

B/FKH
2001
0074

**PENGARUH PEMBERIAN ANTIBIOTIKA DOKSISIKLIN,
ENROFLOKSASIN, TILMIKOSIN, TILOSIN SECARA ORAL
TERHADAP KAPASITAS FAGOSITOSIS SEL FAGOSIT
PERITONEUM PADA AYAM BROILER**



Oleh :

**MUHAMMAD MUHARRAM HIDAYAT
B01497067**



**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
2001**

RINGKASAN

Muhammad Muharram Hidayat. 2001. Pengaruh Pemberian Antibiotika Doksisisiklin, Enrofloksasin, Tilmikosin, Tilosin Secara Oral Terhadap Kapasitas Fagositosis Sel Fagosit Peritoneum Pada Ayam Broiler. Dibimbing oleh Drh. Bambang P. Priosoeryanto MS, Ph. D dan Drh. Ekowati Handharyani, MSi., Ph. D.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dari pemberian beberapa antibiotika pada kapasitas fagositosis sel fagosit peritoneum menggunakan hewan coba ayam broiler (strain Hybro). Empat puluh ekor ayam broiler berumur tiga minggu yang dibagi dalam lima kelompok diberi perlakuan yang berbeda menggunakan empat macam antibiotika (tilosin, tilmikosin, enrofloksasin dan doksisisiklin) dan satu kontrol (*non medicated control*) selama lima hari berturut-turut. Hewan di ujiantang secara injeksi intraperitoneum menggunakan *Staphylococcus aureus* non protein-A 24 jam setelah perlakuan terakhir. Satu jam setelah ujiantang, dilakukan pemanenan sel fagosit peritoneum dengan cara membuka abdomen dan menyedot cairan peritoneum, difiksasi diatas gelas preparat menggunakan methanol, lalu dilakukan pewarnaan dengan Giemsa untuk melihat sel fagosit dan bakteri menggunakan mikroskop cahaya.

Penghitungan kapasitas fagositosis dilakukan dengan menghitung rata-rata jumlah bakteri yang difagosit oleh minimal 25 sel fagosit. Secara statistik kapasitas dari tiap-tiap perlakuan tidak berbeda nyata ($P>0,05$). Selang waktu antara ujiantang dengan waktu panen tampaknya mempengaruhi kapasitas fagositosis sel fagosit.

ABSTRACT

The aim of this research is to evaluate the peritoneal fagocyte capacity of several antibiotics treatment in broiler chicken. Fourty heads of three weeks old broiler chicken were used in this research. The birds were devided into five groups they were : doxycyclin, enrofloxacin, tilmicosin, tylosin and control group. Antibiotics were administered in daily basis for five consecutive days. Twenty four hours after the last treatment, all birds were challenged by non-protein A Staphylococcus aureus intraperitoneally. Peritoneal fluids were collected one hour after challenge, fixed by methanol, stained by Giemsa and counted the cells using a light microscope.

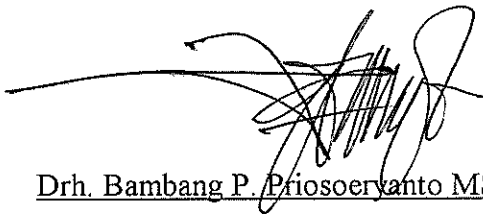
Fagocytic capacity was calculated by counting the number of bacteria in active phagocytes (minimum 25 active phagocytes). Statistically the macrophage capacity of each treatment was not significant ($P>0,05$). Duration of interval between challenge and harvest time seems to be influenced the phagocytosis capacity of macrophage.

Judul : Pengaruh Pemberian Antibiotika Doksisisiklin, Enrofloksasin,
Tilmikosin, Tilosin Secara Oral Terhadap Kapasitas Fagositosis Sel
Fagosit Peritoneum Pada Ayam Broiler
Nama : Muhammad Muharram Hidayat
NRP : B01497067

Telah diperiksa dan disetujui :

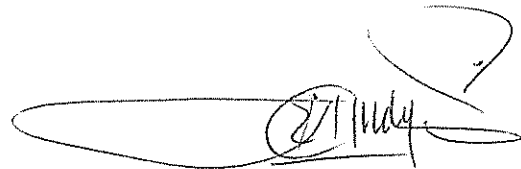
Pembimbing Pertama

Pembimbing Kedua



Drh. Bambang P. Priosoeryanto MS, Ph. D

NIP. 131 578 839



Drh. Ekowati Handharyani, MSi., Ph. D

NIP. 131 578 835

Mengetahui,

Plh. Pembantu Dekan I

Fakultas Kedokteran Hewan IPB



Dr. drh. Srihadi Agungpriyono

NIP. 131 664 403

Tanggal Pengesahan : 10 Agustus 2001

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 11 Desember 1978 di “Kota Beras” Cianjur Jawa Barat sebagai anak bungsu dari empat bersaudara, dari pasangan A. Hidayat dan T. Wartuti. Pendidikan Sekolah Dasar penulis tempuh di SDN Penganjuran II (kelas 1 dan 2), SDN Siti Zaenab II (kelas 3 dan 4), SDN Kotasari Pulomerak (kelas 5 sampai dengan lulus pada tahun 1991), kemudian penulis melanjutkan ke Sekolah Menengah Pertama Negeri I Ciranjang (1991-1994), lalu melanjutkan ke Sekolah Menengah Umum Negeri I Ciranjang (1994-1997).

Pada tahun 1997 Penulis diterima di Institut Pertanian Bogor Fakultas Kedokteran Hewan, melalui jalur Undangan Seleksi Masuk IPB (USMI). Pada tahun 2000 penulis terpilih sebagai Mahasiswa Berprestasi FKH-IPB peringkat empat. Selama masa perkuliahan penulis pernah menjadi asisten praktikum Kesehatan Masyarakat Veteriner II Bagian Kitwan Kesmavet.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT, berkat rahmat dan hidayah-Nya akhirnya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini.

Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk meraih gelar kesarjanaan di Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.

