

Profil Kinetik dan Efektivitas Enrofloksasin yang Dikombinasikan dengan BioATP dalam Mengatasi *Coxiella burnetii*

(KINETIC PROFILE AND EFFECTIVITY OF ENROFLOXACINE WITH BIO ADENOSIN
TRIPHOSPHATE SUPPLEMENTATION AGAINST COXIELLA BURNETII)

Andriyanto¹, Agus Setiyono², Min Rahminiwati¹,
Neni Nuryani³, Unang Patriana³

¹)Bagian Farmakologi dan Toksikologi Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Farmakologi FKH-
IPB, Bogor Fax: 0251-8629462 Telp:0251-8629462, Email:ayanvet@yahoo.com

²)Bagian Patologi Departemen Klinik, Reproduksi, dan Patologi FKH-IPB, Bogor

³)Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan
Kementerian Pertanian RI

ABSTRAK

Coxiella burnetii merupakan bakteri golongan *Rickettsia* yang hidup intraseluler obligat, menjadi agen penyebab penyakit *Q fever* yang bersifat zoonosis. Enrofloksasin merupakan antibiotik golongan quinolon yang digunakan untuk mengatasi *C. burnetii* pada ayam, domba, kambing, sapi, babi, anjing, kucing, serta kuda. Pengalaman empiris praktisi ternak ruminansia menunjukkan kombinasi enrofloksasin dan BioATP dapat digunakan untuk meningkatkan efektivitas enrofloksasin. Sampai saat ini, penelitian mengenai efektivitas kombinasi tersebut dalam mengatasi *C. burnetii* belum pernah dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penambahan BioATP terhadap efektivitas enrofloksasin dalam mengatasi *C. burnetii*. Kajian profil kinetik enrofloksasin serta kombinasi enrofloksasin dan BioATP dilakukan dengan menggunakan sapi ras simental. Sementara itu, pengaruh penambahan BioATP terhadap efektivitas enrofloksasin dalam mengatasi *C. burnetii* dilakukan pada kultur jaringan sel Vero. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pemberian kombinasi enrofloksasin dan BioATP meningkatkan profil kinetik enrofloksasin (onset, durasi, intensitas farmakologi, dan ketersediaan hayati). Enrofloksasin memiliki aktivitas terhadap *C. burnetii* dengan nilai *minimum inhibitory concentration* (MIC) sebesar 1 sampai dengan 2 ppm dan nilai *minimum bactericidal concentration* (MBC) sebesar 4 ppm. Penambahan BioATP mampu memperbaiki efektivitas enrofloksasin dalam mengatasi *C. burnetii*.

Kata kunci : BioATP, enrofloksasin, profil kinetik, sel Vero, *Coxiella burnetii*

ABSTRACT

Coxiella burnetii belongs to rickettsia group living obligate intracellularly and as the agent of zoonosis *Q fever*. Enrofloxacin is an antibiotic in quinolon group used to treat infection of *C. burnetii* in chicken, goat, calve, pig, dog, cat, and horse. From ruminant practical experience, enrofloxacin if combined with BioATP can enhance the enrofloxacin activity. Research for the effectivity of enrofloxacin and BioATP to treat *C. burnetii* has never been carried out. The research was conducted to explore effect of enrofloxacin with supplementation BioATP against *C. burnetii*. Enrofloxacin pharmacokinetic study was carried out by using simental beef as an experimental animals. The effectivity of BioATP supplementation on enrofloxacin activity to treat *C. burnetii* was tested by using Vero cell tissue culture. The results showed that combination of enrofloxacin and BioATP increased kinetic profile of enrofloxacin in term of onset, duration, pharmacology intensity, and bioavailaibility. Enrofloxacin had activity to treat *C. burnetii* with value of minimal inhibitory concentration (MIC) at 1-2 ppm and value of minimal bactericidal concentration at 4 ppm. Supplementation of BioATP improved the effectivity of enrofloxacin in treating *C. burnetii*.

Keywords : BioATP, enrofloxacin, kinetics profile, Vero cell, *Coxiella burnetii*

PENDAHULUAN

Coxiella burnetii merupakan bakteri golongan *Rickettsia* yang hidup secara intraseluler obligat. Mikroorganisme ini merupakan agen penyebab penyakit *Q fever* yang bersifat zoonosis. Penularan *Q fever* pada manusia terjadi melalui hewan ternak seperti sapi, domba, dan kambing (Fournier *et al.*, 1998). Manusia dapat tertular hanya oleh satu atau beberapa bakteri saja (Ghigo *et al.*, 2002; Hamzic *et al.*, 2003)

Enrofloksasin merupakan antibiotik golongan quinolon yang mampu menembus sel bakteri dan bekerja pada *DNA gyrase* (Giguere *et al.*, 2006). Enrofloksasin telah banyak digunakan pada berbagai hewan. Penggunaan enrofloksasin pada sapi (Francoz, 2004), kuda (Heath, 1989; Kaartinen, 1997), unggas (Humphrey, 2005), dan kambing, serta domba biasanya untuk mengatasi infeksi saluran pernapasan dan otitis media (Rosenbusch, 2005).

