

**STUDI FARMAKOKINETIK DAN DISTRIBUSI JARINGAN
ENROFOXACINE DOSIS TUNGGAL SECARA PER ORAL PADA IKAN
LELE DUMBO *Clarias gariepinus* (BURCHELL, 1822)**

(Skripsi)

Oleh

**ALFIN APRIANISTIA
2014111041**



**FAKULTAS PERTANIAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

ABSTRACT

STUDY PHARMACOKINETICS AND TISSUE DISTRIBUTION OF ENROFLOXACIN FOLLOWING SINGLE DOSE ORAL ADMINISTRATION IN NORTH AFRICAN CATFISH *Clarias gariepinus* (BURCHELL, 1822)

By

ALFIN APRIANISTIA

The pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin were determined in north african catfish (*Clarias gariepinus*), after oral administration of a single dose of 10 mg/kg body weight of enrofloxacin. Plasma and fish tissue samples, namely muscle and liver, were taken at 1/2, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours after drug administration. Determination of enroloxacin concentration using high performance liquid chromatography (HPLC) method. The maximal concentrations (C_{max}) in plasma, liver and muscle were 0,529; 2,541; 5,334 $\mu\text{g/mL}$ and the time required to reach these concentrations (t_{max}) were 4, 1, and 8 hours. The $t_{1/2}$ values in some tissues were: 10 hours in plasma, 10 hours in liver, and 11 hours in muscle with a volume of distribution value of 1,875 l/kg, which meant enrofloxacin was widely distributed in tissues. After oral administration, the concentration of enroloxacin in plasma and tissue was far above the minimum inhibitory concentration (MIC) for *A. hydrophila* bacteria that had been isolated from north african catfish which was 0,06 mg/L. The pharmacokinetic/pharmacodynamic index of *floroquinolone* antibiotics from AUC/MIC or C_{max} /MIC, enrifloxacin dosage regimen of 10 mg/kg body weight had a positive therapeutic effect on *A. hydrophila* infection.

Keywords: enrofloxacin, minimum inhibitory concentration (MIC), pharmacokinetics

ABSTRAK

STUDI FARMAKOKINETIK DAN DISTRIBUSI JARINGAN ENROFOXACIN DOSIS TUNGGAL SECARA PER ORAL PADA IKAN LELE DUMBO *Clarias gariepinus* (BURCHELL, 1822)

Oleh

ALFIN APRIANISTIA

Farmakokinetik dan distribusi jaringan enrofloksasin ditentukan pada lele dumbo (*Clarias gariepinus*), setelah pemberian enrofloksasin dosis tunggal 10 mg/kg berat badan secara oral. Sampel plasma dan jaringan ikan yakni otot dan hati diambil pada 1/2, 1, 2, 4, 8, 12, dan 24 jam setelah pemberian obat. Penentuan konsentrasi enrofloksasin menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Konsentrasi maksimal (C_{maks}) pada plasma, hati dan otot secara berturut-turut 0,529; 2,541; 5,334 $\mu\text{g/mL}$ dan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi tersebut (t_{maks}) adalah 4, 1, dan 8 jam. Nilai $t_{1/2}$ di beberapa jaringan adalah: 10 jam di plasma, 10 jam di hati, dan 11 jam di otot dengan nilai volume distribusi sebesar 1,875 l/kg, yang berarti enrofloksasin didistribusikan secara luas pada jaringan. Setelah pemberian oral, konsentrasi enrofloksasin pada plasma dan jaringan jauh di atas konsentrasi hambat minimum (MIC) untuk bakteri *A. hydrophila* yang telah diisolasi dari ikan lele dumbo yaitu 0,06 mg/L. Indeks farmakokinetik/farmakodinamik antibiotik golongan *floroquinolon* dari AUC/MIC atau C_{maks}/MIC rejimen dosis enrofloksasin 10 mg/kg berat badan memiliki efek terapeutik positif pada infeksi *A. hydrophila*.

Kata kunci: enrofloksasin, farmakokinetik, konsentrasi hambat minimum (MIC)

**STUDI FARMAKOKINETIK DAN DISTRIBUSI JARINGAN
ENROFOXACINE DOSIS TUNGGAL SECARA PER ORAL PADA IKAN
LELE DUMBO *Clarias gariepinus* (BURCHELL, 1822)**

Oleh

Alfin Aprianistia

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar

SARJANA PERIKANAN

Pada

Jurusan Perikanan Dan Kelautan

Fakultas Pertanian



**FAKULTAS PERTANIAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG**

2024

Judul : **STUDI FARMAKOKINETIK DAN DISTRIBUSI
JARINGAN ENROFOXACINE DOSIS TUNG-
GAL SECARA PER ORAL PADA IKAN LELE
DUMBO *Clarias gariepinus* (BURCHELL, 1822)**

Nama Mahasiswa : *Alfin Aprianistia*

Nomor Pokok Mahasiswa : 2014111041

Jurusan/Program Studi : Perikanan dan Kelautan/Budidaya Perairan

Fakultas : Pertanian

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


Ir. Siti Hudaidah, M.Sc.
NIP 196402151996032001


Apt. Ezra Yuni T, S.Farm.
NIP 198206122014032001


2. Ketua Jurusan Perikanan dan Kelautan Universitas Lampung


Dr. Indra Gumay Yudha, S.Pi., M.Si.
NIP 197008151999031001

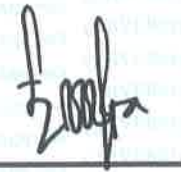
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Ir. Siti Hudaidah, M.Sc.

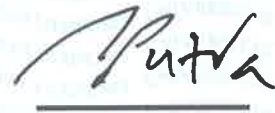


Sekretaris : Apt. Ezra Yuni Tyastutiningsih, S.Farm.



Penguji

Bukan Pembimbing : Dr. Yudha Trinoegraha A, S.Pi., M.Si.



2. Dekan Fakultas Pertanian



Dr. Ir. Kuswanta Futas Hidayat, M.P.
NIP 196411181989021002

Tanggal lulus ujian skripsi : 25 Juli 2024

PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis/skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik sarjana baik di Universitas Lampung maupun perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan naskah, dengan naskah disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Bandar Lampung, 4 Oktober 2024

Yang membuat pernyataan,



Alfin Aprianistia

NPM. 201411104

RIWAYAT HIDUP

Penulis memiliki nama lengkap Alfin Aprianistia, lahir pada tanggal 18 April 2002 di Lampung Tengah, sebagai anak pertama dari pasangan Bapak Slamet Riadi (Alm.) dan Ibu Suryanti. Penulis menyelesaikan pendidikan formal di TK Satu Atap pada 2008, SDN 1 Terbanggi Subing pada 2014, dan SMPN 4 Gunung Sugih pada 2017. Kemudian penulis melanjutkan pendidikan di SMAN 1 Terbanggi Besar dan lulus pada 2020. Pada 2020 penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Budidaya Perairan, Jurusan Perikanan dan Kelautan, Fakultas Pertanian, Universitas Lampung melalui jalur SBMPTN. Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah menjadi anggota Himpunan Mahasiswa Perikanan dan Kelautan (Himapik), sebagai anggota Bidang Pengembangan Minat dan Bakat periode 2021-2022. Selain itu penulis juga pernah menjadi asisten praktikum pada mata kuliah Ikhtiologi dan Biologi Organisme Akuakultur pada 2022.

Pada Januari – Februari 2023 penulis melakukan kuliah kerja nyata (KKN) selama 40 hari di Desa Tanjung Agung, Kecamatan Pakuan Ratu, Kabupaten Way Kanan, Lampung. Penulis pernah melaksanakan magang mandiri di Balai Besar Perikanan Budidaya Laut (BBPBL) Lampung dengan mengambil komoditas ikan bawal bintang (*Trachinotus blochii*) pada Januari 2022. Pada Februari – Desember 2023 penulis melaksanakan magang dan riset dalam rangka program Merdeka Belajar Kampus Merdeka (MBKM) di Balai Pengujian Kesehatan Ikan dan Lingkungan (BPKIL) Serang dengan judul riset “Studi Farmakokinetik dan Distribusi Jaringan Enrofloxacin Dosis Tunggal secara per Oral pada Ikan Lele Dumbo *Clarias gariepinus* (Burchell, 1822)”

PERSEMBAHAN

Puji syukur hanya kepada Allah SWT Tuhan semesta alam yang telah melimpahkan rahmat, kekuatan serta karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.

Dengan kerendahan hati, kupersembahkan skripsi sederhana ini dan gelar sebagai tanda bukti dan kasih cintaku yang tulus dan mendalam kepada:

Kedua orang tuaku, Bapak (Alm.) dan Mamah yang sangat saya banggakan karena tiada hentinya melangitkan doa baiknya serta memberikan dukungan dalam memperjuangkan masa depan dan kebahagiaan putrinya. Adikku Bima Pamungkas dan Nenekku terkasih yang selalu memberikan doa dan semangat padaku.

Tak lupa kepada diri sendiri, terima kasih telah bertahan sejauh ini, dan tidak pernah berhenti berdoa dan berusaha untuk menyelesaikan skripsi ini.

Serta almamater tercinta, Universitas Lampung.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Balai Pengujian Kesehatan Ikan dan Lingkungan (BPKIL) Serang yang telah memfasilitasi sepenuhnya kegiatan penelitian melalui program merdeka belajar kampus merdeka (MBKM).