Penelitian dan penulisan ini juga tak lepas dari segenap bantuan dari semua pihak yang sangat membantu dengan senang hati, oleh karena itu penulis pada kesempatan ini hendak mengucapkan banyak terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Drh. Bambang P. Priosoeryanto MS. Ph. D selaku dosen pembimbing skripsi atas segala bimbingan dan nasehat selama penelitian sampai selesainya penulisan ini.
2. Drh. Ekowati Handharyani, MSi. Ph. D selaku dosen pembimbing kedua atas segala bimbingan dan nasehat hingga penulisan ini selesai.
3. Bapak Tony Unandar dari Elanco Animal Health Indonesia atas segala atas segala saran, bantuan dan bimbingannya hingga penulis selesai menyelesaikan penulisan ini.
4. Seluruh Staf dan Pegawai Bagian Parasitologi dan Patologi khususnya Laboratorium Patologi Veteriner atas segala bantuan yang telah diberikan hingga penelitian ini selesai.

5. Orang tua tercinta Bapak dan mamah “Hidayat”, Tete dan Mas Apid, Mbak Nina dan Mas Didit, Mas Asep, Dea, Dina dan Farah atas segala do’a, bimbingan perhatian dan semangat serta kasih sayang yang diberikan selama ini.
6. Rekan senasib sepenanggungan (*in alphabetical order*) Anita, Eka, Fera, Sahid, Taufik, dan Yunita atas segala bantuan dan dorongannya.
7. Rekan angkatan 34 yang akan menjadikan skripsi ini 100 lembar hanya untuk kata pengantar jika disebutkan satu persatu.
8. Semua pihak yang telah membantu selama penelitian hingga penulisan ini selesai yang juga tidak dapat disebutkan satu persatu.
9. Dan *last but not at least* kepada Kampus Taman Kencana atas pengalaman, kenangan dan segala yang telah diberikan kepada penulis selama ini, kampus baru telah menunggu namun berat hati untuk meninggalkanmu hanya satu do’a tertinggal semoga tetap menjadi tempat yang asri dan tak terhapus oleh waktu.

Penulis yakin bahwa dalam tulisan ini masih terdapat banyak sekali kekurangan di sana-sini, oleh karena itu saran-saran dari semua pihak yang bersifat membangun akan penulis terima dengan senang hati demi kesempurnaan penulisan ini. Bila dua orang yang masing-masing memiliki satu apel dan mereka saling bertukar, maka mereka hanya akan mendapat satu apel. Namun dua orang yang masing-masing memiliki satu pemikiran dan mereka saling bertukar maka masing-masing akan mendapat dua pemikiran.

Semoga tulisan ini dapat berguna bagi pembaca dan juga bagi ilmu pengetahuan.

Bogor, Juni 2001

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan	4
1.3 Hipotesa	4
1.4 Waktu dan Tempat	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Hewan Percobaan	6
2.2 Sistem imun	6
2.3 Antibiotika	13
2.3.1 Antibiotika golongan Makrolida	15
2.3.2 Antibiotika golongan Fluorokuinolon	17
2.3.3 Antibiotika golongan Tetrasiklin	20
2.4 <i>Staphylococcus aureus</i>	21
III. BAHAN, ALAT DAN METODA KERJA	23
3.1 Materi	23
3.1.1 Hewan Percobaan	23
3.1.2 Preparat Antibiotika dan bahan aktif yang digunakan	23
3.1.3 Bahan dan Alat	24
3.2 Metoda Penelitian	24
3.2.1 Persiapan Kandang	24
3.2.2 Pra Perlakuan	24
3.2.3 Pemberian Kode dan Preparat Antibiotika	24

3.2.4	Preparasi Bakteri.....	26
3.2.5	Uji Tantang dan Panen Sel Fagosit Peritoneum.....	27
3.2.6	Perhitungan Kapasitas Fagositosis Sel Fagosit Peritoneum.....	27
IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN	28
V.	KESIMPULAN DAN SARAN	32
5.1	Kesimpulan	32
5.2	Saran	32
VI.	DAFTAR PUSTAKA	33
	LAMPIRAN	36

DAFTAR TABEL

1.	Rata-rata Kapasitas Fagositosis Sel Fagosit Peritoneum	28
----	--	----

DAFTAR GAMBAR

1.	Proses Fagositosis.....	9
2.	Bagan Pembentukan dan Peredaran Makrofag	12
3.	Bagan Posisi Pen dalam Kandang Besar	25
4.	Grafik Hubungan Antibiotika dan Kapasitas Fagositosis sel fagosit peritoneum ayam	29
5.	Gambaran sel fagosit peritoneum.....	30

DAFTAR LAMPIRAN

Perhitungan Dosis Antibiotika yang Digunakan	36
Prosedur dan Urutan Waktu Kerja Penelitian.....	38
Data dan Hasil Uji Statistik	39

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penggunaan preparat antibiotika pada hewan ternak di Indonesia telah menjadi hal yang umum. Tujuan penggunaan preparat ini disamping untuk pencegahan dan pengobatan penyakit yang disebabkan oleh bakteri adalah untuk memacu pertumbuhan dan meningkatkan efisiensi pakan. Antibiotika dapat pula digunakan untuk merangsang laju pertumbuhan pada hewan ternak. Dalam pemberiannya antibiotika dicampurkan bersama pakan sebagai imbuhan pakan atau *feed additive* (Lester dan Don, 1994).

Berbagai jenis antibiotika beserta turunannya telah dikembangkan seiring dengan semakin banyaknya bakteri yang kurang peka bahkan tidak peka lagi terhadap kerja suatu antibiotika. Galur tertentu dari *Staphylococcus* yang menghasilkan enzim Beta Laktamase diketahui dapat berubah menjadi resisten terhadap antibiotika Penicillin G. Ketidakpekaan ini merupakan mekanisme alamiah dari bakteri untuk bertahan hidup. Pengembangan antimikroba ini tetap harus memperhatikan toksisitas selektif, artinya antimikroba ini harus toksik untuk bakteri atau kuman tetapi harus aman untuk inangnya.

