

Residu Enrofloksasin dan Siprofloksasin pada Ayam Pedaging Pasca Pencekogan Enrofloksasin

RAPHAELLA WIDIASTUTI

Balai Penelitian Veteriner, Jl. RE Martadinata 30, Bogor 16114

(Diterima dewan redaksi 13 April 2008)

ABSTRACT

WIDIASTUTI, R. 2008. Enrofloxacin and ciprofloxacin residues in broiler chicken post administration of enrofloxacin. *JITV* 13(2): 150-154.

The presence of drug residue in animal product may threaten human health such as increasing resistance to *Campylobacter* infection treatment due to the use of enrofloxacin. The objectives of this research were to study the concentration of enrofloxacin (EFX) and ciprofloxacin (CFX) residues distributed in breast, thigh and liver and to determine the elimination rate of such residues in chicken which received enrofloxacin orally at 50 mg/kg bw daily for 9 days consecutively started at 23rd day to 31st day of age. Samples of breast muscle, thigh and liver were collected from chicken at ½ to 288 h after the drug administration. The concentration of EFX and CFX in samples were analyzed by high pressure liquid chromatography (HPLC). The results showed that the highest residues concentration of EFX and CFX at ½ hr post administration of EFX was: in liver (117.47 ng/g), breast (95.16 ng/gr) and thigh (71.40 ng/g), whereas the order of elimination rate was: thigh (120 hr), liver (168 hr) and breast (240 hr). The results also showed that concentration of CFX was higher than that of EFX.

Key Words: Enrofloxacin, Ciprofloxacin, Residues, Broiler Chicken

ABSTRAK

WIDIASTUTI, R. 2008. Residu enrofloksasin dan siprofloksasin pada ayam pedaging pasca pencekogan enrofloksasin. *JITV* 13(2): 150-154.

Keberadaan residu obat hewan pada bahan pangan asal ternak dapat mengancam kesehatan manusia seperti terjadinya resistensi terhadap infeksi *Campylobacter* akibat penggunaan enrofloksasin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi residu enrofloksasin (EFX) dan metabolitnya siprofloksasin (CFX) yang terdistribusi dalam daging dada, paha dan hati serta waktu eliminasinya pada ayam pedaging yang dicekok dengan enrofloksasin dengan dosis 50 mg/kg BB per hari selama 9 hari berturut-turut pada umur 23 hingga 31 hari. Daging dada, paha dan hati yang dikoleksi dari ayam yang diterminasi pada jam ke-½ hingga ke-288 pasca pencekogan. Sampel dianalisis terhadap residu EFX dan CFX secara kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Hasil penelitian memperlihatkan bahwa urutan konsentrasi tertinggi residu EFX dan CFX yang terdistribusi di daging dada, paha dan hati pada ½ jam pasca pencekogan terakhir adalah hati (117,47 ng/gr), dada (95,16 ng/g) dan paha (71,40 ng/g). Sementara itu, urutan kecepatan menghilang secara total adalah paha (120 jam), hati (168 jam) dan terakhir dada (240 jam). Residu CFX yang terbentuk pada penelitian ini jauh lebih besar dibandingkan residu EFX yang terbentuk.

Kata Kunci: Enrofloksasin, Siprofloksasin, Residu, Ayam Pedaging

PENDAHULUAN

Enrofloksasin (*enrofloxacin* = EFX) atau asam karboksilat 1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(4-etil-1-piperzilin)-3-kuinolin adalah salah satu jenis antibakteri generasi kedua golongan kuinolon yang disintesa pertama kalinya pada tahun 1980 oleh Grohe dan Peterson. Antibakteri ini berspektrum luas terhadap bakteri *Enterobacteriaceae* dan beberapa bakteri gram negatif maupun terhadap bakteri gram positif (JELENA *et al.*, 2006). Enrofloksasin umumnya digunakan dalam kegiatan peternakan ayam untuk penanggulangan infeksi mikoplasma, kolibasilosis dan pasteurelosis

dengan dosis anjuran 10 mg/kg BH selama 3 hingga 5 hari (EMA, 1998).