Para praktisi ternak ruminansia di Boyolali, Klaten, Sumedang, dan Lembang telah memberikan enrofloksasin yang dikombinasikan dengan sediaan Biologis Adenosin Tri Fosfat (BioATP) untuk menanggulangi infeksi saluran pencernaan, pernapasan, dan mastitis. Natrium selenit yang terdapat dalam sediaan BioATP yang diberikan bersamaan dengan enrofloksasin di dalam tubuh akan membentuk kompleks ikatan natrium-enrofloksasin. Ikatan ini diduga akan menyebabkan peningkatan konsentrasi enrofloksasin di dalam plasma darah. Selanjutnya, enrofloksasin akan masuk ke dalam sel bersamaan dengan natrium melalui kanal natrium sel. Selain itu, BioATP diperkirakan akan memberikan energi kepada enrofloksasin sehingga enrofloksasin akan lebih mudah bekerja terhadap bakteri target.

Sampai saat ini, penggunaan kombinasi enrofloksasin dan BioATP terhadap *C. burnetii* belum pernah dilaporkan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian tentang kombinasi enrofloksasin dan BioATP mengingat bahaya yang ditimbulkan oleh *C. burnetii*. Dengan demikian, jika terdapat kasus maka langkah persiapan dalam pengambilan tindakan akan lebih terencana. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian BioATP pada profil kinetik dan efektivitas enrofloksasin dalam mengatasi *C. burnetii*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Hewan IPB dan di Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan (BBPMSOH), Gunung Sindur, Bogor.

Pembuatan Satu Lapis (*monolayer*) Sel Vero. Sel Vero diperbanyak (*passage*) dalam *flask* 25 mL yang ditambahkan 6 mL MEM 1. Setelah itu, kultur sel Vero diinkubasi pada suhu 37°C 5% CO₂ selama 4 hari sampai terbentuk *monolayer*. Setelah itu, dilakukan perbanyakan (propagasi) *C. burnetii* pada *monolayer* sel Vero.

Penghitungan *Tissue Culture Infectious Dose 50 (TCID₅₀) C. burnetii*. Penentuan TCID₅₀ dilakukan dengan metode Spearman-Kärber. Selanjutnya, persamaan Spearman-Kärber diuraikan sebagai berikut.

Log_{10} pengenceran terakhir = $-(X_o - d/2 + d \cdot O(r_1/n_1))$
 X_o : Log_{10} perbandingan terkecil pengenceran yang menimbulkan kerusakan sel.

d : Log_{10} faktor pengenceran.

n_1 : Jumlah sel kultur yang terinfeksi dibagi dengan jumlah lubang yang digunakan.

r_1 : Jumlah sel kultur yang terinfeksi.

Pengujian Sensitivitas Enrofloksasin secara *In Vitro*. Pengujian ini dimulai dengan menyiapkan *monolayer* sel Vero. Selanjutnya, ke dalam *monolayer* tersebut dimasukkan *C. burnetii* sebanyak 10²TCID₅₀ dan enrofloksasin pada berbagai tingkat konsentrasi yang didasarkan pada penghitungan profil kinetika yang telah dilakukan sebelumnya. Pengujian sensitivitas ini menggunakan *plate* 96 sumuran dan diulang sebanyak tiga kali. Selanjutnya, rancangan pengujian dapat disajikan sebagai berikut.

Perlakuan A (PA) : *Monolayer* sel Vero diberikan *C. burnetii* dan enrofloksasin 1 ppm

Perlakuan B (PB) : *Monolayer* sel Vero diberikan *C. burnetii* dan enrofloksasin 2 ppm

Perlakuan C (PC) : *Monolayer* sel Vero diberikan *C. burnetii* dan enrofloksasin 4 ppm

Perlakuan D (PD) : *Monolayer* sel Vero diberikan *C. burnetii* dan enrofloksasin 6 ppm

Perlakuan E (PE) : *Monolayer* sel Vero diberikan *C. burnetii* dan enrofloksasin 8 ppm

Perlakuan F (PF) : *Monolayer* sel Vero diberikan *C. burnetii* dan enrofloksasin 10 ppm

Perlakuan G (PG) : *Monolayer* sel Vero

Perlakuan H (PH) : *Monolayer* sel Vero diberikan *C. Burnetii*

Perlakuan I (PI) : *Monolayer* sel Vero diberikan enrofloksasin 10 ppm

Kajian Mekanisme Kerja Enrofloksasin Terhadap *C. burnetii*. Kajian ini menggunakan *plate* 96 sumuran dan diulang sebanyak dua kali. Selanjutnya, kajian mekanisme kerja enrofloksasin dan *C. burnetii* disajikan sebagai berikut.