Berdasarkan mekanisme kerjanya antibiotika dibedakan dalam lima kelompok yakni :

- (1) mengganggu metabolisme sel mikroba,
- (2) menghambat sintesis dinding sel mikroba,
- (3) mengganggu permeabilitas dinding sel mikroba,
- (4) menghambat sintesis protein sel mikroba, dan

(5) menghambat atau merusak sintesis asam nukleat mikroba.

Kepekaan kuman terhadap kerja suatu antibiotika tertentu bagaimanapun juga belum menjamin efektifitas klinis dari suatu antibiotika. Faktor-faktor berikut menjadi penyebab kegagalan suatu terapi antibiotika, yaitu dosis yang kurang, masa terapi yang kurang, adanya faktor mekanis, kesalahan dalam menetapkan etiologi, faktor farmakodinamik, pilihan antimikroba yang kurang tepat, dan faktor tubuh penderita itu sendiri. Faktor yang terakhir merupakan suatu keadaan umum yang buruk dan gangguan mekanisme pertahanan tubuh (selular dan humoral) merupakan faktor penting yang dapat menyebabkan gagalnya terapi antibiotika, sebagai contoh adalah obat sitostatik, immunosupresan, penyakit agamaglobulinemia kongenital, AIDS, dan lain-lain yang menyebabkan gangguan mekanisme pertahanan tubuh.

Antibiotika dapat dikatakan bukan merupakan “obat penyembuh” penyakit infeksi dalam arti kata sebenarnya. Antibiotika hanyalah memperpendek waktu yang diperlukan tubuh hospes untuk sembuh dari suatu penyakit infeksi. Dengan adanya invasi dari mikroba, tubuh hospes akan bereaksi dengan mengaktifkan mekanisme daya tahan tubuhnya. Sebagian besar infeksi yang terjadi pada hospes dapat sembuh dengan sendirinya tanpa memerlukan antimikroba (Setiabudy dan Ganiswara, 1995).

Dewasa ini dikembangkan jenis-jenis antibiotika yang dapat bekerja sama dengan sistem pertahanan fagositik tubuh hospes. Antibiotika ini juga berpengaruh dalam sistem pertahanan tubuh induk semang, khususnya terhadap sel fagositik, baik itu sel itu sel makrofag, mikrofas, maupun limfosit. Antibiotika ini biasanya terakumulasi dalam lisosom, sitosol atau bahkan dalam keduanya (Unandar, 1999).

Dari hal-hal tersebut diatas timbul konsep yang dikenal dengan nama immunomodulator. Immunomodulator terdiri dari kata *imuno* yang berarti kekebalan dan *modulator* yang berarti pembawa. Immunomodulator merupakan agen atau zat yang dapat membawa, merangsang, atau menyiapkan sistem pertahanan tubuh. Dengan adanya konsep ini berusaha ditemukan suatu antimikroba yang mampu memperbaiki fungsi kekebalan yang terganggu atau menekan fungsinya yang berlebihan. Obat yang bersifat immunomodulator ini bekerja secara immunorestorasi, immunostimulasi, dan immunosupresi.

Xu *et al.* (1996) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa antibiotika golongan makrolida kecuali asitromisin secara signifikan menstimulasi pertumbuhan dari sel fagosit. Selanjutnya, pra-perlakuan menggunakan antibiotika makrolida kecuali roksitromisin secara signifikan juga menstimulasi fagositosis sel fagosit terhadap spora, kemotaksis sel fagosit terhadap lipopolisakarida (LPS) dan aktifitas sitosidal sel fagosit terhadap *Candida albicans*, dari hasilnya disimpulkan bahwa makrolida menstimulasi fungsi sel fagosit.

Penelitian lain menyatakan bahwa klaritromisin memiliki efek langsung dan tidak langsung terhadap fungsi dari sel fagosit. Fungsi langsung adalah kemotaksis dan efek kemokinetis dari klaritromisin, serta efek dari klaritromisin pada pertumbuhan sel fagosit. Sedangkan fungsi tidak langsungnya adalah fagositosis terhadap bakteri, aktifitas sitosidal terhadap *Candida albicans*, dan kemotaksis terhadap Lipopolisakarida (Xu, 1995).

Konno *et al.* (1992) dalam penelitiannya pada manusia tentang penghambatan aktivasi limfosit T oleh roksitromisin menyatakan bahwa roksitromisin memiliki

fungsi inhibisi terhadap aktifitas limfosit. Efek imuno supresan ini kemudian dikarakterisasi dengan menggunakan empat macam Roksitromisin yang dimetabolisasi, yaitu RU 28111, RU 39001, RU 44981, dan RU 45179. Didapatkan bahwa inhibitor terhadap transformasi limfosit yang paling poten adalah RU 45179, diikuti oleh RU 44981, RU 39001 dan yang terakhir adalah RU 28111. Berdasarkan penelitian-penelitian di atas dapat diketahui bahwa ternyata berbagai jenis antimikroba memiliki efek imunomodulator terhadap sel pertahanan tubuh.

Dalam penelitian ini dicoba dibandingkan perubahan kapasitas fagositosis pertahanan fagositik tubuh yaitu pertahanan fagositik tubuh ayam akibat efek dari empat macam antimikroba yang berbeda.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh preparat antibiotika Doksisisiklin, Enrofloksasin, Tilmikosin dan Tilosin sebagai imunomodulator dengan mengamati perubahan kapasitas fagositosis sel pertahanan fagositik peritoneum pada ayam broiler.

1.3 Hipotesa

Pemberian antibiotika pada ayam tidak memberikan pengaruh terhadap kapasitas fagositosis dari sel fagosit peritoneum.