Enrofloksasin dalam tubuh hewan akan dimetabolisir menjadi siprofloksasin (*ciprofloxacin* = CFX) melalui proses oksidatif dealkilasi. Meskipun sebagai metabolit, siprofloksasin ini juga masih mempunyai aktivitas bakterisidal sebagaimana EFX, dan umum digunakan untuk pengobatan pada kesehatan manusia. Metabolit tambahan lainnya (seperti oksosiprofloksasin, enrofloksasin amida, dioksosiproloksasin) juga terbentuk namun kurang dari 10% dari total residu (EMA, 1998). Sehubungan CFX merupakan metabolit utama dari EFX, maka secara internasional batas maksimum residu (BMR) EFX

dalam daging, hati dan ginjal ditetapkan berdasarkan penghitungan jumlah total residu EFX dan CFX sebesar 30 ng/g untuk negara-negara Uni Eropa.

Residu dapat terbentuk karena penggunaan yang berlebihan atau tidak memperhatikan waktu hentinya. Keberadaan residu EFX dalam produk pangan asal hewan perlu mendapat perhatian, mengingat EFX di Amerika Serikat terbukti meningkatkan terjadinya resistensi pada pengobatan terhadap infeksi yang disebabkan *Campylobacter* (FDA, 2005), sehingga Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat melarang penggunaannya dalam industri perunggasan sejak Juli 2005 (FDA, 2005). Hal lain yang tidak diinginkan dari keberadaan residu EFX dalam produk pangan adalah terjadinya peningkatan konsentrasi EFX akibat hilangnya air pada proses pemasakan (LOLO *et al.*, 2006), meskipun pemberian oral arang aktif dapat digunakan untuk penanggulangan penggunaan EFX dengan dosis yang berlebihan (ABD EL-ATY *et al.*, 2007).

Enrofloxacin juga digunakan di Indonesia (WIDIASTUTI *et al.*, 2004), dan dilaporkan bahwa residunya masih di bawah batas maksimum residu (BMR) yang ditetapkan Standar Nasional Indonesia (SNI) yaitu 10 ng/g (BADAN STANDARISASI NASIONAL, 2000), namun demikian penyebaran residu tersebut dalam produk peternakan yang dihasilkan di Indonesia belum diketahui terutama akibat pencekokan dengan dosis dan waktu cekok yang berlebihan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pola penyebaran residu dan waktu eliminasi residu EFX dan metabolitnya (CFX) pada ayam pedaging pasca pencekokan enrofloxacin (EFX) dengan dosis dan waktu pemberian yang berlebihan yaitu 50 mg/kg BH (dibuat dari Baytril® 10% *oral solution*) per hari selama 9 hari berturut-turut.

MATERI DAN METODE

Dosis pencekokan EFX pada ayam pedaging

Dosis EFX dalam penelitian ini sebesar 50 mg/kg BH yang diberikan pada saat ayam berumur 23 hingga 25 hari (bobot ayam rata-rata 800 g) dan dilakukan dengan menambahkan 20 mL Baytril® 10% *oral solution* (kadar 100 mg EFX dalam setiap mL larutannya) dengan 30 mL akuades. Selanjutnya pada umur 26 hingga 31 hari (bobot ayam rata-rata 1000 g) dilakukan dengan menambahkan 25 mL larutan Baytril® 10% *oral solution* dengan 25 mL akuades.

Perlakuan pada ayam pedaging

Sebanyak 50 ekor ayam pedaging (Hubard) digunakan dalam penelitian ini. Hewan dipelihara secara *litter* mulai umur sehari (DOC) dan diberi pakan