MOTO

“Allah tidak membebani seseorang itu melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

(Q.S Al-Baqarah: 286)

“I cry a lot, but I am so productive, it’s an art”

(Taylor Swift)

SANWACANA

Puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Studi Farmakokinetik dan Distribusi Jaringan Enrofoxacin Dosis Tunggal secara per Oral pada Ikan Lele Dumbo (*Clarias gariepinus*) (Burchell, 1822)” sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Perikanan di Universitas Lampung. Dalam kesempatan ini dengan hati tulus penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Ir. Kuswanta Futas Hidayat, M.P., selaku Dekan Fakultas Pertanian, Universitas Lampung;
2. Dr. Indra Gumay Yudha, S.Pi., M.Si., selaku Ketua Jurusan Perikanan dan Kelautan, Fakultas Pertanian, Universitas Lampung;
3. Munti Sarinda, S.Pi., M.Sc., Ph.D., selaku Ketua Program Studi Budidaya Perairan yang telah mengarahkan penulis selama berjalannya kegiatan penelitian;
4. Ir. Siti Hudaidah, M.Sc., selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan bimbingan dengan penuh kesabaran, dukungan, saran, dan motivasi sehingga proses penyelesaian skripsi berjalan dengan sebaik – baiknya;
5. Apt. Ezra Yuni Tyastutiningsih, S.Farm., selaku Pembimbing Lapang yang telah memberikan bimbingan, dukungan, saran dan masukan yang membangun selama proses penyelesaian skripsi;
6. Dr. Yudha Trinoegraha Adiputra, S.Pi., M.Si., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam penyelesaian skripsi ini;
7. Yeni Elisdiana, S.Pi., M.Si., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan dukungan selama perkuliahan;
8. Dosen – dosen Jurusan Perikanan dan Kelautan yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat dan pengalaman hidup kepada penulis selama penulis

menjadi jadi mahasiswa;

9. Kedua orang tua tercinta, Bapak Slamet Riyadi (Alm.) dan Ibu Suryanti serta adik dan nenekku yang telah memberikan kasih sayang yang tiada hentinya, motivasi, doa, dan dukungan moral serta finansial sehingga penulis bersemangat untuk menyelesaikan studi;
10. Para staf dan pegawai dari Balai Pengujian Kesehatan Ikan dan Lingkungan (BPKIL) Serang yang telah membantu selama penelitian berlangsung;
11. Sahabat terdekat saya (Adelia, Rani, Yoseva, Vidya Ayu, dan Siti Nurhaliza) yang senantiasa mendampingi, mendukung dan menemani penulis selama masa perkuliahan;
12. Teman-teman Asrama Kerapu selaku Mahasiswa magang MBKM yang kebersamai penulis selama penelitian berlangsung;
13. Sahabat seperjuangan sejak awal perkuliahan yang selalu memberikan semangat, bantuan serta dukungan setiap saat kepada penulis;
14. Teman-teman seperjuangan Budidaya Perairan 2020 yang telah memberikan semangat serta dukungan kepada penulis;

Semoga Allah memberkahi dan memberikan balasan atas kebaikan yang telah diberikan kepada penulis serta dapat bermanfaat dan membawa wawasan bagi kita semua.

Bandar Lampung, 4 Oktober 2024

Alfin Aprianistia

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	2
1.2 Tujuan Penelitian	4
1.3 Manfaat Penelitian	4
1.4 Kerangka Pikir	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Biologi Lele (<i>Clarias gariepinus</i>)	7
2.1.1 Klasifikasi	7
2.1.2 Morfologi dan Habitat	Error! Bookmark not defined.
2.2 Pakan	8
2.3 Enrofloksasin	9
2.4 Farmakokinetik Enrofloksasin	10
2.5 Konsentrasi Hambat Minimum (MIC)	12
III. METODELOGI PENELITIAN	13
3.1 Waktu dan Tempat	13
3.2 Alat dan Bahan	13
3.3 Rancangan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.4 Persiapan Penelitian	16
3.4.1 Persiapan Wadah	16
3.4.2 Persiapan Ikan	16
3.4.3 Persiapan Pakan Terapi	16
3.5 Pelaksanaan Penelitian	17
3.5.1 Aklimatisasi	17

3.5.2 Pemberian Pakan Terapi	17
3.5.3 Pengambilan Sampel	17
3.6 Pengukuran Kualitas Air.....	Error! Bookmark not defined.
3.7 Uji <i>In Vitro</i>	18
3.7.1 Pembuatan Campuran Bakteri	18
3.7.2 Pembuatan Larutan Antibiotik.....	19
3.7.3 Pengujian Konsentrasi Hambat Minimum (MIC)	19
3.8 Pengujian Farmakokinetik.....	21
3.8.1 Preparasi Sampel	21
3.8.2 Penentuan Kadar Enrofloksasin dalam Plasma	21
3.8.3 Penentuan Kadar Enrofloksasin dalam Otot dan Hati	21
3.8.4 Pembuatan Larutan Standar	22
3.8.5 Kondisi pengukuran dengan KCKT	23
3.9 Parameter Uji.....	23
3.9.1 Volume Distribusi (Vd).....	23
3.9.2 Konstanta Laju Eliminasi (Kel).....	24
3.9.3 Kadar Maksimum (Cmaks).....	24
3.9.4 Waktu Puncak (Tmaks).....	24
3.9.5 Waktu Paruh (T1/2)	25
3.9.6 <i>Area Under Curve</i> (AUC).....	25
3.10 Analisis Data.....	26
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1 Hasil Penelitian.....	27
4.1.1 Uji Konsentrasi Hambat Minimum (MIC)	27
4.1.2 Uji Farmakokinetik.....	28
4.1.3 Kualitas Air.....	32
4.2 Pembahasan	32
V. SIMPULAN DAN SARAN.....	38
5.1 Simpulan.....	38
5.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA.....	39
LAMPIRAN.....	45

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Alat-alat penelitian yang digunakan	13
2. Bahan-bahan penelitian yang digunakan	14
3. Deret standar sampel plasma lele dumbo (<i>Clarias gariepinus</i>).....	22
4. Deret standar sampel otot lele dumbo (<i>Clarias gariepinus</i>).....	23
5. Deret standar sampel hati lele dumbo (<i>Clarias gariepinus</i>)	23
6. Hasil uji MIC enrofloksasin terhadap <i>A. hydrophila</i>	27
7. Parameter farmakokinetik enrofloksasin dosis 10mg/kg berat badan pada plasma, otot, dan hati	31
8. Indeks farmakokinetik-farmakodinamik enrofloksasin di plasma, otot, dan hati	31
9. Perbandingan nilai kualitas air menurut SNI 6484.3:2014	32
10. Hasil nilai pengukuran kualitas air.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Kerangka pikir penelitian	5
2. Morfologi lele dumbo (<i>Clarias gariepinus</i>).....	7
3. Ilustrasi parameter farmakokinetik-farmakodinamik antibiotik	11
4. Desain penetapan bak fiber	16
5. Pengenceran larutan antubiotik enrofloksasin	19
6. Denah <i>well plate</i> proses pengujian MIC	21
7. Kurva kalibrasi standar enrofloksasin	28
8. Kromatografi enrofloksasin di plasma lele dumbo (<i>Clarias gariepinus</i>) ..	29
9. Kromatografi enrofloksasin di otot lele dumbo (<i>Clarias gariepinus</i>)	29
10. Kromatografi enrofloksasin di hati lele dumbo (<i>Clarias gariepinus</i>).....	30
11. Kurva semi logaritamik waktu vs konsentrasi	30
12. Persiapan wadah pemeliharaan	47
13. Persiapan pakan terapi.....	47
14. Pemberian pakan terapi	47
15. Pengukuran kualitas air	48
16. Pengambilan sampel	48
17. Preparasi sampel.....	48
18. Pengujian konsentrasi hambat minimum (MIC)	49
19. Pengujian farmakokinetik	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil pemeriksaan kualitas air.....	46
2. Dokumentasi penelitian.....	47

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lele dumbo (*Clarias gariepinus*) merupakan salah satu jenis ikan air tawar yang memiliki nilai ekonomi tinggi. Lele dumbo sudah banyak dibudidayakan karena memiliki kemampuan reproduksi yang baik dan memiliki nilai gizi tinggi (Kementerian Kelautan dan Perikanan, 2014). Dari tahun ke tahun produksi lele dumbo mengalami kenaikan. Budi daya lele dumbo berkembang pesat karena dapat dibudidayakan pada lahan sempit dan sumber air yang terbatas dengan padat tebar tinggi, teknik budi daya mudah dikuasai oleh masyarakat, pemasaran mudah, serta modal usaha yang relatif rendah (Manik *et al.*, 2022). Intensifikasi budi daya ikan lele dumbo ditandai dengan peningkatan padat tebar yang diikuti dengan peningkatan penggunaan pakan, hal ini dapat mengakibatkan ikan menjadi stres sehingga memicu timbulnya penyakit.

Serangan bakteri patogen yang menyebabkan penyakit pada ikan merupakan salah satu permasalahan serius bagi petani lele dumbo, karena berpotensi menimbulkan kerugian yang tidak sedikit. Serangan bakteri mengakibatkan menurunnya kualitas otot ikan yang terinfeksi karena luka atau borok sehingga mengurangi minat konsumen, bahkan bakteri patogen dapat mengakibatkan peningkatan kematian ikan hingga 50-100% (Prayogi *et al.*, 2016). Untuk pencegahan atau pengobatan dibutuhkan antibiotik yang efektif melawan bakteri patogen (Chowdhury *et al.*, 2022).

Pemberian antibiotik yang tidak tepat dapat membuat ikan mengalami resistensi antibiotik. Hal ini berbahaya jika ikan tersebut dikonsumsi manusia karena kandungan residu yang terdapat pada otot ikan masuk ke dalam tubuh, kondisi tersebut sama halnya dengan mengonsumsi antibiotik ketika tidak sedang sakit (Lusiastuti, 2021). Ketepatan penggunaan antibiotik merupakan salah satu faktor penentu keberhasilan terapi pada ikan yang terinfeksi bakteri (Setiawan *et al.*, 2019). Golongan antibiotik yang diperbolehkan untuk digunakan pada bidang

akuakultur yaitu: tetrasiklin, oksitetrasiklin, chlortetrasiklin, enrofloksasin, erithromisin, dan sulfadiazin (Lusiastuti, 2021).

Enrofloksasin (ENR) merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang bersifat bakterisida melalui penghambatan DNA-*gyrase*, efektif melawan bakteri Gram positif, bakteri Gram negatif, mikoplasma dan telah mendapat perhatian yang besar karena potensi khasiatnya untuk pengobatan penyakit pada ikan. Menurut Shan (2018) enrofloksasin berfungsi sebagai pengobatan lini terakhir dalam bidang akuakultur, karena obat tersebut telah terbukti efektif melawan bakteri patogen seperti *Aeromonas salmonicida*, *Aeromonas hydrophila*, *vibrio anguillarum*, *Yersinia sp*, dan *Renibacterium salmoninarum*. Studi farmakokinetik enrofloksasin pada plasma telah dilakukan pada beberapa spesies ikan seperti ikan mas crucian (*Carassius carassius*), nila (*Oreochromis niloticus*), croaker kuning besar (*Pseudosciaena crocea R.*), gabus (*Channa striata*), trout coklat (*Salmo trutta fario*) dan salmonids (*Salmonidae*). Selain studi farmakokinetik tersebut, distribusi jaringan enrofloksasin juga telah dilaporkan pada spesies akuakultur, seperti ikan gabus utara (*Channa argus*), trout pelangi (*Oncorhynchus mykiss*), kakap hitam (*Micropterus salmoides*), dan pacu (*Colossoma macropomum*) (Yang *et al.*, 2022).