1.4 Waktu dan tempat

Penelitian ini dimulai pada bulan September sampai bulan November 2000, bertempat di Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan - Institut Pertanian Bogor.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hewan Percobaan

Ayam (*Gallus domesticus*) adalah hewan yang sangat penting dalam penelitian biomedis karena mudah ditenakkan, silsilah jantan dan betina mudah disusun, dan embrio ayam juga mudah dipelajari atau digunakan dalam penelitian virologis. Alat pencernaan ayam sederhana relatif pendek dan sangat efisien, kebanyakan pencernaan dan penyerapan terjadi di usus halus. Biasanya tidak perlu mengembangbiakkan ayam di laboratorium kecuali ada persyaratan untuk memperoleh misalnya telur fertil hampir SPF (*Specific Patogen Free*) atau SPF (Smith dan Mangkoewdjojo, 1988)

2.1 Sistem Pertahanan Tubuh

Istilah imun atau sistem pertahanan tubuh berasal dari bahasa Latin yakni *imuno* yang berarti bebas dari beban. Hal ini merupakan kemampuan fisiologis manusia dan binatang multiseluler untuk mengenal bahan atau zat kimia yang dianggap “diri sendiri” (*self*) dan membedakannya dari yang “asing” (*non-self*). Kemampuan ini menjadi dasar dari kekebalan, karena tubuh akan berusaha untuk memusnahkan atau mengeluarkan bahan asing yang masuk ke dalam jaringan tubuh. (Sujudi, 1993)

Sebagian besar dari kekebalan disebabkan dari suatu sistem kekebalan khusus yang membentuk antibodi dan limfosit yang diaktifkan, dan akan menyerang atau menghancurkan organisme atau toksin tertentu. Kekebalan seperti ini disebut

kekebalan buatan atau dapatan (*acquired immunity*), kekebalan inilah yang sering dapat memberikan perlindungan hebat terhadap infeksi mikoba. Ada suatu sistem kekebalan tambahan yang disebabkan oleh proses umum dan bukan disebabkan oleh proses melawan organisme penyebab penyakit yang spesifik. Kekebalan semacam ini disebut kekebalan bawaan (*innate immunity*) yang meliputi :

1. Fagositosis yang dilakukan oleh sel darah putih dan sel pada sistem sel fagosit jaringan terhadap bakteri dan bahan penyebab penyakit lainnya.
2. Perusakan oleh asam yang disekresikan asam lambung dan oleh enzim pencernaan terhadap organisme yang tertelan dalam lambung.
3. Daya tahan kulit terhadap invasi organisme
4. Adanya senyawa-senyawa kimia tertentu di dalam darah akan melekat dalam organisme asing atau toksin dan akan menghancurkannya. Senyawa-senyawa tersebut adalah lisozim, polipeptida dasar dan kompleks komplemen yang merupakan suatu sistem yang terdiri dari kurang lebih 20 protein yang diaktifkan dengan bermacam-macam cara untuk merusak bakteri atau toksin.

Pada dasarnya di dalam tubuh dapat dijumpai dua macam kekebalan yang berhubungan erat yaitu antibodi yang bersirkulasi (*circulating antibody*) yang merupakan molekul globulin yang mampu menyerang agen penyakit dan disebut kekebalan humoral. Kedua, didapat melalui pembentukan sel limfosit yang teraktifasi dalam jumlah besar yang secara khusus dirancang untuk menghancurkan benda asing dan disebut kekebalan yang diperantarai sel atau *cell mediated immunity* (Guyton, 1986).

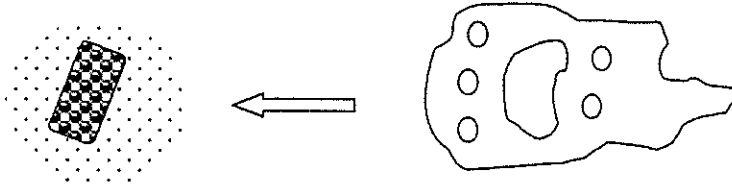
Secara umum sistem kekebalan yang kedua terdiri atas leukosit (juga disebut sel darah putih), sistem sel fagosit, dan jaringan limfoid. Leukosit merupakan unit mobil atau aktif dari sistem pertahanan tubuh, sistem ini sebagian dibentuk dalam sumsum tulang (granulosit, monosit dan sedikit limfosit) dan sebagian lagi dalam jaringan limfe (limfosit dan sel plasma) . Setelah diproduksi dalam sumsum tulang lalu dilepaskan ke dalam pembuluh darah di bawah pengaruh sinyal biokimia yang masih belum jelas (Robinson dan Mangalik, 1975), lalu dengan cepat meninggalkan aliran darah (di mana darah putih menghabiskan kurang dari 2 % masa hidupnya) memasuki jaringan. Setelah mencapai ekstra vaskuler, darah putih dalam posisi siaga terhadap kehadiran molekul abnormal yang dihasilkan selama interaksi bakteri dengan bahan *inert* (contohnya komplemen), dengan jaringan yang rusak, atau oleh kehadiran produk metabolisme bakteri. Darah putih akan menuju molekul abnormal melalui kemotaksis aktif, dan melakukan fagositosis organisme yang menyerang (Stossel, 1975).

Selama kontak fisik dengan mikroorganisme (seperti bakteri), perlekatan antara sel fagosit dan organisme terjadi akibat ikatan nonspesifik atau berperantara-reseptor. Proses perlekatan ini terjadi jika target bakteri terselubungi dengan opsonin, seperti imunoglobulin dan komplemen. Setelah perlekatan, mikroba ditelan oleh sel fagosit melalui invaginasi membran ke dalam vakuol yaitu fagosom. Peristiwa intraseluler setelah penelanan adalah bersatunya lisosom dengan fagosom. Penyatuan ini membuat keluarnya asam hidrolisis lisosomal yang merusak bakteri. Kejadian-kejadian ini telah diteliti menggunakan sitokimia asam fosfatase dan mikroskop elektron voltase tinggi (Qureshi dan Dietert, 1995). Secara umum proses fagositosis

terdiri atas kemotaksis, perlekatan, penelanan dan pencernaan, seperti terlihat pada