Perlakuan a (Pa) : Enrofloksasin 4 ppm direndam bersama *C. burnetii* 10^2 TCID₅₀ selama 30 menit kemudian baru ditanam ke dalam *monolayer* sel Vero

Perlakuan b (Pb) : Enrofloksasin 4 ppm dimasukkan bersamaan dengan *C. burnetii* 10^2 TCID₅₀ ke dalam *monolayer* sel Vero

Perlakuan c (Pc) : *Monolayer* sel Vero diberikan enrofloksasin 4 ppm pada satu hari sebelum inokulasi *C. burnetii* 10^2 TCID₅₀

Perlakuan d (Pd) : *Monolayer* sel Vero

Perlakuan e (Pe) : *Monolayer* sel Vero diberikan *C. Burnetii*

Perlakuan f (Pf) : *Monolayer* sel Vero diberikan enrofloksasin 4 ppm

Kajian Waktu Pemberian Enrofloksasin Terhadap *C. burnetii*. Kajian ini menggunakan *plate* 96 sumuran dan diulang sebanyak tiga kali. Kajian ini dilakukan untuk menentukan saat atau waktu yang tepat pemberian enrofloksasin terhadap *C. burnetii*. Selanjutnya, rancangan pengujian disajikan sebagai berikut.

Perlakuan I (PI) : *Monolayer* sel Vero diberikan enrofloksasin 4 ppm. Satu hari kemudian diinfeksi *C. burnetii*.

Perlakuan II (PII) : *Monolayer* sel Vero diberikan enrofloksasin 4 ppm. Tiga hari kemudian diinfeksi *C. burnetii*.

Perlakuan III (PIII) : *Monolayer* sel Vero diinfeksi *C. burnetii*. Tiga hari kemudian diberikan enrofloksasin 4 ppm

Perlakuan IV (PIV) : *Monolayer* sel Vero

Perlakuan V (PV) : *Monolayer* sel Vero diberikan *C. Burnetii*

Perlakuan V (PVI) : *Monolayer* sel Vero diberikan enrofloksasin 4 ppm

Penghitungan Konsentrasi Enrofloksasin dalam Darah. Penghitungan ini dilakukan dengan menggunakan sampel plasma darah sapi simental yang berasal dari Klaten, Jawa Tengah. Sapi-sapi tersebut memiliki umur 1,0-1,5 tahun dengan bobot 150-200 kg. Sampel darah diambil dengan spuit dari *vena coxigea* pada menit ke-30, 60, 120, 240, 480, dan 960 setelah pemberian enrofloksasin serta kombinasi enrofloksasin dan BioATP. BioATP yang diberikan sebanyak 20 mL secara IM.

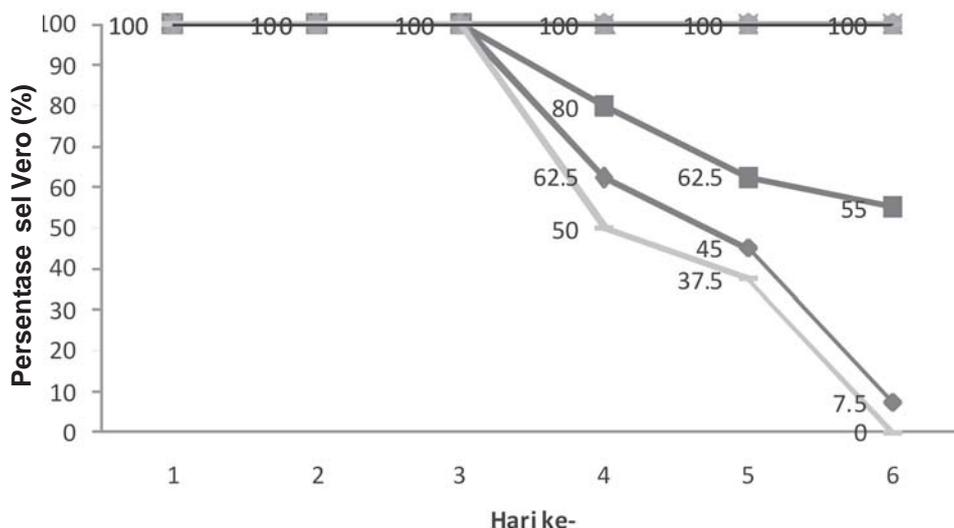
Rancangan percobaan yang digunakan dalam