Metode berbasis model dan simulasi banyak digunakan di sebagian besar bidang terapeutik dan memberikan gambaran kuantitatif tentang perjalanan waktu efek obat, yang menawarkan potensi besar untuk mencapai terapi obat yang lebih optimal. Pemodelan farmakokinetik-farmakodinamik (PK/PD) dapat digunakan untuk mendeteksi PK/PD (Nielsen *et al.*, 2011). Farmakokinetik obat menggambarkan perubahan konsentrasi obat persatuan waktu setelah pemberian dosis obat tertentu. Perubahan dari konsentrasi obat tersebut terjadi sebagai akibat dari empat proses kinetik yang umumnya dikuantifikasi dengan menggunakan rumus tertentu, yaitu: absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi (Setiawan *et al.*, 2019). Secara histologis, *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) telah menjadi indikator farmakodinamik utama yang digunakan dalam memandu dosis obat antibakteri (Nielsen *et al.*, 2011).

Sifat farmakokinetik enrofloksasin pada ikan telah dipelajari oleh beberapa penulis di berbagai jenis ikan. Hasil pada penelitian menunjukkan bahwa kinetika plasma dan jaringan dapat dipengaruhi oleh spesies ikan, kondisi tubuh, cara pemberian, suhu air, dan faktor lingkungan lainnya (Yang *et al.*, 2022). Baik itu farmakokinetik maupun distribusi jaringan enrofloksasin belum diketahui pada ikan lele dumbo. Pada umumnya jenis antibiotik enrofloksasin yang beredar di pasaran digunakan sesuai dengan dosis yang sudah ditentukan (mg/kg pakan). Hal ini dikatakan tidak efektif karena dosis obat mg/kg pakan tidak sesuai dengan kebutuhan banyaknya biomassa. Dalam penelitian dosis obat yang digunakan untuk pengujian sesuai dengan bobot biomassa untuk memenuhi kebutuhan dari ikan uji. Oleh karena itu, pengujian dilakukan untuk mengetahui apakah penggunaan dosis obat sesuai dengan mg/kg bobot biomassa efektif digunakan dalam pengobatan atau tidak. Penelitian ini diharapkan mampu menjawab keluhan dari petani lele dumbo yang mempertanyakan efektivitas penggunaan antibiotik untuk terapi ikan serta tanggung jawab untuk menggunakan obat ikan secara efektif dan mencegah resistensi bakteri terhadap antimikroba.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kinetika disposisi enrofloksasin setelah pemberian dosis tunggal 10 mg/kg berat badan secara oral.

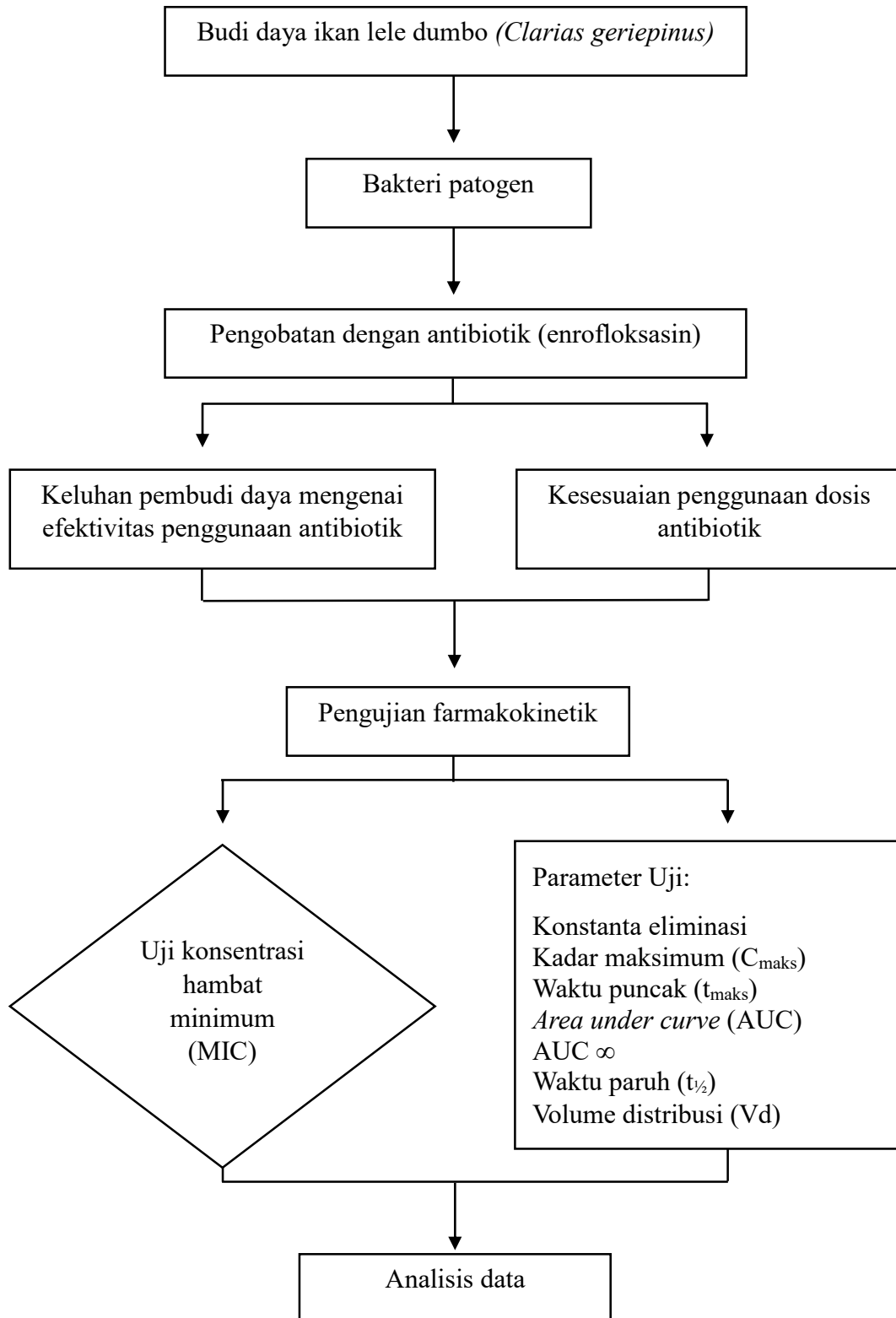
1.3 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat sebagai informasi mengenai gambaran profil farmakokinetik enrofloksasin serta tanggung jawab penggunaan obat ikan secara efektif kepada masyarakat luas terutama pada pembudi daya lele dumbo.

1.4 Kerangka Pikir

Lele dumbo merupakan salah satu komoditas air tawar yang memiliki prospek cukup besar dalam pengembangannya baik pada kegiatan pembenihan maupun pembesaran. Komoditas unggul air tawar ini banyak dibudidayakan karena proses pertumbuhannya yang cepat, mampu toleransi terhadap parameter lingkungan yang luas dan mudah untuk dibudidayakan serta memiliki permintaan pasar yang

tinggi. Bakteri patogen yang menyebabkan penyakit pada ikan merupakan salah satu permasalahan serius bagi pembudi daya lele dumbo, karena hal tersebut dapat berpotensi menimbulkan kerugian yang tidak sedikit bagi pembudi daya ikan. Selain itu, tanggung jawab untuk menggunakan obat secara efektif dan mencegah resistensi bakteri terhadap antimikroba. Untuk mengurangi kerugian tersebut dibutuhkan antibiotik yang efektif melawan bakteri patogen. Golongan antibiotik yang dapat digunakan sesuai dengan izin keputusan Menteri Kelautan dan Perikanan Republik Indonesia yaitu tetrasiklin, makrolida, fluoroquinolon, dan sulfonamid. Enrofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang efektif melawan bakteri Gram positif, bakteri Gram negatif, dan mikoplasma. Dosis enrofloksasin memengaruhi keefektifan antibiotik dalam pengobatan. Berikut Gambar 1 diagram alir dari kerangka penelitian yang dapat menjelaskan uraian di atas, sebagai berikut:



Gambar 1. Kerangka pikir penelitian

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Biologi Lele Dumbo (*Clarias gariepinus*)

2.1.1 Klasifikasi

Lele dumbo merupakan salah satu komoditas ikan air tawar yang memiliki nilai ekonomi tinggi dan cukup populer di kalangan masyarakat. Klasifikasi pada lele dumbo menurut Froese & Pauly (2023) adalah sebagai berikut:

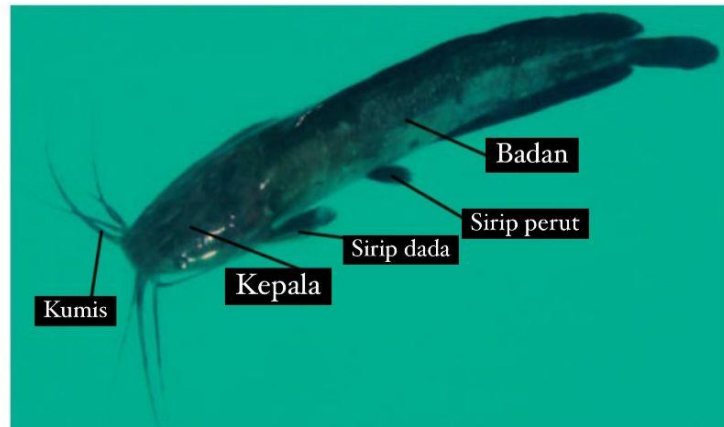
Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Pisces
Ordo	: Ossriophyci
Famili	: Clariidae
Genus	: <i>Clarias</i>
Spesies	: <i>Clarias gariepinus</i>

Lele dumbo merupakan ikan yang berasal dari benua Afrika dan pertama kali masuk ke Indonesia pada tahun 1984. Lele dumbo memiliki beberapa kelebihan seperti pertumbuhan yang cepat, memiliki sifat mudah beradaptasi dengan lingkungan, rasanya yang enak, kandungan gizi tinggi dan harganya lebih terjangkau. Lele dumbo sebagai komoditas perikanan yang banyak dibudidayakan oleh masyarakat karena mempunyai prospek pasar yang bagus (Lalu *et al.*, 2023).