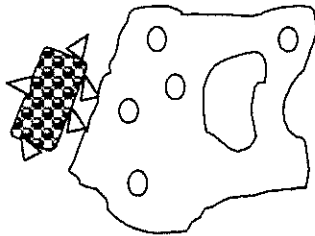
Gambar 1 berikut :

Kemotaksis



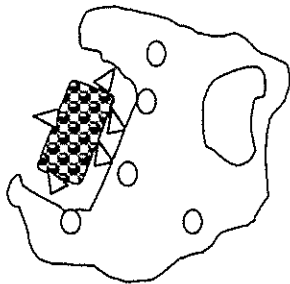
Sel bermigrasi menuju partikel, tertarik oleh faktor kemotaktik

Perlekatan



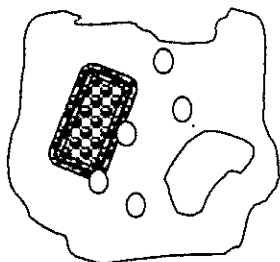
Sel melekat pada partikel yang diopsonisasi

Penelanan



Sel menelan partikel dengan menelannya di dalam sitoplasma

Pencernaan



Partikel dicerna oleh enzim lisosom dalam fagolisosom

Gambar 1. Proses Fagositosis (Tizard, 1982).

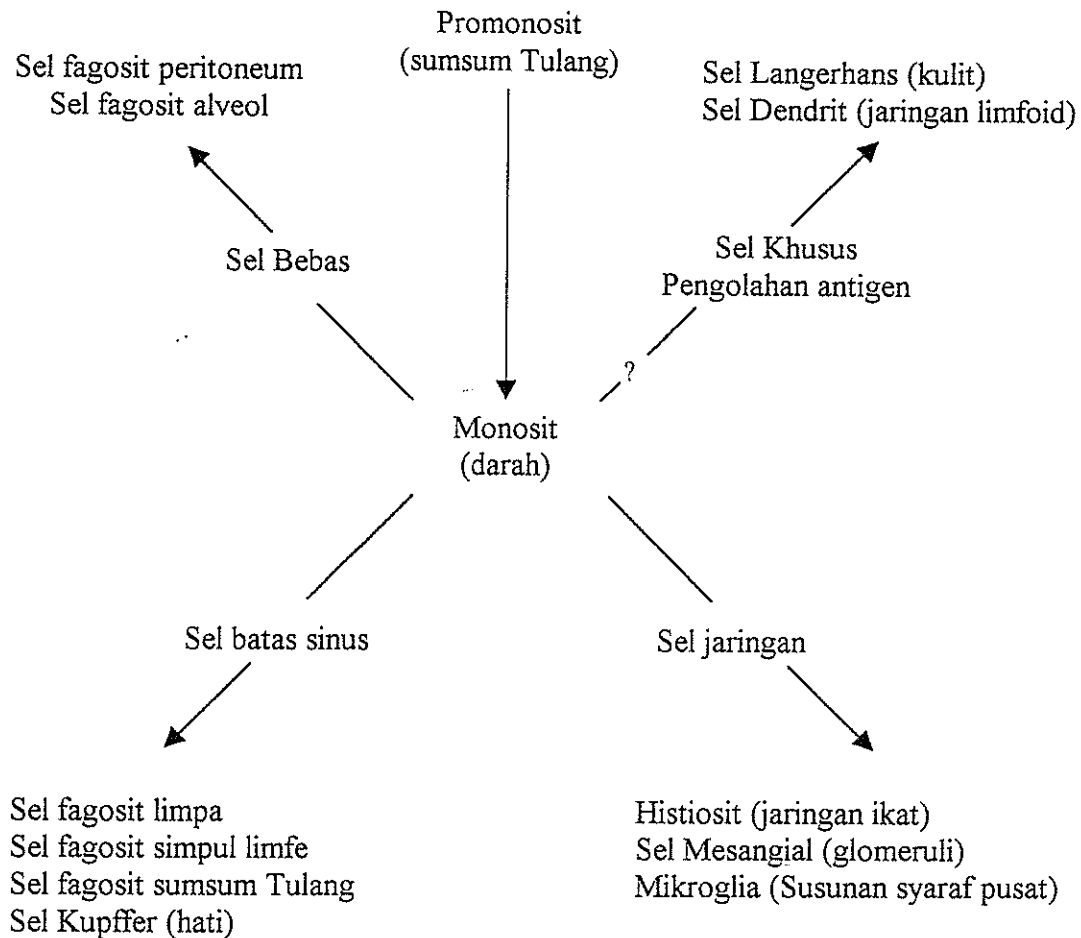
Ternyata sebagian besar neutrofil dan monositlah yang merusak dan menyerang bakteri-bakteri, virus-virus dan agen-agen lain yang merugikan atau berbahaya yang menyerang tubuh kita. Sel-sel neutrofil adalah sel-sel yang telah masak yang dapat menyerang bahkan merusak bakteri-bakteri dan virus-virus yang terdapat dalam sirkulasi darah. Sebaliknya sel monosit merupakan sel yang belum matang yang mempunyai sedikit kemampuan untuk melawan agen-agen yang menyebabkan infeksi. Begitu masuk ke dalam jaringan, ukurannya akan mulai membengkak hingga bisa mencapai lima kali lipat, sekitar 80 mikron, suatu ukuran yang dapat dilihat dengan mata telanjang. Dalam sitoplasmanya akan berkembang begitu banyak lisosom dan mitokondria sehingga tampaknya seperti kantong yang penuh dengan granul-granul, sel inilah yang disebut sebagai makrofag dan sangat mampu menyerang agen-agen penyakit (Guyton, 1986).

Makrofag merupakan sel besar yang mampu memakan dan membunuh patogen dan antigen yang bekerja sama dengan limfosit dalam memproduksi zat kebal spesifik (antibodi). Makrofag dan monosit merupakan kelompok besar dari sel fagosit (Brock *et al.*, 1988). Skamene dan Gros (1983) menyebutkan bahwa monosit-makrofag merupakan garis depan pertahanan imunologis melawan agen infeksi.