yang dipesan khusus bebas antibiotika serta diberi air minum secara *ad libitum*. Pada umur 14 hari, hewan dibagi dalam 2 kelompok perlakuan yaitu kelompok A (45 ekor) yang mendapat cekokan EFX dengan dosis 50 mg/kg BH dan kelompok B (5 ekor) digunakan sebagai kontrol negatif tanpa cekokan EFX. Selanjutnya, setiap ekor ayam perlakuan (kelompok A) mulai umur 23 hingga 31 hari dicekok dengan 1 mL larutan yang telah dipersiapkan. Pencekokan dilakukan secara intragastrik langsung ke dalam tembolok menggunakan sonde lambung. Setelah pencekokan terakhir, secara bertahap ayam diterminasi sebanyak 3 ekor, yakni pada jam ke- $\frac{1}{2}$ (30 menit), 4, 24, 48, 120, 168, 240 dan 288. Sampel yang diambil adalah organ hati, daging paha atas, dan daging dada dan kemudian disimpan beku pada -20°C hingga siap dianalisis. Sisa hewan perlakuan kelompok A serta kelompok B diterminasi pada umur 42 hari.

Analisis residu enrofloxacin dan siprofloksasin

Sebanyak 10 g sampel daging yang telah dihomogenkan dimasukkan ke dalam tabung 50 mL dan ditambah dengan 25 mL 1% asam dalam asetonitril dan diagitasi selama 5 menit. Selanjutnya, supernatan dipisahkan dan dievaporasi pada 65°C . Setelah kering ditambah dengan 3 mL fosfat bufer (pH 7,4) dan 2 mL heksana. Campuran diagitasi kembali, dipusingkan dan larutan pada lapisan bawah yang mengandung residu dipisahkan. Residu selanjutnya dimurnikan menggunakan kolom SPE C_{18} (Varian Assoc. Inc, USA) yang telah dibasahi terlebih dahulu dengan metanol, air dan fosfat bufer pH 7,4. Selanjutnya, kolom dicuci 4 kali dengan 0,5 mL air dan dilusi menggunakan metanol-amonia 0,1 N dan dikeringkan kembali (3:1) (PALMADA *et al.*, 2000). Sampel yang telah dikeringkan kemudian dilarutkan dengan pelarut yang terdiri atas 0,5M Na-asetat-asetonitril-metanol-asam asetat (60:20:30:5) dan dideteksi menggunakan alat KCKT (Hitachi, Inc, Japan), dengan kolom $\mu\text{-Bondapak}^{\text{TM}} \text{C}_{18}$ (3,9 x 300 mm) (Waters, Millipore, USA), fasa gerak adalah 0,5M Na-asetat-asetonitril-metanol-asam asetat (60:20:30:5) dengan detektor UV pada panjang gelombang 278 nm (E-SOUZA, 2002).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Enrofloxacin memiliki gugus asam karboksilat dan beberapa gugus amina yang dapat larut dalam lemak, namun sekaligus bersifat amfoterik dan zwitterionik, sehingga dapat menembus jaringan (ALTREUTHER, 1987). Enrofloxacin akan dimetabolisir oleh hati menjadi siprofloksasin (ANADON *et al.*, 1995) dengan hilangnya gugus etil melalui proses oksidatif dealkilasi. Penyebaran (distribusi) residu EFX dan metabolitnya CFX pada daging dada, paha dan hati dari hewan

perlakuan (kelompok A) dapat dilihat pada Gambar 1. Sementara itu, hasil analisis dari hewan kontrol negatif (kelompok B) tidak terlihat adanya residu yang terdeteksi yang disebabkan hewan ini tidak mendapat asupan EFX baik yang berasal dari pemberian oral maupun pakan.