2.1.2 Morfologi dan Habitat

Lele dumbo merupakan salah satu jenis ikan yang memiliki lendir berlebih sehingga kulitnya dikenal licin, tidak bersisik, dan mempunyai organ arborescent yaitu alat pernapasan tambahan untuk mampu bertahan hidup dalam kondisi oksigen yang minimum seperti pada lumpur. Menurut (Manik *et al.*, 2022) lele

memiliki warna kulit kehitaman atau keabuan serta memiliki bentuk badan yang memanjang pipih (*depressed*), bentuk kepala pipih, dan memiliki empat pasang kumis yang memanjang sebagai alat peraba (Gambar 2).



Gambar 2. Morfologi lele dumbo (*Clarias gariepinus*)
Sumber: Warseno (2018)

Lele dumbo memiliki habitat di perairan tawar. Sungai yang airnya tidak terlalu deras atau perairan yang tenang seperti danau, waduk, telaga, rawa serta genangan kecil seperti kolam, merupakan lingkungan hidup lele (Manik *et al.*, 2022). Lele bersifat nokturnal, yaitu aktif bergerak mencari makan pada malam hari. Pada siang hari, lele berdiam diri dan berindung di tempat-tempat gelap. Di alam lele memijah di musim penghujan (Warseno 2018). Kualitas air yang baik untuk pertumbuhan dan perkembangbiakan lele berkisar antara 20-30°C dengan suhu optimal 27°C kandungan oksigen terlarut > 3 ppm, pH 6,5-8 dan NH₃ sebesar 0,05 ppm. Lele digolongkan ke dalam kelompok ikan omnivora (pemakan segala) dan mempunyai sifat *scavenger*, yaitu ikan pemakan bangkai (Manik *et al.*, 2022).

2.2 Pakan

Pakan merupakan faktor yang memegang peranan penting dalam menentukan keberhasilan usaha budi daya perikanan. Pakan dapat memengaruhi aktivitas dan pertumbuhan ikan sehingga pakan yang diberikan harus memenuhi standar gizi dan mempunyai komposisi gizi lengkap seperti protein, lemak, karbohidrat, vitamin, dan mineral. Pakan yang memiliki kualitas baik adalah pakan yang memiliki

ukuran sesuai dengan bukaan mulut, dan mudah dicerna sehingga dapat meningkatkan pertumbuhan. Aroma dari pakan ikan juga dapat merangsang nafsu makan ikan. Unsur hara yang sesuai dengan kebutuhan ikan dapat meningkatkan efisiensi pakan, sehingga dapat mengurangi adanya pencemaran karena sisa pakan yang terbuang di dalam air (Dewanggani *et al.*, 2021).

Pakan ikan ada dua macam yaitu pakan alami dan pakan buatan. Pakan alami merupakan makanan yang keberadaannya tersedia di alam, sedangkan pakan buatan merupakan percampuran dari bahan-bahan alami dan bahan olahan yang selanjutnya dilakukan proses pengolahan serta dibuat dalam bentuk tertentu sehingga tercipta daya tarik ikan untuk memakannya (Rihi., 2019). Pakan buatan biasa disebut pelet. Karakteristik mutu pakan yang baik mengacu pada Standar Nasional Indonesia (SNI) tahun 2006 pada tahap pembesaran ikan yaitu mengandung protein minimal 25%, lemak minimal 5%, serat kasar (<8%), abu (<13%), dan air (<12%) dengan ukuran diameter pakan 2-3/3-4 mm.

2.3 Enrofloksasin

Enrofloksasin merupakan kelompok antimikroba golongan fluorokuinolon spektrum luas yang memiliki aktivitas terapeutik terhadap bakteri Gram negatif dan Gram positif serta *Mycoplasma* spp. Enrofloksasin memiliki efek bakterisidal dengan cara menghambat aktivitas enzim DNA Gyrase (topoisomerase II) dan topoisomerase IV bakteri. Pada spesies mamalia dan nonmamalia, enrofloksasin di dealkilasi menjadi ciprofloksasine yang menunjukkan potensi dan aktivitas serupa dengan enrofloksasin. Sifat yang dimiliki enrofloksasin seperti penyerapan yang baik, volume distribusi yang besar, bioavailabilitas yang tinggi, dan waktu paruh terminal yang panjang menjadikan enrofloksasin golongan fluorokuinolon ini banyak digunakan pada ikan (Uney *et al.*, 2021).

Mekanisme kerja enrofloksasin mengandung ikatan fluor yang didukung oleh struktur kimianya. Gugus *fluoride* memiliki sifat neurotoksik dan obat yang menempel pada gugus fluoride dapat berpenetrasi ke dalam jaringan yang sensitif seperti pada otak. Sifat neurotoksik yang kuat menjadikan fluoride memiliki

kemampuan dalam menembus *blood-brain barrier*. Selain itu flouride juga mengganggu sintesa kolagen dan dapat merusak sistem imun dengan cara menghabiskan persediaan energi dan menghambat pembentukan antibodi di dalam darah (Widiyanti *et al.*, 2019). Enrofloksasin bersifat kemoterapi dan pertama kali disintesis pada tahun 1983 dari asam nalidiksat. Secara kimia, enrofloksasin didefinisikan sebagai asam kuinolon monokarbosilat yang merupakan asam 1,4-dihidro kuinolin-3-karboksilat yang didistribusi oleh asam *oxo* gugus 4-etilpiperazin-1-il pada posisi 7, dengan formula molekul $C_{19}H_{22}FN_3O_3$ dan berat molekul 359,3 gram/mol serta memiliki nilai titik lebur $220^{\circ}C$ berbentuk kristal dengan warna kuning pucat (Grabowski *et al.*, 2022).

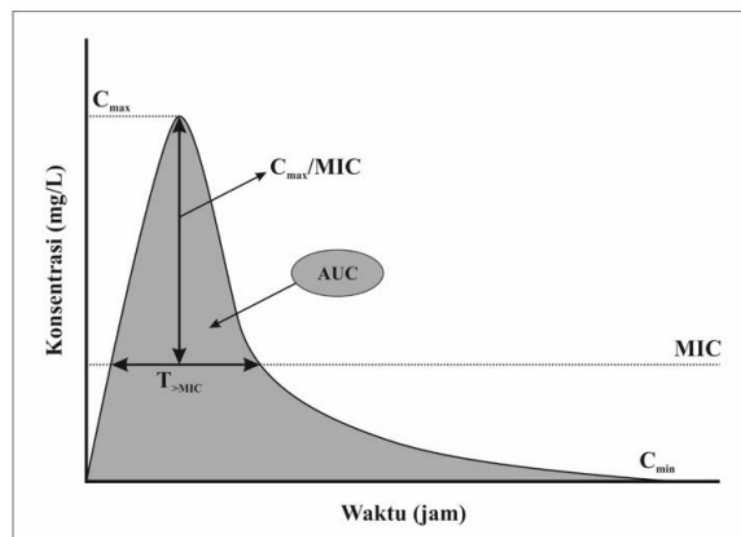
2.4 Farmakokinetik Enrofloksasin

Farmakokinetik obat menggambarkan perubahan konsentrasi obat per satuan waktu setelah pemberian dosis obat tertentu (Patel & Kirkpatrick, 2018). Perubahan pada konsentrasi obat tersebut terjadi sebagai akibat dari empat proses kinetik yaitu: absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi. Proses farmakokinetik bergantung pada rute administrasi, formulasi, spesies hewan, kondisi tubuh, umur hewan, dan status fisiologis (Widiyanti *et al.*, 2019). Proses absorpsi menggambarkan perpindahan obat dari tempat obat diberikan. Obat masuk ke dalam tubuh melalui per oral, intramuscular atau intravena, kemudian diabsorpsi ke sistem sirkulasi sistemik yakni pembuluh darah. Volume distribusi (V_d) obat ditentukan oleh sifat obat. Obat dengan sifat lipofilik memiliki volume distribusi yang besar karena mampu terdistribusi ke jaringan adiposa dan intraseluler. Adapun volume distribusi obat dengan sifat hidrofilik lebih kecil karena hanya didistribusikan ke area interstitial, yakni cairan ekstraseluler. Golongan antibiotik yang bersifat hidrofilik, antara lain: β -laktam, aminoglikosida, dan glikopeptida, sedangkan antibiotik yang bersifat lipofilik antara lain: florokuinolon dan makrolida (Setiawan *et al.*, 2019).

Enrofloksasin dimetabolisme di dalam hati melalui *de-ethylation* dari grup cincin piperazin. Enrofloksasin menghasilkan metabolit siprofloksasin di dalam tubuh hewan yang mempunyai gugus *ethyl* pada cincin piperazin. Setelah proses

metabolisme, maka obat akan diekskresikan dan dieliminasi ke dalam tubuh (Widiyanti *et al.*, 2019). Efek antibakteri enrofloksasin bergantung pada konsentrasi dan indeks farmakokinetik (PK) dan farmakodinamik (PD) yang digunakan untuk menentukan aktivitas antimikroba (Uney *et al.*, 2021). Indeks PK-PD telah menjadi strategi yang signifikan untuk memberikan rejimen dosis yang optimal dalam mencegah masalah resistensi, karena dapat membangun hubungan antara konsentrasi obat, efek antimikroba, dan waktu. Indeks PK-PD berdasarkan perhitungan ilmiah dapat memberikan rejimen dosis dan interval dosis yang optimal (Liu *et al.*, 2021).

PK-PD memiliki tiga indeks yang terbukti memiliki keterkaitan dengan efektivitas penggunaan antibiotik, yaitu: rasio antara konsentrasi antibiotik maksimum dibandingkan dengan nilai MIC (C_{max}/MIC); rasio antara area di bawah kurva konsentrasi antibiotik per satuan waktu selama interval waktu 24 jam dibandingkan dengan nilai MIC (AUC_{0-24}/MIC); dan persentase waktu dalam suatu interval dosis pemberian dimana konsentrasi antibiotik berada di atas nilai MIC ($\%t_{>MIC}$) (Setiawan *et al.*, 2019). Di bawah merupakan ilustrasi untuk menggambarkan masing-masing PK-PD target (Gambar 3).