Berlawanan dengan neutrofil, makrofag dari sistem fagositik mononuklir mampu memiliki aktifitas fagositosis yang tahan lama, mengolah antigen dalam persiapan untuk tanggap kebal dan memberi kontribusi langsung pada perbaikan jaringan yang rusak. Makrofag mempunyai ukuran yang relatif lebih besar dengan inti yang kompak dan tidak mempunyai granula pada sitoplasmanya. Sel ini mampu melakukan fagositosis yang berulang-ulang dan juga bertanggungjawab pada proses

penyediaan antigen bagi reaksi kekebalan tubuh. Makrofag tersebar luas diseluruh tubuh, makrofag muda terdapat dalam pembuluh darah disebut monosit, dan biasanya berjumlah sekitar 5 % dari seluruh populasi leukosit. Sel fagosit dewasa dapat ditemukan dalam jaringan ikat dan disebut histiosit, atau ditemukan di perbatasan sinusoid hati yang disebut sel Kupffer. Sel fagosit di otak disebut sel mikroglia, dan yang terdapat dalam paru-paru disebut sel fagosit alveol. Populasi makrofag yang besar terdapat di dalam limpa, sumsum tulang dan simpul limfe yang berhubungan erat dengan endotel sinusoid. Terlepas dari nama dan tempatnya, sel-sel tersebut adalah sel fagosit dan semuanya adalah bagian dari sistim fagositik mononuklir (Tizard, 1988; Qureshi dan Dietert, 1995).

Secara skematis peredaran dari sistem fagositik mononuklir ini dapat dilihat pada Gambar 2 di bawah ini :



Gambar 2. Bagan pembentukan dan peredaran sel fagosit (Tizard, 1982).

Sebagai garis depan sistem kekebalan, sel fagosit mewakili suatu langkah penting selama interaksi dengan agen infeksius. Interaksi sel fagosit tergantung dari beberapa faktor termasuk tahap dari aktivasi sel fagosit, sifat alamiah dari agen infeksius, tingkat genetik kontrol dari fungsi sel fagosit yang searah dengan faktor nutrisi dan faktor lingkungan mungkin memodulasi aktivasi dan fungsi sel fagosit. (Dietert *et al.*, 1991)

2.3 Antibiotika

Antibiotika ialah zat yang dihasilkan oleh mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat dan dapat membasmi mikroba jenis lain. Banyak antibiotika dewasa ini dibuat secara semi sintetik atau bahkan sintetik penuh. Namun dalam praktek sehari-hari antimikroba yang tidak diturunkan dari produk mikroba (misalnya sulfonamid, kuinolon) juga sering digolongkan sebagai antibiotika.

Beberapa pendekatan dapat digunakan untuk mengklasifikasikan antibiotika :

- Pendekatan kimia
- Pendekatan berdasarkan mekanisme kerja
- Pendekatan berdasarkan manfaat dan sasaran kerja antibiotika
- Pendekatan berdasarkan daya kerjanya.

Pengelompokan berdasarkan pendekatan kimia membedakan sembilan kelompok seperti berikut ini :

1. Beta Laktam

Kelompok Penisillin dan kelompok Sefalosporin

2. Aminoglikosida

Streptomisin, Kanamisin, Gentamisin, Tobramisin, Neomisin

3. Kloramfenikol

Kloramfenikol dan Tiamfenikol

4. Kelompok Tetrasiklin

Oksitetrasiklin, Klortetrasiklin, Doksisisiklin, Minosiklin

5. Makrolida dan Antibiotika yang berdekatan

Eritromisin, Tilosin, Tilmikosin, Kitasamisin, Josamisin, Spiramisin



6. Rifamisin
Rifamisin dan Rifampisin
7. Polipeptida siklik
Polimiksin B, Polimiksin E, Basitrasin
8. Antibiotika Polipeptida
Nistatin dan Amfoterisin B
9. Antibiotika Lain
Vankomisin, Ristosetin, Novobiosin, Griseofulvin.

Sedangkan pembagian berdasarkan mekanisme kerjanya, antimikroba dibagi dalam :

a. Menghambat metabolisme bakteri

Contoh : Sulfonamid dan Trimetoprim

b. Menghambat sintesa dinding sel bakteri

Contoh : Penisillin, Sefalosporin, Basitrasin, Vankomisin, dan Sikloserin

c. Mengganggu fungsi membran sel bakteri

Contoh : Dolimiksin dan Nistatin

d. Menghambat sintesa protein sel bakteri

Contoh : Kelompok Aminoglikosida (Neomisin, Gentamisin, Streptomisin, Kanamisin), tetrasiklin dan kloramphenikol.

e. Menghambat sintesa asam nukleat sel bakteri

Contoh : Rifampisin dan golongan kuinolon.

Berdasarkan manfaat dan sasaran kerjanya dapat dibedakan tiga kelompok antibiotika, yaitu :

1. Antibiotika yang terutama bermanfaat terhadap kokus gram positif dan basil, cenderung memiliki spektrum aktifitas yang sempit

Contoh : Penisillin G, Penisilin semi sintetik yang resisten terhadap penisilase, makrolida, Linkomisin, Vankomisin dan Basitrasin

2. Antibiotika yang terutama efektif terhadap basil aerob Gram negatif

Contoh : Aminoglikosida, Polimiksin

3. Antibiotika yang secara relatif memiliki spektrum kerja yang luas; bermanfaat terhadap kokus Gram positif dan basil Gram negatif

Contoh : Penisilin spektrum luas , sefalosporin, tetrasiklin, kloramfenikol.

Sedangkan berdasarkan daya kerjanya antibiotika dibagi dalam bakterisidal dan bakteriostatik (Wattimena *et al.*, 1987).