penelitian ini adalah rancangan acak lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 3 ulangan. Perlakuan tersebut dapat diuraikan sebagai berikut. **Kontrol (K)** sapi tidak diberi enrofloksasin (kontrol); **Perlakuan 5** sapi diberi enrofloksasin dengan dosis 5 mg/kgBB secara IM; **Perlakuan 5 BioATP** sapi yang diberi enrofloksasin dengan dosis 5 mg/kg BB dan BioATP sebanyak 20 mL secara IM; **Perlakuan 10** sapi yang diberi enrofloksasin dengan dosis 10 mg/kg BB secara IM; **Perlakuan 10 BioATP** sapi yang diberi enrofloksasin dengan dosis 10 mg/kg BB dan BioATP sebanyak 20 mL secara IM. Perhitungan profil kinetik dilakukan dengan mengukur kadar enrofloksasin pada serum darah sapi percobaan dengan menggunakan *high performance liquid chromatography* (HPLC). Pengukuran kadar enrofloksasin pada serum darah dilakukan pada 0, ½, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, dan 128 pascapemberian perlakuan. Data yang diperoleh dianalisis dengan analisis kinetika obat untuk menghitung konsentrasi maksimum (C_{maks}), waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum (t_{maks}), volume distribusi (V_d), tetapan absorpsi ($K_{absorpsi}$) dan eliminasi ($K_{eliminasi}$), waktu paruh ($t_{1/2}$), distribusi tetap dari kompartemen sentral ke jaringan perifer (K_{12}), distribusi tetap dari kompartemen perifer ke sentral (K_{21}), serta *area under curve* (AUC).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Efektivitas Enrofloksasin dalam Mengatasi *C. burnetii*

Pengujian TCID₅₀ *C. burnetii* memperoleh hasil konsentrasi TCID₅₀ ialah 10^2 . Konsentrasi TCID₅₀ ini digunakan sebagai dasar inokulasi *C. burnetii*. Grafik persentase sel Vero utuh pada hari ke-1 sampai dengan hari ke-6 disajikan pada Gambar 1. Berdasarkan Gambar 1 pada hari ke-6 diperoleh hasil *minimum inhibitory concentration* (MIC) dan *minimum bactericidal concentration* (MBC) secara berurutan sebesar 1 sampai 2 ppm dan 4 ppm. Nilai MIC merupakan konsentrasi minimal suatu antibiotik yang mulai menunjukkan adanya efek penghambatan terhadap pertumbuhan bakteri (Rolain *et al.*, 2001; Spyridaki *et al.*, 2002). Sementara itu, MBC merupakan konsentrasi minimal suatu antibiotik yang mampu mematikan keseluruhan pertumbuhan bakteri (Giguere *et al.*, 2006).



Gambar 1. Persentase sel Vero utuh (◆: 1 ppm enrofloksasin, ■: 2 ppm enrofloksasin, ▲: 4 ppm enrofloksasin, ✱: 6 ppm enrofloksasin, ★: 8 ppm enrofloksasin, ●: 10 ppm enrofloksasin, | : sel Vero, - : sel Vero dan enrofloksasin 10 ppm, _ : sel Vero dan *C. burnetii*) pada hari ke-1 sampai dengan hari ke-6.

Kajian Mekanisme Kerja Enrofloksasin terhadap *C. burnetii*.

Data hasil kajian ini dalam mengatasi *C. burnetii* disajikan pada Tabel 1. Pada perlakuan a menunjukkan sel Vero 100% dalam keadaan utuh. Ini berarti bahwa sel Vero tidak terinfeksi *C. burnetii* (reaksi netralisasi). Hal ini juga mengindikasikan bahwa *C. burnetii* memiliki reseptor terhadap enrofloksasin sehingga pada proses perendaman enrofloksasin menempati reseptor tersebut. Hasil yang diperoleh pada perlakuan b menunjukkan sel Vero 100% dalam keadaan utuh. Ini berarti bahwa reseptor *C. burnetii* dengan cepat akan ditempati oleh enrofloksasin, sebelum *C. burnetii* tersebut menginfeksi sel Vero. Pada perlakuan c diperoleh 80% sel Vero dalam keadaan utuh dan sisanya, 20% sel Vero, terinfeksi *C. burnetii*. Keadaan ini mengindikasikan bahwa *C. burnetii* di samping memiliki reseptor terhadap enrofloksasin, juga memiliki reseptor terhadap sel Vero (dua reseptor).

Kajian Waktu Pemberian Enrofloksasin terhadap *C. burnetii*.