Gambar 3. Ilustrasi parameter farmakokinetik-farmakodinamik antibiotik
Sumber: Setiawan *et al.* (2019)

2.5 Konsentrasi Hambat Minimum (MIC)

Konsentrasi hambat minimum (MIC) merupakan konsentrasi terendah dari agen antibakteri yang dinyatakan dalam mg/L ($\mu\text{g/mL}$) dimana dalam kondisi *in vitro* dikontrol secara ketat, sepenuhnya mencegah pertumbuhan strain uji suatu organisme. Ada dua metode yang digunakan dalam penentuan MIC, yaitu metode pengenceran (*delution*) dan metode gradien. Untuk menentukan nilai MIC pada metode *delution*, semua metode kuantitatif menggunakan metode Mueller-Hinton (MH) baik dalam bentuk agar (MHA) atau broth (MHB). Antibiotik juga diperlukan pada suatu zat yang memerlukan pelarut awal untuk mendapatkan larutan stok dan kemudian pengenceran untuk mendapatkan konsentrasi awal yang sesuai. Seperti halnya zona, penghambatan pertumbuhan bakteri pada metode kualitatif, nilai MIC berfungsi sebagai dasar untuk menilai kategori kerentanan atau resistensi patogen terhadap antibiotik tertentu (Kowalska-Krochmal & Dudek-Wicher, 2021).

Nilai MIC dianggap penting dalam optimalisasi terapi antibiotik yang ditargetkan, namun untuk tujuan penelitian ini obat harus dianalisis bersamaan dengan parameter farmakokinetik (PK) yang menggambarkan nasib obat dalam organisme inang. Parameter PK di antaranya volume distribusi (V_d), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$), jarak bebas (CL), konsentrasi maksimal (C_{maks}), konsentrasi minimal (C_{min}), dan *area under curve* (AUC). Untuk menentukan indeks PK/PD maka hasil pengukuran MIC harus diketahui pada waktu yang sama dengan konsentrasi antibiotik plasma setelah pemberian. Persyaratan ini ditentukan oleh tingginya dinamika perubahan konsentrasi obat seiring waktu setelah pemberian, sedangkan nilai MIC bersifat statis (Kowalska-Krochmal & Dudek-Wicher, 2021).

III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat

Kegiatan penelitian ini dilaksanakan pada Maret - Mei 2023, di Laboratorium Obat dan Residu dan Instalasi Bioassay, Balai Pengujian Kesehatan Ikan dan Lingkungan (BPKIL) Serang, Desa Umbul Tanjung, Kecamatan Cinangka, Kabupa-ten Serang, Provinsi Banten.

3.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini disajikan pada Tabel 1 sebagai berikut:

Tabel 1. Alat-alat penelitian yang digunakan

No.	Nama Alat	Fungsi / Kegunaan
1.	Bak fiber kapasitas 3 ton	Sebagai wadah untuk ikan uji.
2.	Ember	Wadah penampung sementara bagi ikan uji.
3.	Serokan	Menggambil ikan uji.
4.	Waring	Melindungi bak fiber dari predator.
5.	Plastik <i>zeeplock</i>	Sebagai wadah sampel.
6.	Baki	Mengawetkan sampel yang telah diambil.
7.	<i>Freezer</i>	Wadah sampel.
8.	Alat tulis	Menamai sampel.
9.	<i>Blender</i>	Untuk menghaluskan sampel.
10.	Spatula	Mengambil bahan padat maupun serbuk.
11.	Pisau bedah	Mengiris jaringan atau organ target.
12.	Pinset anatomis	Membantu pengambilan organ target.

Tabel 1. Alat-alat penelitian yang digunakan (lanjutan)

No.	Nama Alat	Fungsi / Kegunaan
13.	<i>Microtube</i>	Sebagai wadah plasma.
14.	Tabung <i>centrifuge</i> 15 mL	Sebagai wadah sampel organ target.
15.	Tabung <i>centrifuge</i> 50 mL	Sebagai wadah sampel otot.
16.	<i>Micropipet</i>	Memindahkan larutan atau cairan.
17.	<i>Centrifuge</i>	Sebagai alat pemisah molekul suatu larutan antara yang terlarut dengan organel yang mengendap.
18.	Timbangan analitik	Untuk mengukur massa akurat dalam kisaran submiligram.
19.	Kamera	Mendokumentasikan kegiatan.
20.	Rak <i>tube</i>	Tempat untuk meletakkan rak <i>tube</i> .
21.	Botol vial 2mL	Sebagai tempat sampel yang akan diuji.
22.	Unit <i>filter syringe</i>	Menyaring sampel dari tabung suntik.
23.	Mini <i>vortex mixer</i>	Mencampur larutan yang ada di dalam tabung <i>centrifuge</i> atau <i>tube</i> .
24.	<i>Sonicator bath</i>	Untuk melarutkan larutan.
25.	Lemari asam	Mengurangi paparan gas berbahaya.
26.	Alat HPLC	Pengujian sampel.
27.	<i>Syringe</i> 10 mL	Untuk menarik darah ikan uji.
28.	Sodium heparin <i>tube</i>	Sebagai antikoagulans.
29.	<i>Aerator</i>	Membantu melarutkan oksigen yang ada di udara ke dalam air kolam.
30.	pH meter	Mengukur kadar pH di dalam air.
31.	DO meter	Untuk mengukur kandungan oksigen terlarut di dalam air.
31.	Sarung tangan	Melindungi tangan agar tidak kontak langsung dengan bahan berbahaya.
32.	Masker	Melindungi hidung dan mulut yang bisa menjadi jalan masuknya gas kimia berbahaya atau bahan-bahan berbahaya.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini disajikan pada Tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 2. Bahan-bahan penelitian yang digunakan

No.	Nama Bahan	Fngsi / Kegunaan
1.	Ikan lele dumbo ukuran panjang 13-17 cm	Sebagai ikan uji.
2.	Parafilm	Sebagai penutup mulut <i>tube</i> agar cairan yang ada didalam tabung tidak tumpah.
3.	Tisu	Kertas pembersih.
4.	Kertas label	Untuk memberi nama sampel.
5.	Selotip	Sebagai pelekat kertas label.
6.	Akuades	Untuk membilas, mencampurkan, dan melarutkan bahan.
7.	Alkohol 70%	Untuk mensterilkan permukaan.
8.	Air	Sebagai media pemeliharaan ikan.
9.	Label	Untuk memberi tanda pada sampel.
10.	MeOH	Digunakan untuk fase gerak.
11.	Obat antibiotik	Sebagai bahan uji.
12.	Pakan	Untuk perlakuan obat secara oral dan pemeliharaan.
13.	Perekat / <i>binder</i>	Untuk merekatkan obat pada pakan.
14.	Sabun	Untuk membersihkan wadah atau alat.
15.	Media MHB	Sebagai media isolasi universal.
16.	CAN	Sebagai fase gerak.
17.	Asam format 1%	Digunakan untuk fase gerak.
18.	Metanol 70%	Sebagai pelarut standar.
19.	Akuabides saring	Untuk melarutkan formic acid.

3.3 Rancangan Penelitian

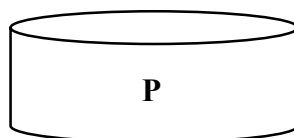
Penelitian ini dilakukan menggunakan metode eksploratif, yaitu metode penelitian yang menggali secara luas mengenai sebab-sebab yang memengaruhi terjadinya

sesuatu (Janah *et al.*, 2018). Metode eksploratif bertujuan untuk menyelidiki suatu masalah atau situasi untuk mendapatkan pengetahuan dan pemahaman yang baik. Dengan menggunakan metode penelitian eksploratif, pengambilan data dilakukan dengan pengamatan, pengujian, observasi, dan dokumentasi.

3.4 Persiapan Penelitian

3.4.1 Persiapan Wadah

Wadah pemeliharaan lele dumbo menggunakan bak fiber berkapasitas 2 ton dengan diameter 2 m dan tinggi 100 cm. Bak fiber disiram menggunakan kaporit yang sudah dilarutkan dengan air dan didiamkan selama 24 jam, untuk membunuh bakteri patogen sisa pemeliharaan sebelumnya. Kemudian dibersihkan dan dideklorinasi, lalu diisi air setinggi 30 cm, diaerasi dan diendapkan selama 2 hari. Bak fiber yang digunakan untuk penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 5 berikut:



Gambar 4. Desain penetapan bak fiber

3.4.2 Persiapan Ikan

Lele yang digunakan sebagai hewan uji berukuran panjang 13-17 cm dengan bobot rata-rata 50 g/ekor sebanyak 100 ekor ikan diperoleh dari pembenih ikan di Cilegon Banten.

3.4.3 Persiapan Pakan Terapi

Persiapan pakan terapi dilakukan menggunakan metode *coating*. Pakan komersil dengan kandungan protein 33% ditimbang sebanyak 150 g. Pemberian dosis enrofloksasin pada ikan sebesar 10 mg/kg biomassa, dan binder sebanyak 0,5%. Enrofloksasin dan binder dilarutkan menggunakan akuades sebanyak 15 mL hingga homogen. Hasil larutan enrofloksasin dimasukkan ke dalam baskom yang berisi pakan sedikit demi sedikit dan aduk hingga homogen. Hasil *coating* pakan dideklorinasi, kemudian dimasukkan ke dalam plastik *zeeplock* untuk mempermudah pemberian pakan.

3.5 Pelaksanaan Penelitian

3.5.1 Aklimatisasi

Aklimatisasi ikan bertujuan untuk memberikan kesempatan pada ikan uji untuk menyesuaikan dengan kondisi penelitian. Ikan diaklimatisasi selama 12 hari hingga kondisinya stabil dengan nafsu makan yang tinggi dan tidak terjadi kematian. Ikan diberi pakan dengan kandungan protein 33% pada pagi dan sore hari secara *ad satiation*.

3.5.2 Pemberian Pakan Terapi

Ikan diberi pakan terapi sesuai dengan *feeding rate* 3% dengan cara sedikit demi sedikit hingga pakan habis. Pakan terapi diberikan sekali sebelum pengambilan sampel dengan tujuan agar pakan yang dikonsumsi dapat masuk ke dalam jaringan tubuh ikan.

3.5.3 Pengambilan Sampel

Kegiatan sampling dilakukan untuk melihat pengaruh dari pemberian pakan terapi. Sampling dilakukan sebanyak 7 (tujuh) kali dengan masing-masing pengambilan sampel ikan sebanyak 10 ekor. Sampling dilakukan pada saat 30 menit setelah pemberian pakan terapi. Pada jam ke 0,5 diambil sampel darah ikan minimal 4mL, dimasukkan ke dalam tabung yang mengandung sodium heparin untuk mencegah pembekuan. Kemudian dilakukan nekropsi untuk mengambil organ target lainnya, yaitu otot dan hati untuk selanjutnya dilakukan pengujian farmako-kinetik. Dilakukan hal yang sama pada jam ke 1 ; 2 ; 4 ; 8 ; 12 ; dan 24.