2.3.1 Antibiotika Golongan Makrolida

Makrolida adalah salah satu golongan antibiotika yang unik di antara beragam golongan agen antimikroba sebab cara kerjanya adalah berinteraksi dengan patogen-patogen dan sistem kekebalan inang untuk memproduksi respon klinis. Makrolida golongan antimikrobia dicirikan oleh suatu cincin lakton multi anggota dengan satu atau lebih gula amino yang terikat. Makrolida dikelompokkan sesuai dengan jumlah atom yang terdiri dari cincin lakton, antara lain 12-,14-,15-atau 16-cincin-cincin anggota. Masing-masing bisa diikuti perbedaan karakteristik baik secara kimiawi maupun biologi. Kelompok beranggota 14 cincin (*14-membered-ring*) tersusun atas komponen asli alamiah (misalnya Eritromisin, Oleandomisin) dan turunannya semi sintesis (misalnya Roksitromisin, Diritromisin, Klaritromisin).

Kelompok beranggotakan 16 cincin juga mengandung komponen alamiah asli (misalnya Josamisin, Spiramisin, Kitasamisin, Tilosin, Midekamisin) dan turunan semi sintesis (misalnya Rokitamisin, Miokamisin, Tilmikosin). Kelompok beranggotakan 15 cincin hanya asitromisin (Shryock *et al.*, 1998).

Karakteristik lain dari makrolida adalah dapat terakumulasi di dalam leukosit dan dapat meningkatkan kinerja aspek-aspek tertentu dari sistem kekebalan seluler (Shryock *et al.*, 1998). Dalam perkembangannya makrolida telah digunakan untuk keperluan terapi. Pada penambahan langsung sudah diketahui bahwa antimikroba dengan beberapa dosis memperlihatkan adanya kemampuan sebagai imunomodulator. Beberapa diantaranya mampu mempengaruhi leukosit polimorfonuklir (PMN), kemotaksis (Josamisin, Roksitromisin) atau pernafasan penuh (Roksitromisin), pengumpulan di dalam sel fagosit. Makrolida secara klinis terbukti dapat digunakan pada pengobatan infeksi saluran pernafasan (Gemmell, 1991).

1. Tilosin

Tilosin merupakan antibiotika golongan makrolida dengan cincin lakton yang berasosiasi dengan gula. Secara umum memiliki spektrum antibakterial terhadap gram positif dan beraksi dengan mengganggu sintesis protein dari sel bakteri. (Huber, 1988).

Tilosin adalah antibiotika makrolida yang menjadi antibiotika pilihan dalam penanganan mikoplasmosis pada unggas. Beberapa penelitian telah mengevaluasi efek imunopotensiasi pada hewan domestik. Menurut penelitian Baba *et al.* (1998), diketahui bahwa tilosin tartrat pada respon imun seluler pada ayam adalah meningkatkan fungsi imun seluler. Tilosin tidak mempunyai efek pada migrasi acak,

tetapi menyebabkan peningkatan numerik dalam aktifitas kemotaksis dari perlekatan splenosit jika dibandingkan dengan kontrol. Tilosin juga pada penelitian yang dilakukan oleh Baba ini meningkatkan imunitas berperantara sel yang ditunjukkan oleh peningkatan proliferasi splenosit, peningkatan aktifitas pada media yang dimodifikasi, dan meningkatkan aktifitas splenosit anti tumor.

2. Tilmikosin

Tilmikosin adalah antibiotika golongan makrolida yang dibuat secara semisintetik. Pada saat ini digunakan sebagai obat pilihan pada ternak sapi dan babi pada kasus respirasi (Shryock *et al.*, 1998).

Tilmikosin memiliki aktifitas *in vitro* melawan beberapa bakteri gram negatif yang menjadi penyebab penyakit respirasi seperti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, juga Mycoplasma. Tilmikosin juga terbukti ampuh dalam membasmi *Mycoplasma gallisepticum* (Shryock *et al.*, 1998) dan juga *Mycoplasma synoviae*, dengan aplikasi tilmikosin pada air minum. Tilmikosin didistribusikan di paru-paru dan kantung hawa pada unggas dengan konsentrasi 2,3 mikrogram/gram paru-paru setelah 48 jam oral pengobatan.

2.3.2 Antibiotika Golongan Fluorokuinolon

Fluorokuinolon adalah substansi antimikroba yang digunakan dalam pencegahan dan terapi pengobatan pada peternakan, khususnya babi dan ayam (Ovando *et al.*, 1999). Fluorokuinolon aktif melawan gram negatif basil dan kokus serta *Aeromonas hydrophila* dan *Haemophilus*. Fluorokuinolon mempunyai aktifitas melawan intraseluler penting dalam patogen seperti *Brucella spp.*, *Legionella spp.*,

Chlamydia trachomatis, *Mycoplasma pneumoniae* dan *Mycobacterium tuberculosis* (Neer, 1988).

Pada umumnya fluorokuinolon yang digunakan adalah enrofloksasin (EFX), yang dikomersialisasikan penggunaannya untuk hewan dengan aktifitas antibakterial berspektrum luas (Barragry dalam Ovando *et al.*, 1999). Enrofloksasin memiliki bioavailabilitas yang tinggi di dalam cairan dan organ-organ tubuh, rasio konsentrasi jaringan/serum yang tinggi dan daya tahan yang bagus (Sheer, Vancutsem, dan Barragry dalam Ovando *et al.*, 1999).

Secara farmakodinamik enrofloksasin mempunyai beberapa kelebihan bila dibandingkan kuinolon asalnya, yaitu : (a) mempunyai daya penetrasi ke dalam jaringan lebih baik dan lebih cepat, (b) mempunyai efikasi yang lebih baik dengan pemberian secara oral dan (c) efek samping dan toksisitas yang lebih rendah.