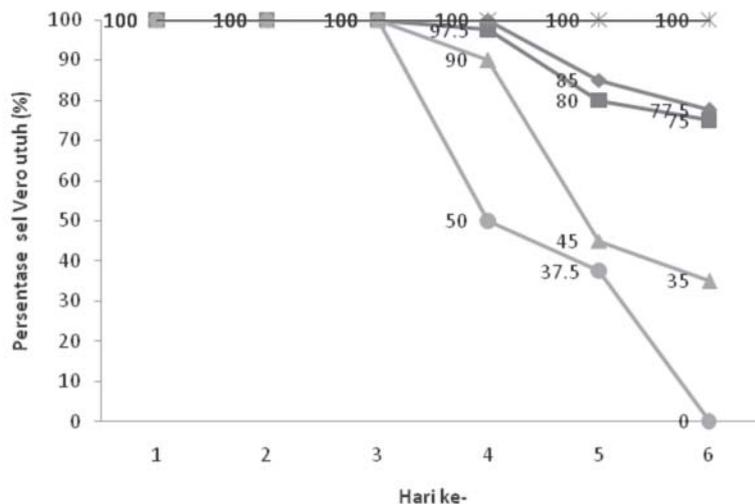
Hasil yang diperoleh pada kajian ini menunjukkan bahwa perlakuan I (*monolayer* sel Vero yang diberikan enrofloksasin 4 ppm. Satu hari kemudian diinfeksi *C. burnetii*) mempunyai persentase jumlah sel Vero utuh yang lebih banyak dibandingkan kelompok lain (Gambar 2). Hal ini berarti bahwa enrofloksasin

Tabel 1. Hasil kajian mekanisme kerja enrofloksasin terhadap *C. burnetii*

Perlakuan	Persentase sel Vero utuh (%)
Perlakuan a (Pa)	100 ± 0
Perlakuan b (Pb)	100 ± 0
Perlakuan c (Pc)	80 ± 4,42
Sel Vero (Pd)	100 ± 0
Sel Vero + enrofloksasin 10ppm (Pe)	100 ± 0
Sel Vero + <i>C. burnetii</i>	(Pf)0±0

Keterangan: Pa: enrofloksasin 4 ppm direndam bersama *C. burnetii* 10² TCID₅₀ selama 30 menit kemudian baru ditanam ke dalam *monolayer* sel Vero; Pb: enrofloksasin 4 ppm dimasukkan bersamaan dengan *C. burnetii* 10² TCID₅₀ ke dalam *monolayer* sel Vero; Pc : *Monolayer* sel Vero diberikan enrofloksasin pada satu hari sebelum inokulasi *C. burnetii*.

efektif bekerja dalam mengatasi pertumbuhan *C. burnetii*. Sementara itu, perlakuan II (*monolayer* sel Vero yang diberikan enrofloksasin 4 ppm. Tiga hari kemudian diinfeksi *C. burnetii*) diduga potensi enrofloksasin yang diberikan telah mengalami penurunan efektivitasnya sehingga hasil persentase sel Vero utuh yang diperoleh mengalami penurunan. Enrofloksasin mudah terabsorpsi, terdistribusi ke hampir semua jaringan, dan relatif cepat dimetabolisme tubuh. Selain itu, enrofloksasin di dalam jaringan



Gambar 2. Persentase sel Vero utuh (◆ : monolayer sel Vero yang diberikan enrofloksasin 4 ppm. Satu hari kemudian diinfeksi *C. burnetii*, ■ : monolayer sel Vero yang diberikan enrofloksasin 4 ppm. Tiga hari kemudian diinfeksi *C. burnetii*, ● : monolayer sel Vero yang diinfeksi *C. burnetii*. Tiga hari kemudian diberikan enrofloksasin 4 ppm, x : sel Vero, ★ : sel Vero dan enrofloksasin 4 ppm, ▲ : sel Vero dan *C. burnetii*) pada hari ke-1 sampai dengan hari ke-6.

Tabel 2. Hasil perhitungan profil kinetik enrofloksasin

Parameter	K	5	5 BioATP	10	10 BioATP
C_{maks} (ppm)	0	2,14	3,1	5,62	7,14
t_{maks} (menit)	0	60	60	60	60
Volume distribusi atau Vd (liter/jam)	0	339,51	206,52	260,27	213,48
$K_{absorpsi}$ (Jam^{-1})	0	0,28	0,39	0,25	0,30
$K_{eliminasi}$ (Jam^{-1})	0	0,18	0,12	0,07	0,05
$t_{1/2}$ (Jam)	0	3,77	5,78	10,4	15,06
K_{12} (Jam^{-1})	0	1,66	1,33	0,90	0,60
K_{21} (Jam^{-1})	0	0,11	0,07	0,08	0,05
AUC	0	1369,36	4325,01	2002,21	5666,56