3.6 Pengukuran Kualitas Air

Pengukuran kualitas air bertujuan untuk menjamin kualitas air yang diinginkan sesuai peruntukannya agar tetap dalam kondisi alamiahnya. Pengukuran kualitas air meliputi suhu, pH, oksigen terlarut, dan parameter kimia air yaitu nitrit dan amonia yang dilakukan di pagi hari sebelum sampling dilakukan. Prosedur parameter kualitas air sebagai berikut:

1. Proses pengecekan suhu dan oksigen terlarut air menggunakan DO meter dengan cara dicelupkan bagian sensor DO meter ke dalam bak berisi ikan uji,

setelah beberapa menit diamati kualitas air yang tertera pada alat, kemudian dicatat.

2. Pengukuran pH menggunakan pH meter dilakukan dengan cara dimasukkan bagian sensor pH meter ke dalam air, lalu pH meter dihidupkan, ditunggu beberapa saat sampai angka pada pH meter muncul, lalu dicatat.
3. Parameter nitrat dan amonia dilakukan pengecekan dengan cara mengambil sampel air dari bak pemeliharaan ikan uji, dan dilakukan pengecekan di Laboratorium Kualitas Air, Balai Pengujian Kesehatan Ikan dan Lingkungan Serang.

3.7 Uji *in vitro*

3.7.1 Pembuatan Campuran Bakteri

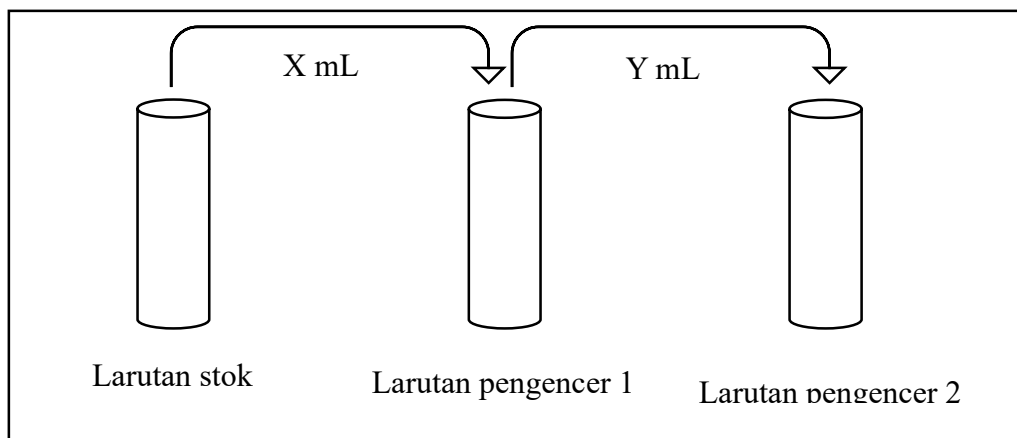
Pembuatan larutan bakteri bertujuan untuk memudahkan dalam proses pengujian MIC (*minimum inhibitory concentration*). Proses pembuatan larutan bakteri dilakukan dengan cara:

1. Larutan fisiologis dimasukkan ke dalam tabung reaksi sebanyak 3 mL, kemudian dilakukan pengecekan menggunakan alat turbidimeter untuk mengetahui kadar/nilai kekeruhan.
2. *Aeromonas hydrophila* yang telah diisolasi dan diinkubasi selama 24 jam diambil menggunakan micropipet, dan dimasukkan ke dalam larutan fisiologis hingga nilainya mencapai 0,55 mcf.
3. *Aeromonas hydrophila* dihomogenkan dengan menggunakan *micropipette* sampai bakteri homogen di dalam larutan fisiologis.
4. Larutan bakteri dilakukan pengenceran sebanyak 2 kali (pengenceran bertingkat) dengan menggunakan media cair MHB, yang bertujuan untuk mengurangi jumlah mikroba yang tersuspensi dalam cairan sehingga mudah ditangani. Proses pengenceran pertama dilakukan dengan cara mengambil larutan bakteri sebanyak 1 mL dan dimasukkan ke dalam 9 mL media cair MHB. Pengenceran kedua dilakukan dengan mengambil 1 mL dari larutan pengencer pertama dan dimasukkan ke dalam 9 mL media cair MHB.

3.7.2 Pembuatan Larutan Antibiotik

Pembuatan larutan obat antibiotik enrofloksasin bertujuan untuk melarutkan obat yang berbentuk serbuk, sehingga memudahkan dalam proses pengujian MIC. Proses pembuatan larutan obat dilakukan dengan cara:

1. Dibuat larutan stok enrofloksasin dan larutan stok standar enrofloksasin dengan pengenceran bertingkat sebanyak 2 kali. Enrofloksasin dosis 10 mg/kg dengan nilai konsentrasi 1000 ppm yang dihitung menggunakan persamaan molaritas untuk membuat larutan stok enrofloksasin.
2. Pengenceran pertama (di hitung menggunakan persamaan pengenceran) diambil dari larutan stok dan dimasukkan ke dalam tabung larutan pengenceran pertama menjadi 100 ppm.
3. Pengenceran kedua di ambil dari pengenceran pertama dan dimasukkan ke dalam tabung larutan pengenceran kedua. Di bawah ini merupakan denah proses pembuatan larutan antibiotik enrofloksasin yang menjelaskan keterangan di atas (Gambar 6).



Gambar 5. Pengenceran larutan antibiotik enrofloksasin

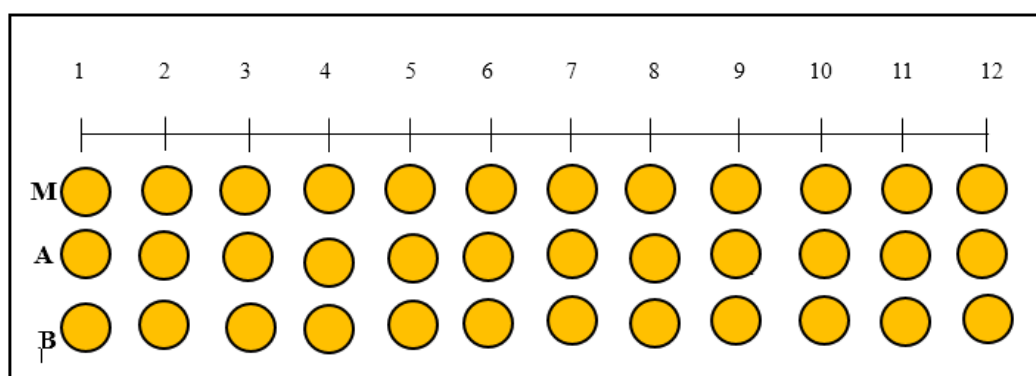
3.7.3 Pengujian Konsentrasi Hambat Minimum (MIC)

Pengujian MIC (*minimum inhibitory concentration*) bertujuan untuk menentukan tingkat kerentanan atau resistensi strain bakteri tertentu terhadap antibiotik yang digunakan secara *in vitro* (Kowalska-Krochmal & Dudek-Wicher, 2021). Prosedur MIC dimulai dengan cara:

1. Media cair MHB dituangkan ke dalam *reservoir disposable* dan diambil

2. menggunakan *multi chanel pipet* sebanyak 50 μL untuk dimasukkan ke dalam sumur 2 hingga sumur 12.
3. Larutan stok antibiotik enrofloksasin kemudian dituang ke dalam *reservoir disposable* dan diambil menggunakan *multi chanel pipet* sebanyak 50 μL untuk dimasukkan ke dalam sumur 1.
4. Dilakukan hal yang sama pada sumur 2, namun pada sumur 2 dilakukan proses homogenisasi dengan cara pengadukan menggunakan *multi chanel pipet* sebanyak 5 hingga 10 kali.
5. Media dan antibiotik enrofloksasin diambil kembali sebanyak 50 μL dari sumur 2 dan dihomogenkan, kemudian ditambahkan ke dalam sumur 3.
6. Diulangi kegiatan pengadukan dan pengambilan campuran media dan antibiotik enrofloksasin dari sumur 3 ke sumur 4 dan dipindahkan ke sumur selanjutnya hingga sumur ke 11 sehingga terjadi pengenceran berseri.
7. Larutan bakteri *Aeromonas hydrophila* dituang ke dalam *reservoir disposable* dan diambil menggunakan *multi chanel pipet* sebanyak 50 μL untuk dimasukkan ke dalam *well plate* (sumur 1-12), yang dimulai dari sumur belakang yaitu sumur 12.
8. Tahap terakhir, *well plate* dilapisi dengan aluminium foil dan diinkubasi pada suhu 28 $^{\circ}\text{C}$ selama 24 jam.

Setelah 24 jam dikeluarkan *well plate* dari inkubator dan dimati pertumbuhan bakteri yang terjadi, sumur pertama yang tidak ditumbuhkan bakteri merupakan dosis minimum obat yang dapat digunakan untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Di bawah ini merupakan denah *well plate* pengujian MIC (Gambar 7).



Gambar 6. Denah *well plate* proses pengujian MIC

Keterangan:

M : Media MHB (muller hinton broth)

A : Antibiotik (enrofloksasin)

B : Bakteri

3.8 Pengujian Farmakokinetik

3.8.1 Preparasi Sampel

1. Sampel diambil sebanyak 10 ekor lele.
2. Darah diambil dan dimasukkan kedalam sodium heparin *tube*, kemudian disentrifus dengan kecepatan 6.000 rpm selama 10 menit untuk pemisahan plasma, plasma yang diperoleh disimpan di dalam *freezer* dengan suhu -25°C sampai siap dilakukan pengujian.
3. Organ target berupa hati dan otot diambil dan dihaluskan menggunakan *blender* hingga homogen.

3.8.2 Penentuan Kadar Enrofloksasin dalam Plasma

Plasma dipipet sebanyak 1 mL, ditambahkan asam format sebanyak 10 μL . Kemudian di *vortex* selama 1 menit dan disentrifus dengan kecepatan 6.000 rpm selama 10 menit. Larutan supernatan diambil dan disaring menggunakan *syringe filter* PTFE 0.2 μm . Larutan siap diinjeksikan ke KCKT

3.8.3 Penentuan Kadar Enrofloksasin dalam Otot dan Hati

1. Sampel otot dan hati ditimbang menggunakan timbangan analitik didalam tabung *centrifuge* (sampel otot 1 g, hati 0,5 g).
2. Pelarut metanol 70 % ditambahkan sebanyak 4 mL untuk sampel otot dan 4,5 mL untuk sampel hati.
3. Di *vortex* selama 10 menit, kemudian disentrifus dengan kecepatan 6.000 rpm selama 10 menit.
4. Diambil larutan supernatan sebanyak 2 mL, ke tabung *centrifuge* 15 mL.
5. Ditambahkan 1 mL hexane, lalu di *vortex* selama 1 menit. Biarkan memisah menjadi 2 fase, fase bawah diambil dan saring menggunakan *syringe filter* PTFE 0,2 μm . Larutan siap diinjeksikan ke KCKT.