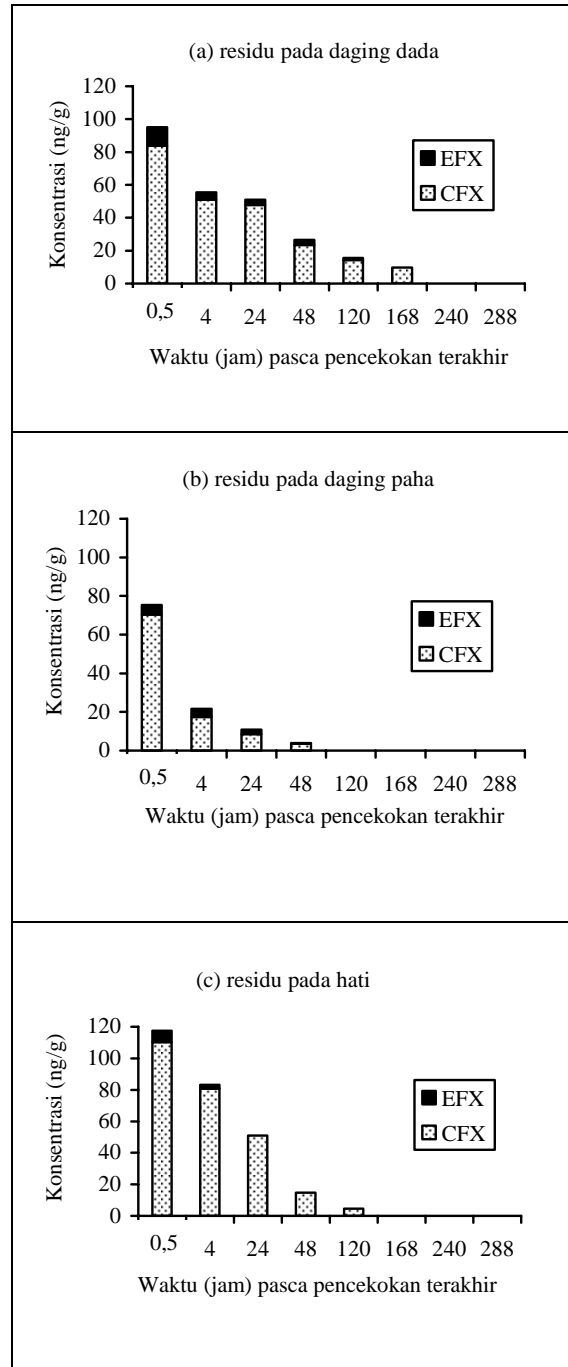
Urutan penjumlahan konsentrasi total residu EFX dan CFX yang tertinggi sesaat ($\frac{1}{2}$ jam) setelah pencekokan terakhir pada hewan perlakuan (kelompok A) akibat pemberian EFX selama 9 hari berturut-turut di hati (117,47 ng/g), dada (95,16 ng/gr) dan terakhir adalah paha (71,40 ng/g). Sementara itu, urutan waktu eliminasi residu secara total setelah pencekokan terakhir adalah paha (120 jam), hati (168 jam) dan terakhir dada (240 jam).

Total residu EFX dan CFX yang terbentuk di dalam hati jauh lebih tinggi dibandingkan dengan daging dada maupun paha. Hal ini dapat dipahami karena hati merupakan pusat metabolisme dan detoksifikasi xenobiotik. Hasil analisis ini sejalan dengan laporan SAN MARTIN *et al.*, (2007) yang menyatakan konsentrasi residu EFX tertinggi terdeteksi pada hati dengan waktu eliminasi yang lebih lambat dibandingkan ginjal, daging maupun kulit. Disamping itu, terdapat kemungkinan terjadinya metabolisme (enzimatis) pada saluran pencernaan dan ekskresi melalui feses. Eliminasi residu dari daging paha lebih cepat dibandingkan dengan dada, kemungkinan karena aktivitas otot paha lebih tinggi dibandingkan dengan dada.

Gambar 1 menunjukkan bahwa sebagian besar EFX yang terdapat di dalam jaringan hati mengalami metabolisme menjadi metabolitnya (CFX) dan hanya sebagian kecil tetap sebagai senyawa induk atau tidak termetabolisir. Kedua senyawa tersebut (EFX dan CFX) selanjutnya terdeposit melalui sistem sirkulasi portal ke dalam jaringan otot paha dan dada, sebagaimana terlihat pada konsentrasi residu EFX maupun CFX pada hati lebih rendah daripada dada dan paha, serta lebih singkatnya waktu eliminasi EFX dan metabolitnya pada hati dibandingkan dengan otot dada dan paha. Enrofloksasin yang tidak termetabolisir lebih cepat menghilang dibandingkan dengan metabolitnya (CFX). Hal ini mengindikasikan bahwa bentuk metabolit (CFX) lebih sulit diuraikan dibandingkan dengan senyawa induknya (EFX) sehingga berada lebih lama dalam jaringan maupun hati.