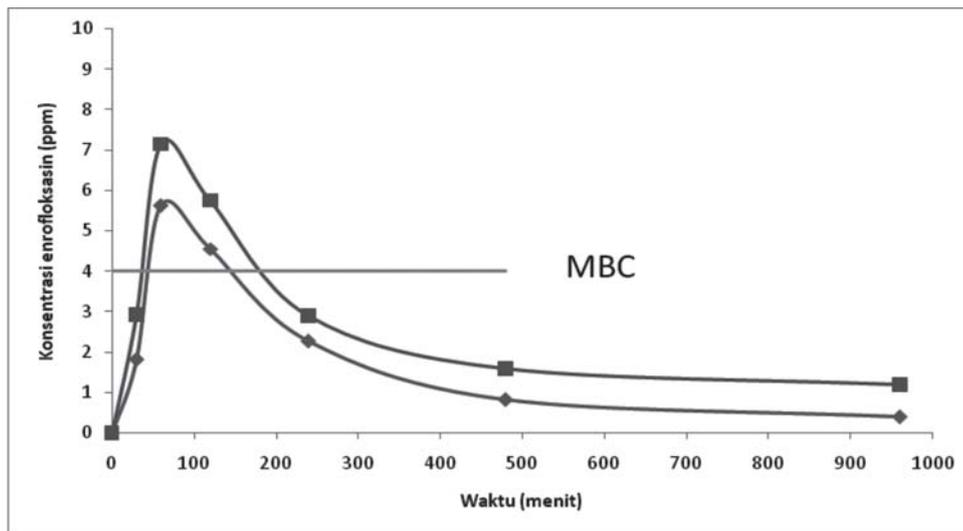
Keterangan: K: sapi tidak diberi enrofloksasin (kontrol); 5: sapi diberi enrofloksasin dengan dosis 5 mg/kg BB secara IM; 5 BioATP: sapi yang diberi enrofloksasin dengan dosis 5 mg/kg BB dan BioATP sebanyak 20 mL secara IM; 10: sapi yang diberi enrofloksasin dengan dosis 10 mg/kgBB secara IM; 10 BioATP: sapi yang diberi enrofloksasin dengan dosis 10 mg/kgBB dan BioATP sebanyak 20 mL secara IM.

mampu masuk sampai ke dalam sel dan dieliminasi 64 jam setelah pemberian (Giguere et al., 2006). Selanjutnya, Data hasil kajian waktu pemberian enrofloksasin terhadap *C. burnetii* disajikan pada Gambar 2. Pada Gambar 2 juga disajikan bahwa perlakuan III (monolayer sel Vero yang diinfeksi *C. burnetii*. Tiga hari kemudian diberikan enrofloksasin 4 ppm) memiliki persentase monolayer sel Vero utuh paling sedikit. Hal ini berarti bahwa sel

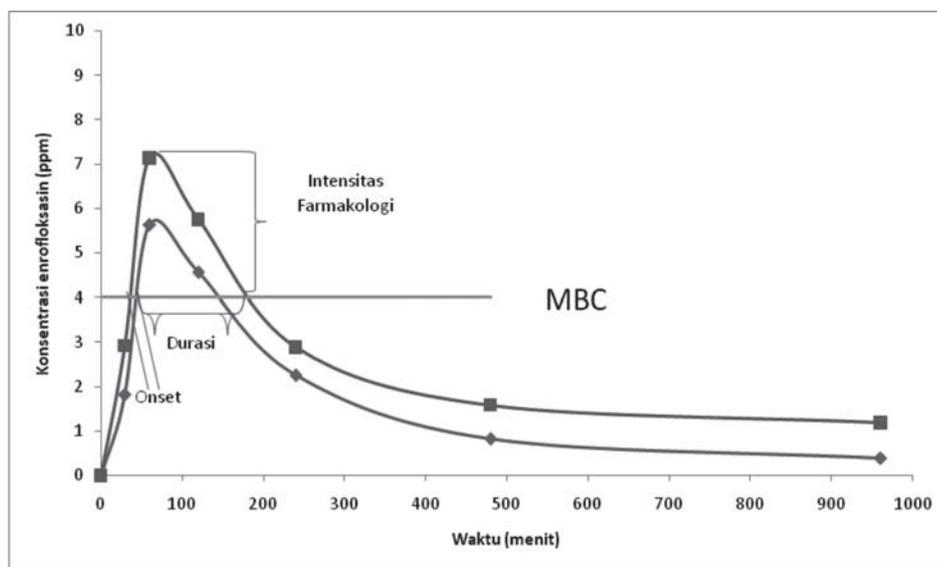
Vero yang sudah terinfeksi *C. burnetii* sulit untuk dapat pulih kembali.