3.8.4 Pembuatan Larutan Standar

Pembuatan larutan standar dan deret standar bertujuan untuk mengevaluasi kinerja prosedur analit saat menguji sampel.

1. Pembuatan standar baku 1.000 $\mu\text{g/mL}$: Ditimbang standar enrofloksasin 10 mg dan dilarutkan dalam 10 mL metanol 70 %
2. Pembuatan standar kerja 10 $\mu\text{g/mL}$: Diambil larutan standar baku menggunakan mikropipet 1.000 $\mu\text{g/mL}$ sebanyak 0,1 mL, kemudian diencerkan dengan 10 ml metanol 70 %.
3. Pembuatan standar kerja 1.000 ng/mL: Diambil larutan standar kerja 10 $\mu\text{g/mL}$ sebanyak 1 mL, kemudian diencerkan dengan 10 ml metanol 70 %.

Berikut deret standar plasma, otot, dan hati disajikan dalam Tabel 3, 4, dan 5.

Tabel 3. Deret standar sampel plasma lele (*Clarias gariepinus*)

Blanko (ng/mL)	Plasma (μL)	Penambahan Standar 10 $\mu\text{g/mL}$ (μL)
50	995	5
100	990	10
500	950	50
1.000	900	100

Larutan deret standar otot dan hati dengan konsentrasi 50, 100, 500, 1.000 ng/mL kemudian dilarutkan dalam metanol 70% dengan volume yang telah dihitung pada masing-masing konsentrasi standar. Pada konsentrasi 50 ng/mL dibutuhkan larutan induk sebanyak 25 μL , kemudian untuk konsentrasi 100 ng/mL dibutuhkan larutan induk sebanyak 50 μL , konsentrasi 500 ng/mL dibutuhkan 250 μL , dan untuk konsentrasi 1.000 ng/mL dibutuhkan 500 μL larutan induk. Kemudian masing-masing larutan tersebut dilarutkan dalam methanol 70% dengan konsentrasi yang tertera pada Tabel 4 dan Tabel 5.

Tabel 4. Deret standar sampel otot lele dumbo (*Clarias gariepinus*)

Blanko (ng/mL)	Otot (g)	Metanol 70% (mL)	Penambahan standar 10 $\mu\text{g/mL}$ (μL)
50	1	3,375	25
100	1	3,950	50
500	1	3,750	250

Tabel 4. Deret standar sampel otot lele dumbo (*Clarias gariepinus*) (lanjutan)

1.000	1	3,500	500
Blanko	1	4	-

Berikut merupakan Tabel 5 deret standar sampel hati.

Tabel 5. Deret standar sampel hati lele dumbo (*Clarias gariepinus*)

Blanko (ng/mL)	Hati (g)	Metanol 70% (mL)	Penambahan standar 10 µg/mL (µL)
50	0,5	4,475	25
100	0,5	4,450	50
500	0,5	4,250	250
1.000	0,5	4	500
Blanko	0,5	4,5	-

3.8.5 Kondisi pengukuran dengan KCKT

Analit dalam plasma, otot dan hati dikuantifikasi dengan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Pemisahan kromatografi dilakukan menggunakan kolom Zorbax clipse C18 15 x 4,6 mm, 5 µm. Dipertahankan pada suhu kolom 30°C. Fase gerak adalah campuran asam format 1% : acetonitril : metanol = 85 : 10 : 5. Panjang gelombang emisi dan eksitasi masing-masing adalah 280 dan 450 nm.

3.9 Parameter Uji

3.9.1 Volume Distribusi (Vd)

Volume distribusi (Vd) merupakan parameter yang menghubungkan jumlah total obat dalam tubuh dengan konsentrasi plasma obat pada waktu tertentu. Nilai volume distribusi dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$Vd = \frac{dosis}{C_0}$$

Keterangan :

Vd = Volume distribusi (L)

Dosis = Jumlah obat dalam tubuh (mg)

C₀ = Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)

3.9.2 Konstanta Laju Eliminasi (Kel)

Konstanta laju eliminasi (Kel) merupakan fraksi obat yang dieliminasi per satuan waktu. Konstanta laju eliminasi dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$Kel = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Keterangan:

Kel = Konstanta laju eliminasi

T_{1/2} = waktu paruh eliminasi

3.9.3 Kadar Maksimum (C_{maks})

Kadar maksimum (C_{maks}) adalah kadar tertinggi yang terukur dalam darah atau plasma yang terjadi ketika waktu sama dengan t_{maks}. Kadar maksimum dirumuskan sebagai berikut:

$$C_{maks} = \frac{Ka \cdot F \cdot X_0}{V (Ka - k)} (e^{-k \cdot t_{maks}} - e^{-ka \cdot t_{maks}})$$

Keterangan:

C_{maks} = kadar puncak (mg/L)

Ka = Konstanta laju absorpsi

F = Fraksi atau persentase dari dosis yang diberikan yang tersedia untuk mencapai sirkulasi umum (%)

X₀ = dosis obat yang diberikan (mg)

K = Konstanta laju eliminasi

T_{maks} = Waktu puncak (jam)

3.9.4 Waktu Puncak (t_{maks})

Waktu puncak (t_{maks}) merupakan waktu dimana tubuh menunjukkan konsentrasi plasma maksimum (C_p) maks, t_{maks} terjadi ketika laju absorpsi (Ka) sama dengan laju eliminasi (K). Nilai T_{maks} dapat dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$t_{maks} = \frac{\ln\left(\frac{Ka}{k}\right)}{Ka - K}$$

Keterangan

t_{maks} = Waktu mencapai kadar maksimum (jam)

Ka = Konstanta laju absorpsi (jam^{-1})

K = Konstanta laju eliminasi (jam^{-1})

3.9.5 Waktu Paruh ($t_{1/2}$)

Waktu paruh ($t_{1/2}$) adalah waktu yang dibutuhkan untuk konsentrasi obat dalam plasma berkurang 50%. Waktu paruh bergantung pada konstanta laju yang berkaitan dengan volume distribusi dan klirens. Nilai $t_{1/2}$ dihitung dari nilai k menggunakan persamaan berikut:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$$

Nilai $t_{1/2}$ juga dapat ditentukan melalui Vd dan CL

$$t_{1/2} = 0,693 \times \frac{Vd}{CL}$$

Keterangan:

$t_{1/2}$ = waktu paruh (menit atau jam)

k = konstanta laju

Vd = volume distribusi (mL atau L)

CL = Klirens

3.9.6 Area Under Curve (AUC)

Area under curve (AUC) adalah permukaan di bawah kurva yang menggambarkan naik turunnya kadar plasma sebagai fungsi waktu. Nilai AUC dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$AUC = \frac{(C_1 + C_2) \times (t_1 - t_2)}{2}$$

Keterangan:

AUC = *Area under curve*

C = Kadar puncak

t = waktu puncak

3.10 Analisis Data

Data yang diperoleh selama penelitian ditabulasi menggunakan Microsoft Excel dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik, kemudian dijelaskan secara deskriptif.

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Pemberian enrofloksasin secara oral dengan dosis tunggal 10 mg/kg berat badan pada lele dumbo mencapai konsentrasi plasma serta memiliki efek terapeutik positif pada infeksi *A. hydrophila*. Nilai AUC₂₄/MIC pada otot dan hati menunjukkan nilai yang baik karena ≥ 125 .

5.2 Saran

Agar dilakukan pengujian profil farmakokinetik untuk ciprofloxacin yang merupakan metabolit dari enrofloksasin, serta pembuktian berapa lama kandungan enrofloksasin dan metabolitnya masih bertahan dalam tubuh ikan.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Augusta, T.S. 2016. Dinamika perubahan kualitas air terhadap pertumbuhan ikan lele dumbo (*Clarias gariepinus*) yang dipelihara di kolam tanah. *Jurnal Ilmu hewani Tropika*. 5(1): 41 - 44.
- Ayuniar, L. N., & Hidayat, J. W. 2018. Analisis kualitas fisika dan kimia air di kawasan budidaya perikanan Kabupaten Majalengka. *Jurnal EnviScience*. 2(2): 68 – 74.
- Badan Standarisasi Nasional. 2006. *Pakan Buatan untuk Ikan Lele Dumbo (Clarias gariepinus) pada Budidaya Intensif*. SNI 01-4087-2006. Jakarta.
- Badan Standarisasi Nasional. 2014. *Ikan Lele Dumbo (Clarias sp)*. SNI 6484.3.2014. Jakarta.
- Balai Besar Pengembangan Budidaya Air Tawar (BBPBAT). 2005. *Petunjuk Pembenihan Ikan Lele Sangkuriang Clarias sp*. Sukabumi. 52 hlm.
- Chowdhury, S., Rheman, S., Debnath, N., Delamare-Deboutteville, J., Akhtar, Z., Ghosh, S., Parveen, S., Islam, K., Islam, M. A., Rashid, M. M., Khan, Z. H., Rahman, M., Chadag, V. M., & Chowdhury, F. 2022. Antibiotics usage practices in aquaculture in Bangladesh and their associated factors. *One Health*. 15: 1 – 8.
- Dewanggani, A. P., Sari, L. A., Sari, P. D. W., Nindarwi, D. D., & Arsad, S. 2021. The effect of feed management technology (life and pellet feed) on the maintenance of mutiara catfish (*Clarias sp.*) in freshwater cultivation. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 718(1): 1 – 9.
- Dhiba, A. A. F., Syam, H., Ernawati. 2019. Analisis kualitas air pada kolam pen-dederan ikan lele dumbo (*Clarias gariepinus*) dengan penambahan tepung daun singkong (*Manihot utilisima*) sebagai pakan buatan. *Jurnal Pendidikan Teknologi Pertanian*. 5: 131 – 144.
- Froese, R., & Pauly, D. Editors. 2024. Fishbase. World Wide Web electronic publication. www.fishbase.org, version (02/2024).