Rasio residu CFX yang ditemukan dalam penelitian ini jauh lebih besar dibandingkan EFX. Hasil tersebut berbeda bila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan ANADON *et al.* (1995) yang menyatakan bahwa rasio CFX mendekati atau bahkan lebih besar dibandingkan dengan EFX. Hasil penelitian REYES-HERRERA *et al.* (2005) dan JELENA *et al.* (2006) menyatakan bahwa rasio konsentrasi EFX jauh lebih

tinggi dibandingkan CFX terutama pada hari pertama pasca pencekokan baik di daging maupun hati.



Gambar 1. Residu EFX dan CFX pada daging dada, daging paha dan hati ayam pedaging pasca pencekokan 50 mg EFX/kg BH selama 9 hari

Urutan waktu eliminasi residu secara total setelah pencekokan terakhir adalah paha (120 jam atau 5 hari), hati (168 jam atau 7 hari) dan terakhir dada (240 jam atau 10 hari) yang berarti melampaui waktu henti yang seharusnya dicapai yaitu 3 hari. Hal ini dikarenakan dosis yang digunakan (50 mg/kg BH) dan waktu pemberian yang berlebihan (9 hari berturut-turut). SHIM *et al.* (2003) juga mendapatkan bahwa EFX di daging menghilang secara total pada 72 jam (3 hari) setelah pencekokan 10 mg/kg BH. Pada pemberian dosis 10 mg/kg/hari selama 5 hari, residu EFX bertahan baik dalam daging maupun hati hingga hari ke-9 pasca penghentian cekok EFX, dan residu CFX menghilang di daging pada hari ke-4 dan di hati pada hari ke-6 pasca penghentian cekok (JELENA *et al.*, 2006).

Oleh karena adanya perbedaan besaran konsentrasi residu pada berbagai bagian tubuh ternak dan kecepatan eliminasi residu, maka dalam menentukan keberadaan residu harus dipilih bagian yang tepat yang dianggap lebih mewakili terdistribusinya residu. REYES-HERERA *et al.* (2005) menyarankan bahwa untuk melakukan analisis residu EFX sebaiknya dipilih bagian daging dada dibandingkan dengan bagian paha, karena deposit residu dalam dada bertahan lebih lama dibandingkan dengan paha. Namun demikian penelitian lanjutan yang dilakukan REYES-HERERA dan DONOGHUE (2008) menunjukkan bahwa lokasi sampling pada 4 sisi yang berbeda (kiri atas, kanan atas, kiri bawah, dan kanan bawah) dari bagian dada tidak menunjukkan adanya perbedaan distribusi residu.

KESIMPULAN

Urutan konsentrasi tertinggi residu EFX dan CFX yang terdistribusi di daging dada, paha dan hati ayam pedaging pasca pencekokan 50 mg EFX/kg BH selama 9 hari berturut-turut sesaat setelah pencekokan terakhir (½ jam) adalah hati (117,47 ng/g), dada (95,16 ng/g) dan paha (71,40 ng/g). Sementara itu, urutan kecepatan eliminasi secara total adalah paha (120 jam atau 5 hari), hati (168 jam atau 7 hari) dan terakhir dada (240 jam atau 10 hari). Residu CFX yang terbentuk pada penelitian ini jauh lebih besar dibandingkan dengan residu EFX yang terbentuk yang mengindikasikan bahwa sebagian besar dari EFX termetabolisir menjadi CFX dan hanya sebagian kecil dari EFX tersebut yang tetap dalam bentuk senyawa induk sebagai EFX.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih ditujukan terutama kepada Sdr. Rachmat Firmansyah, SSi, Sdri. Siti Djuariah (laboratorium Toksikologi, Balai Besar Penelitian Veteriner) serta Sdri. Eka Wahyusari (Fak. Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta) yang telah banyak

membantu dalam penyiapan hewan dan analisis di laboratorium Toksikologi Balai Besar Penelitian Veteriner.

Penelitian ini didanai oleh Proyek/Bagian Pengkajian Teknologi Pertanian Partisipatif (The Participatory Development of Agricultural Technology Project/PAATP), Balai Penelitian Veteriner, Badan Litbang Pertanian, Departemen Pertanian, Tahun 2004.