Pengaruh Pemberian BioATP terhadap Profil Kinetik Enrofloksasin

Hasil penghitungan profil kinetik enrofloksasin dan kombinasinya dengan BioATP disajikan pada Tabel 2. Hasil penghitungan profil kinetik menunjukkan semua kelompok perlakuan membutuhkan waktu selama 60



Gambar 3. Kajian interaksi enrofloksasin (◆) serta kombinasinya dengan BioATP (■) terhadap *C. burnetii* pada dosis 10 mg/kgBB



Gambar 4. Onset, durasi, dan intensitas farmakologi enrofloksasin (◆) serta kombinasinya dengan BioATP (■) pada dosis 10 mg/kgBB terhadap *C. burnetii*

menit (t_{maks}) untuk mencapai konsentrasi tertinggi di dalam plasma darah. Sementara itu, hasil konsentrasi enrofloksasin tertinggi (C_{maks}) di dalam plasma darah sapi baik pada dosis 5 mg/kgBB atau 10 mg/kgBB yang dikombinasikan dengan BioATP lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian enrofloksasin saja pada dosis yang sama. Peningkatan juga terdapat pada parameter AUC (*area under curve*). Penambahan BioATP mampu meningkatkan ketersediaan hayati enrofloksasin sebanyak 3,16 kali (4325,01/1369,36) sedangkan pada dosis 10

mg/kgBB meningkatkan sebesar 2,83 kali (5666,56/2002,21).

Nilai volume distribusi (V_d) pada semua perlakuan baik enrofloksasin serta kombinasi enrofloksasin dan BioATP (Tabel 2) memperoleh hasil lebih dari 100% dari bobot tubuh. Ini berarti bahwa baik pada enrofloksasin dan kombinasi enrofloksasin BioATP didistribusikan ke seluruh cairan tubuh dan mampu menjangkau jaringan perifer (Ritschel, 1980).

Selanjutnya, untuk mengetahui interaksi antara enrofloksasin dan BioATP dilakukan

kajian interaksi farmakologi. Hasil kajian interaksi farmakologi menunjukkan bahwa enrofloksasin dosis 5 mg/kgBB dan kombinasinya dengan BioATP pada dosis tersebut memiliki nilai konsentrasi plasma puncak (C_{maks}) di bawah nilai MBC terhadap *C. burnetii*, yaitu 4 ppm. Suatu sediaan antibakteri akan efektif membunuh bakteri jika memiliki konsentrasi plasma puncak melebihi nilai MBC tersebut (Giguere *et al.*, 2006). Dengan demikian pemberian enrofloksasin pada dosis 5 mg/kgBB dan kombinasinya dengan BioATP tidak efektif terhadap *C. burnetii*. Kajian interaksi enrofloksasin serta kombinasinya dengan BioATP pada dosis 10 mg/kgBB disajikan pada Gambar 3. Perlakuan enrofloksasin dosis 10 mg/kgBB dan kombinasinya dengan BioATP memiliki nilai konsentrasi enrofloksasin tertinggi di dalam plasma darah melampaui nilai MBC *C. burnetii*. Ini menunjukkan bahwa perlakuan tersebut efektif mengatasi *C. burnetii*. Selanjutnya, onset, durasi, dan intensitas farmakologi enrofloksasin serta kombinasinya dengan BioATP pada dosis 10 mg/kgBB disajikan pada Gambar 4.

Peningkatan efektivitas pemberian BioATP pada sediaan enrofloksasin dapat digambarkan melalui onset, durasi, dan intensitas farmakologi. Perlakuan enrofloksasin yang dikombinasikan dengan BioATP memiliki onset lebih cepat dan durasi lebih lama. Intensitas farmakologi kombinasi enrofloksasin dan BioATP juga mengalami kenaikan. Intensitas farmakologi merupakan selisih antara C_{maks} dan konsentrasi MBC (Shargel dan Yu, 2005).

Selain onset, durasi, dan intensitas farmakologi, efektivitas pemberian BioATP dengan enrofloksasin dapat diketahui melalui parameter $K_{absorpsi}$, $K_{eliminasi}$, K_{12} , K_{21} , dan AUC. $K_{absorpsi}$ merupakan gambaran laju penyerapan enrofloksasin. Berdasarkan hasil yang diperoleh pada Tabel 2 menunjukkan terjadi peningkatan laju penyerapan ($K_{absorpsi}$) pada kelompok enrofloksasin yang dikombinasikan dengan BioATP baik pada dosis 5 mg/kgBB maupun 10 mg/kgBB. Sebaliknya, nilai $K_{eliminasi}$ pada kelompok kombinasi enrofloksasin dan BioATP mengalami penurunan baik 5 mg/kgBB maupun 10 mg/kgBB. Hal ini berarti bahwa terjadi penurunan laju eliminasi enrofloksasin di dalam tubuh.

