi merupakan volume semu, oleh karenanya tidak dapat menggambarkan daerah distribusi yang nyata. Disamping itu

besarnya nilai parameter kinetika ini pada pemberian secara intravena juga dipengaruhi oleh harga tetapan laju distribusi (α) dan tetapan laju eliminasi (β) serta besarnya jumlah hipotetik oksitetrasiklin pada saat terjadinya proses distribusi maupun besarnya jumlah hipotetik oksitetrasiklin pada saat terjadinya proses eliminasi. Harga parameter kinetika ini dapat diperoleh dengan persamaan sebagai berikut :

$$AUC_{0-\infty} \text{ (i.v.)} = \left(\frac{A}{\alpha} \right) + \left(\frac{B}{\beta} \right)$$

Kinetika eliminasi dapat dikaji dari harga parameter kinetika tetapan laju dari kompartemen sentral (k_{13}), tetapan laju eliminasi dari tubuh (β), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2\beta}$), dan pembersihan total (Cl_t). Pada penelitian ini memperlihatkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) waktu paruh eliminasi ($t_{1/2\beta}$) yaitu dari $6,04 \pm 0,37$ jam menjadi $10,78 \pm 0,40$ jam, sejalan dengan menurunnya tetapan laju eliminasi dari tubuh (β) yaitu dari $0,117 \pm 0,007 \text{ jam}^{-1}$ menjadi $0,065 \pm 0,002 \text{ jam}^{-1}$, fenomena ini menunjukkan bahwa meningkatnya waktu paruh eliminasi oksitetrasiklin pada anjing demam berkaitan dengan peningkatan volume distribusi obat ke dalam jaringan, hal ini dapat ditunjukkan oleh hubungan antara waktu paruh eliminasi dengan volume distribusi yaitu:

$$t_{1/2\beta} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl_t}$$

Pada pemberian oksitetrasiklin secara intravena harga parameter kinetika pembersihan total (Cl_t) memperlihatkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$), fenomena ini menunjukkan bahwa kemungkinan tidak terjadinya hambatan proses eliminasi oksitetrasiklin melalui organ eliminasi, dengan kata lain hati dan ginjal tidak mengalami gangguan, hal ini disebabkan oleh karena rendahnya rasio

ekstraksi oksitetrasiklin pada kedua organ eliminasi tersebut (Rowland dan Tozer, 1989; Ritschel, 1992).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang diperoleh meliputi, harga tetapan laju distribusi antar kompartemen (k_{12} dan k_{21}), dan volume distribusi (V_{dss} dan V_{darea}, pembersihan total (Cl_t) dan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2\beta}$), serta parameter farmakokinetik lainnya, maka dapat disimpulkan hal-hal sebagai berikut:

Tetapan laju distribusi dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer pada anjing sehat $1,97 \pm 0,22 \text{ jam}^{-1}$ meningkat secara bermakna menjadi $3,19 \pm 0,16 \text{ jam}^{-1}$ pada anjing demam.

Penurunan bermakna ($p < 0,05$) tetapan laju distribusi dari kompartemen perifer ke kompartemen sentral dan tetapan laju eliminasi dari tubuh berturut-turut dari $0,624 \pm 0,090 \text{ jam}^{-1}$ menjadi $0,420 \pm 0,080 \text{ jam}^{-1}$ dan dari $0,117 \pm 0,007 \text{ jam}^{-1}$ menjadi $0,065 \pm 0,002 \text{ jam}^{-1}$.

Peningkatan bermakna ($p < 0,05$) volume distribusi dalam keadaan tunak dan volume distribusi metode area berturut-turut dari $445,99 \pm 9,63 \text{ ml/kg}$ menjadi $1035,02 \pm 84,43 \text{ ml/kg}$ dan dari $552,60 \pm 55,13 \text{ ml/kg}$ menjadi $1230,24 \pm 123,05 \text{ ml/kg}$.

Peningkatan bermakna ($p < 0,05$) waktu paruh eliminasi dari $6,04 \pm 0,37$ jam menjadi $10,76 \pm 0,40$ jam.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Subronto, MSc (Lab. Klinik Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada), Drs. Mulyono (Lab. Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada), dan semua pihak yang membantu kelancaran penelitian dan penulisan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ames, T.R, V.L. Larson, and C.M. Stowe.** 1983. Oxytetracycline concentrations in healthy and diseased calves., *Am.J. Vet.Res.*, 44:1354-1357.
- Bogert, C. and A.M. Kroon.** 1981. Fluorometric Determination of Tetracycline in Small Blood and Tissue Samples., *J. Pharm. Sci.*, 70: 186-189.
- Brander, G.C., D.M. Pugh, R.J. Bywater, and W.L. Jankin.** 1991. *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics.*, 5th ed. Billiere Tindall, London pp 67-73.
- Jawetz. E.** 1987. Chloramphenicol and Tetracycline., in *Basic and Clinical Pharmacology.* 3rd ed. Edit: B.G. Katzung. Lange Medical Pub. Los Altos, California. pp 630-633.
- Johnston, A. and R.C. Woollard.** 1983. STRIPE: A Computer Program for Pharmacokinetics. *J. Pharmacol. Meth.*, 9:193-199.
- Ritschel, W.A.** 1992. *Hand book of Basic Pharmacokinetics including Clinical Application .* 4th. Ed. Hamilton, pp. 48-322.
- Rolánd, M. and T.N. Tozer.** 1989. *Clinical Pharmacokinetics: Concept and Applications.*, Lee and Febiger, Philadelphia. pp: 16-38.