- Grabowski, L., Gaffke, L., Pierzynowska, K., Cyske, Z., Choszcz, M., Węgrzyn, G., & Węgrzyn, A. 2022. Enrofloksasin the ruthless killer of eukaryotic cells or the last hope in the fight against bacterial infections? *International Journal of Molecular Sciences*. 23(7): 1 – 22.
- Irianto, A. 2003. *Probiotik Akuakultur*. Cetakan I. Penerbit Gadjah Mada University Press. Bulaksumur. Yogyakarta. 125 hal.
- Janah, A. F., Wiyanto, W., & Hartono, H. 2018. Penerapan peta konsep ipa terpadu untuk mengukur minds-on and hands-on activity siswa sekolah menengah pertama. *UPEJ Unnes Physics Education Journal*. 7(2): 9 – 21.
- Kementerian Kelautan dan Perikanan. (2014). *Laporan Tahunan Direktorat Produksi Tahun 2013*. Direktorat Jenderal Perikanan Budidaya. Jakarta. 11 hlm.
- Kesuma, B. W., Budiyanto, Brata, B., 2019. Efektifitas pemberian probiotik dalam pakan terhadap kualitas air dan laju pertumbuhan pada pemeliharaan lele sangkuriang (*Clarias gariepinus*) sistem terpal. *Jurnal Penelitian Pengelolaan Sumberdaya Alam dan Lingkungan*. 8(2): 21 – 27.
- Kowalska-Krochmal, B., & Dudek-Wicher, R. 2021. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: Methods, interpretation, clinical relevance. *Pathogens*. 10(2): 1 - 21.
- Lalu, S., Al-Muhatir, R., Diniarti, N., & Mukhlis, A. 2023. Pertumbuhan ikan lele sangkuriang (*Clarias gariepinus*) pada sistem resirkulasi. *Jurnal Media Akuakultur Indonesia*. 3(2): 67 – 79.
- Liu, X., Yang, Q., Fan, Y., Du, Y., Lei, L., Wang, D., & Liu, Y. 2021. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enrofloksasin treatment of *Escherichia coli* in a murine thigh infection modeling. *BMC Veterinary Research*. 17(1): 2 – 13.
- Lusiastuti, A. M. 2021. Penggunaan antibiotika di akuakultur dengan bijak untuk pengendalian resistansi anti mikroba. *Warta Iktiologi*. 5(3): 57 - 62.
- Mahary, A. 2017. Pemanfaatan tepung cangkang kerang darah (*Anadara granosa*) sebagai sumber kalsium pada pakan ikan lele (*Clarias batrachus Sp.*). *Acta Aquatica*. 2(2): 63-67.
- Maniani, A. A., Tuhumury, R. A. N., & Sari, A. 2016. Pengaruh perbedaan filterisasi berbahan alami dan buatan (sintetis) pada kualitas air budidaya lele sangkuriang (*Clarias sp.*) dengan sistem resirkulasi tertutup. *The Journal of Fisheries Development*, 2(2): 17 – 34.
- Manik, R. R. D. S., Handoco, E., Tambunan, L. O., Tambunan, J., & Sitompul, S. 2022. Socialization of catfish (*Clarias sp.*) using semi-artificial spawning in

- Aras Village, Batu Bara Regency. *Mattawang: Jurnal Pengabdian Masyarakat*. 3(1): 47 – 51.
- Ma, R., Zhao, J., Ma, Yin., Zhao, Q., Jin, S., Miao, L., Zhou, S., Wang, G., Xie, J., Qunjun, Z. 2022. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in healthy and *Vibrio alginolyticus*-infected large yellow croaker (*Pseudosciaena crocea*). *Aquaculture Research*. 53: 13 – 21.
- Nielsen, E. I., Cars, O., & Friberg, L. E. 2011. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: A step toward model-based dose optimization. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(10), 4619–4630.
- Nejad, A. J., Peyghan, R., Varzi, H. N., Shahriyari, A. 2017. Florfenicol pharmacokinetics following intravenous and oral administrations and its elimination after oral and bath administrations in common carp (*Cyprinus carpio*). *Veterinary Research Forum*. 8(4): 327 – 331.
- Patel, K., & Kirkpatrick, C.M. 2018. Basic pharmacokinetic principles. Antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics considerations in the critically ill. *Principle Singapore*. 6(8): 1 – 16.
- Pratiwi, R., Hidayat, K. W., & Sumirto, S. 2020. Production performance of catfish (*Clarias gariepinus* Burchell, 1822) cultured with added probiotic *Bacillus sp.* on biofloc technology. *Journal of Aquaculture and Fish Health*. 9(3): 274 – 285.
- Prayogi, Y. T., & Kusdarwati, R. 2016. Isolasi, identifikasi dan presentasi ikan lele dumbo (*Clarias gariepinus*) yang terinfeksi bakteri aeromonas hydrophila yang dipelihara di keramba jaring apung di Bozem Moro Krembangan, Surabaya. *Journal of Aquaculture and Fish Health*, 5(2), 22-27.
- Rigos, G., Alexis, M. N., Andriopoulou, A., & Nengas, I., 2002. Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in sea bass, *Dicentrarchus labrax*, at two water temperatures. *Aquaculture*. 210: 59 – 67.
- Rihi A., P. 2019. Pengaruh pemberian pakan alami dan buatan terhadap pertumbuhan dan kelangsungan hidup benih ikan lele dumbo (*Clarias gariepinus* Burchell.) di Balai Benih Sentral Noekele Kabupaten Kupang. *BIOEDU*. 4(2): 56 - 62.
- Rosmawati & Muarif. 2014. Kelangsungan hidup dan pertumbuhan benih ikan lele dumbo (*Clarias Sp.*) pada sistem resirkulasi dengan kepadatan berbeda. *Sains Akuatik*. 2(1): 1 - 8.

- Saleem, K., Ali, I., Kulsum, U., & Aboul-Enein, H. Y. 2013. Recent developments in HPLC analysis of β -blockers in biological samples. *Journal of Chromatographic Science*. 51(8): 807–818.
- Samsundari, S. & Wirawan, G. A. 2013. Analisis penerapan biofilter dalam sistem resirkulasi terhadap mutu kualitas air budi daya ikan sidat (*Anguilla bio-color*). *Jurnal Gamma*. 8(2): 1 – 8.
- Schar, D., Klein, E. Y., Laxminarayan, R., Gilbert, M., & Van Boeckel, T. P. 2020. Global trends in antimicrobial use in aquaculture. *Scientific Reports*, 10(1): 1 – 9.
- Setiawan, E., Royland Marpaung, F., Sukandar, E., Lily Lukas, D., Wijono, H., Warindra, T., Kurniawan, R., Wibowo, T., Hendradi, W., Osbert Costa, M., Abdulaziz, M.-H., & Roberts, J. 2019. Kajian *narrative* terhadap profil farmakokinetik antibiotik pada pasien kritis: implikasi terhadap ketercapaian target farmakokinetik-farmakodinamik. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 6(1): 1 – 12.
- Setijaningsih, L., & Suryaningrum, L. H. 2015. Pemanfaatan limbah bididaya ikan lele (*Clarias batrachus*) untuk ikan nila (*Oreochromis niloticus*) dengan sistem resirkulasi. *Berita Biologi*. 14(3): 287 – 293.
- Shan, Q., Fan, J., Wang, J., Zhu, X., Yin, Y., & Zheng, G. 2018. Pharmacokinetics of enrofloxacin after oral, intramuscular and bath administration in crucian carp (*Carassius auratus gibelio*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 41(1): 159–162.
- Teguh Prayogi, Y., Kusdarwati, R., & Kismiyati, D. 2016. Isolasi, identifikasi dan persentasi ikan lele dumbo (*Clarias gariiepinus*) yang terinfeksi bakteri *aeromonas hydrophila* yang dipelihara di keramba jaring apung di Bozem Moro Krembangan, Surabaya. *Journal of Aquaculture and Fish Health*. 5(2): 22 – 27.
- Tokah, C., Undap, S. L., & Longdong, S. N. J. 2017. Kajian kualitas air pada area budidaya kurungan jaring tancap (KJT) di Danau Tutud Desa Tombatu Tiga Kecamatan Tombatu Kabupaten Minahasa Tenggara. *Budidaya Perairan*. 5(1): 1 - 11.
- Undomkusonsri, P., Arthivong, S., Klangkaew, N., Kusucharit, N., 2007. Pharmacokinetics of enrofloxacin in koi carp (*Cyprinus carpio*) after various routes of administration. *Kasetsart J*. 41: 62 – 68.
- Uney, K., Terzi, E., Corum, D. D., Ozdemir, R. C., Bilen, S., & Corum, O. 2021. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic integration of

- enrofloksasin following single oral administration of different doses in brown trout (*Salmo trutta*). *Animals*. 11(11): 1 – 11.
- Utami, D. A. S., Ramlanis, A. A., Faruq, W. E. M., Saputra, F. 2022. Padat tebar optimum untuk mendukung optimasi kualitas air dan produksi tambak intensif udang vaname (*litopenaeus vannamei*). *Jurnal Akuakultura*. 6(1): 54 – 60.
- Viel, A., Rostang, A., Morvan, M.-L., Fournel, C., Daniel, P., Thorin, C., Baron, S., Sanders, P., & Calvez, S. 2021. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modelling of enrofloxacin for the three major trout pathogens *Aeromonas salmonicida*, *Flavobacterium psychrophilum* and *Yersinia ruckeri*. *Aquaculture*. 514: 1 – 43.
- Warseno, Y. 2018. Budidaya lele super intensif di lahan sempit. *Jurnal Riset Daerah*. 17(2): 1–10.
- Widiyanti, P. M., Sudarwanto, M. B., Sudarnika, E., & Widiastuti, R. 2019. The use of enrofloksasin antibiotic as a veterinary drug and its residual hazards on public health. *WARTAZOA. Indonesian Bulletin of Animal and Veterinary Sciences*, 29(2): 75 – 84.
- Yang, F., Zhang, C.-S., Duan, M.-H., Wang, H., Song, Z.-W., Shao, H.-T., Ma, K.-L., & Yang, F. 2022. Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloksasin following single oral administration in yellow river carp (*Cyprinus carpio haematoperus*). *Frontiers in Veterinary Science*. 9: 1 – 9.
- Yuwono, M., & Indrayanto, G. 2005. Validation of chromatographic methods of analysis. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. 32: 241–260.
- Zhang, W., Wang, J., Zheng, G., Yin, Y., Zhu, X., Shan, Q., Yang, Y., Ma, L., Li, L., & Liu, S. 2021. Pharmacokinetics, tissue distribution, and depletion of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in the northern snakehead (*Channa argus*) following multiple oral administration. *Aquaculture*. 533: 1 – 6.