Konsekuensi lain dari penurunan laju eliminasi adalah kenaikan waktu paruh ($t_{1/2}$) enrofloksasin. Kelompok enrofloksasin yang diberikan BioATP baik pada dosis 5 mg/kgBB

maupun 10 mg/kgBB mengalami kenaikan nilai waktu paruhnya. Waktu paruh menyatakan waktu yang diperlukan obat atau konsentrasi obat untuk menjadi separuhnya (Shargel dan Yu, 2005). Waktu paruh sangat menentukan frekuensi pemberian obat.

K_{12} merupakan distribusi tetap dari kompartemen sentral ke jaringan perifer. Sementara itu, K_{21} merupakan distribusi tetap dari kompartemen perifer ke sentral (Ritschel, 1980). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa terjadi penurunan K_{12} dan K_{21} . Hal ini berarti bahwa telah terjadi penurunan penetrasi dari kompartemen sentral ke perifer ataupun sebaliknya. Kompartemen sentral biasanya merupakan jaringan-jaringan dengan perfusi obat yang tinggi. Contoh kompartemen sentral adalah darah dan cairan ekstraseluler. Sementara itu, kompartemen perifer merupakan jaringan yang berkesetimbangan lebih lambat dengan obat atau terdifusi lambat oleh obat.

SIMPULAN

Pemberian kombinasi enrofloksasin dengan BioATP akan meningkatkan profil kinetik enrofloksasin. Enrofloksasin memiliki aktivitas terhadap *C. burnetii* dan *C. burnetii* diduga memiliki dua reseptor dengan kedudukan yang berbeda yaitu reseptor terhadap enrofloksasin dan reseptor terhadap sel Vero.

SARAN

Perlu dilakukan kajian tentang pengaruh berbagai tingkatan dosis BioATP terhadap efektivitas enrofloksasin dalam mengatasi *C. burnetii*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan ke DP2M Dikti yang telah memfasilitasi penulisan artikel ini dalam Pelatihan Penulisan Artikel Nasional Tahun 2011

DAFTAR PUSTAKA

Fournier PE, Thomas JM, Reault D. 1998. Diagnosis of Q fever. *Journal Clinical Microbiology* 36 (7) :1823-1834.

- Francoz D. 2004. Otitis media in dairy calves: retrospective study of 15 cases (1987 to 2002). *Canadian Veterinary Journal* 45:661-668.
- Ghigo E, Capo C, Tung CH, Raoult D, Gorvel JP, Mege JL. 2002. *Coxiella burnetii* survival in THP-1 monocytes involves the impairment of phagosome maturation: IFN- α mediates its restoration and bacterial killing. *The Journal of Immunology* 169 (8): 4488-4495.
- Giguere S, Presscot JS, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM. 2006. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Edisi ke-4. Oxford. UK. Blackwell Publishing. 263-285.
- Hamzic S, Beslagic E, Zvisdic S. 2003. Significance of Q fever serologic diagnosis in clinically suspect patients. *Annals of the New York of Sciences* 99:365-370.
- Heath SE. 1989. Chronic pleuritis in a horse. *Canadian Veterinary Journal* 30:69-76.
- Humphrey TJ. 2005. Prevalence and subtypes of ciprofloxacin resistant *Chlamydia* spp. In commercial poultry flocks before, during, and after treatment with fluoroquinolone. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 49:690-695.
- Kaartinen L. 1997. Pharmacokinetics of enrofloxacin in horse after single intravenous and intramuscular administration. *Equine Veterinary Journal* 29:378-385.
- Ritschel WA. 1980. *Handbook of basic pharmacokinetics*. Edisi ke-2. Cincinnati. USA. Drug Intelligence Publications. 1-85.
- Rolain JM, Maurin M, Raoult D. 2001. Bacteriostatic and bactericidal activities of moxifloxacin against *Coxiella burnetii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1(45):301-302.
- Rosenbusch RF. 2005. In vitro antimicrobial inhibition profiles of *Mycoplasma bovis* isolated recovered from various region of the united states from 2002-2003. *Journal Veterinary Investigation* 17:436-442.
- Shargel L, Yu ABC. 2005. *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*. Surabaya. Airlangga University Press. 5-106
- Spyridaki I, Psaroulaki A, Kokkinakis E, Gikas A, Tselentis Y. 2002. Mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Coxiella burnetii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 49:379-382.