DAFTAR PUSTAKA

- ABD EL-ATY, A.M., J.H. CHOI, J.H. PARK and J.H. SHIM. 2007. An evaluation of the effect of repeated doses of oral activated charcoal on the depletion of enrofloxacin residual levels in chicken breast muscles. *Berl. Munch. Tierarztl Wochenschr.* 120: 210-214.
- ALTREUTHER, P. 1987. Data on chemistry and toxicology of Baytril. *Vet. Med. Rev.* 2: 87- 89.
- ANADÓN, A., M.R. MARTÍNEZ-LERRAÑAGA, M.J. DÍAZ, P. BRINGAS, M.A. MARTÍNEZ, M.L. FERNÁNDEZ-CRUZ, M.C. FERNÁNDEZ and R. FERNÁNDEZ. 1995. Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. *Am. J. Vet. Res.* 56: 501-506.
- BADAN STANDARISASI NASIONAL, 2000. SNI 01-6366-2000, Batas Maksimum Cemaran Mikroba dan Batas Maksimum Residu dalam Bahan Makanan Asal Hewan. Badan Standarisasi Nasional, Jakarta.
- E SOUZA. 2002. LC determination of enrofloxacin. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 28: 1195-1199.
- EMEA, 1998. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal products. Enrofloxacin (modification for bovine, porcine and poultry), Summary report (2), EMEA/MRL/388/98, 1-6. Diakses dari <http://www.eudra.org/emea.html>. (4 April 2004).
- FDA, 2005. Fda News: Fda Announces Final Decision About Veterinary Medicine. P05-48, July 28, 2005. Diakses dari <http://www.fda.gov/BBs/topics/news/2005/new01212.html> (10 Maret 2008).
- JELENA. P., M. BALTIC, V. CUPIC, S. STEFANOVIC and S. DRAGICA. 2006. Residues of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in broiler chickens. *Acta Vet. (Beograd).* 56: 497-506.
- LOLO, M.S. PEDREIRA, J.M. MIRANDA, B.I.VÁZQUEZ, C.M. FRANCO, A. CEPEDA, and C. FENTE. 2006. Effect of cooking on enrofloxacin residues in chicken tissue. *Food Add. Contam.* 23: 988-993.
- PALMADA, J., R. MARCH, E. TORROELLA, C. ESPIGOL and T. BALERI. 2000. Determination of enrofloxacin and its active metabolite (ciprofloxacin) at the residue level in broiler muscle using HPLC with fluorescence detector. EuroResidue IV. Conference on Residues of Veterinary Drugs in Food. Veldhoven. The Netherlands. FECS Event No. 236. pp. 822-826.

- REYES-HERRERA, I, M.J. SCHNEIDER, K. COLE, M.B. FARNELL, P.J. BLORE and D.J. DONOGHUE. 2005. Concentrations of antibiotic residues vary between different edible muscle tissues in poultry. *J. Food Prot.* 68: 2217-2219.
- REYES-HERRERA, I. and D.J. DONOGHUE. 2008. Antibiotic residues distribute uniformly in broiler chicken breast muscle tissue. *J. Food Prot.* 71: 223-225.
- SAN MARTÍN, B, J. CORNEJO, D. IRAGÜEN, H. HIDALGO and A. ANADÓN. 2007. Depletion study of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in edible tissues and feathers of white leghorn hens by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J. Food Prot.* 70: 1952-1957.
- SHIM, J.H., J.Y. SHEN, M.R. KIM, C.J. LEE and I.S. KIM. 2003. Determination of fluoroquinolone enrofloxacin in edible chicken muscle by supercritical fluid extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Agric. Food Chem.* 51: 7528-7532.
- WIDIASTUTI, R., YUNINGSIH dan T.B. MURDIATI. 2004. Residu enrofloksasin pada daging dan hati ayam ras pedaging. Prosiding Seminar Nasional Teknologi Peternakan dan Veteriner 2004. Bogor, 4-5 Agustus 2004. Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan, Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian. pp. 515-519.