Mekanisme kerja enrofloksasin adalah dengan cara mempengaruhi enzim DNA girase bakteri sehingga bakteri tidak terbentuk dengan sempurna yang akhirnya akan mati. Seperti diketahui bahwa saat replikasi dan transkripsi reproduksi bakteri, bentuk heliks ganda pada DNA harus dipisahkan menjadi dua utas DNA. Pemisahan tersebut selalu mengakibatkan terjadinya pemuntiran yang berlebihan (*overwinding*) pada heliks ganda DNA sebelum titik pisah. Hambatan mekanik ini pada bakteri dapat diatasi dengan bantuan enzim DNA girase (topomere II) yang kerjanya menimbulkan puntiran negatif yang berlebihan. Kelompok obat fluorokuinolon ini bekerja dengan cara menghambat enzim DNA girase sehingga puntiran tidak terjadi. Diketahui bahwa DNA mempunyai empat subunit yaitu subunit 2 alfa dan 2 beta. Dalam hal ini kuinolon menghambat subunit 2 alfa. Kuinolon juga diketahui

menimbulkan kerusakan pada inti (nukleus), sehingga terjadi degradasi kromosom DNA yang diikuti dengan lisisnya bakteri sehingga akhirnya bakteri mati (Craigh dalam Soetisna, 1997).

Enrofloksasin adalah antimikroba yang mempunyai spektrum anti bakteri yang luas. Zat ini aktif terhadap kuman Gram positif maupun Gram negatif dan juga aktif terhadap mikoplasma. Pada ayam, kuman-kuman tersebut antara lain dapat menimbulkan penyakit kronis pada saluran pernafasan yang dikenal dengan nama *chronic respiratory disease/CRD* (Pugh dalam Soetisna, 1997).

Enrofloksasin dapat diberikan baik secara oral melalui air minum atau pakan, juga dapat diberikan secara injeksi. Menurut penelitian di Amerika Serikat, turunan kuinolon ini tidak mempengaruhi DNA hewan mamalia dan resistensi kuman terjadi tidak secepat antibiotika kelompok Aminoglikosida (Booth dalam Soetisna, 1997).

1. Enrofloksasin

Enrofloksasin adalah antimikroba dari golongan fluorokuinolon yang paling umum digunakan untuk terapi dan pencegahan pada hewan ternak. Antimikroba ini dikomersilkan untuk digunakan pada hewan dan masuk ke dalam antimikroba berspektrum luas (Barragry dalam Ovando et al., 1999). Enrofloksasin memiliki bioavailabilitas yang tinggi dalam cairan tubuh dan organ, rasio konsentrasi yang tinggi dalam jaringan dan serum, serta memiliki toleransi yang baik.

2.3.3 Antibiotika golongan Tetrasiklin

Kelompok Tetrasiklin segera dikenal sebagai antibiotika spektrum luas yang sangat penting dan sangat efektif terhadap riketsia, sejumlah bakteri Gram positif dan negatif, terhadap limfogranuloma venerum, konjungtivitis dan psittakosis. Secara in vitro, senyawa ini bekerja secara bakteriostatik dimana hanya mikroorganisme yang sedang berkembang biak yang dipengaruhi. Sensitifitas maupun resistensi suatu mikroorganisme terhadap salah satu turunan antibiotika ini umumnya sama, akan tetapi biasanya yang paling aktif adalah minosiklin diikuti doksisisiklin. Yang paling kurang aktif adalah tetrasiklin dan oksitetrasiklin.

Farmakokinetik dari golongan ini bervariasi, Tetrasiklin diabsorpsi cepat meskipun tidak sempurna. Absorpsi akan dihambat oleh produk yang terbuat dari susu, bubuk aluminium hidroksida, natrium bikarbonat, garam kalsium dan magnesium serta preparat yang mengandung besi. Pengurangan absorpsi disebabkan karena terbentuknya khelat dan naiknya pH lambung.

1. Doksisisiklin

Doksisisiklin termasuk ke dalam golongan Tetrasiklin yang bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri pada tingkat ribosomnya. Paling sedikit terjadi dua proses dalam masuknya antibiotika ke dalam ribosom bakteri gram negatif; pertama yang disebut difusi pasif melalui kanal hidrofilik, kedua ialah sistem transpor aktif. Setelah masuk, antibiotika berikatan dengan masuknya kompleks t-RNA-asam amino pada lokasi asam amino.

2.4 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus adalah bakteri Gram positif dan merupakan organisme anaerob yang memiliki metabolisme pernafasan yang khas dan menghasilkan enzim katalase (katalase positif). Hal inilah yang membedakannya dari *Streptococcus* dan kokus Gram positif dari genera lain (Holt, 1981; Brock *et al.*, 1988). Mikroba berbentuk kokus dengan penataan berpasangan, bergerombol dan bersifat hemolitik, anaerobik, tumbuh dalam agar darah, memfermentasi manitol, oksidase negatif, non motil dan tidak membentuk spora (Holt, 1981; Jawetz *et al.*, 1996).

Dinding sel *Staphylococcus aureus* terdiri dari dua komponen, yaitu peptidoglikan yang berasosiasi dengan asam teikoat dan protein yang bersifat antigenik. Adanya pertautan antara asam teikoat dengan peptidoglikan dinding sel dapat meningkatkan sifat antigeniknya. *Staphylococcus aureus* mampu bereplikasi dan menyebar ke seluruh jaringan sambil melepaskan substansi ekstraselulernya seperti eksotoksin, leukosidin, enterotoksin dan enzim koagulasi. Salah satu eksotoksin yang dihasilkannya adalah protein alpha hemolisin yang mampu merusak trombosit. Selain itu ada juga substansi ekstraselular lainnya seperti hyaluronidase (penting dalam faktor penyebaran), staphylokinase (berperan dalam fibrinolisis), proteinase, lipase dan penisilinase. Protein A pada dinding sel bakteri merupakan salah satu komponen antigenik dari mikroba tersebut (Jawetz *et al.*, 1996). Selain itu ada juga *Staphylococcus aureus* yang memiliki pigmen kuning yang sering dihubungkan dengan kondisi patologi seperti bisul, jerawat, pneumonia, osteomyelitis, meningitis dan arthritis. Ada dugaan yang menyatakan bahwa pigmen

kuning dari *Staphylococcus aureus* menyebabkan mikroba ini resisten terhadap fagositosis (Brock *et al.*, 1988).

III. BAHAN DAN METODE

3.1. Bahan

3.1.1 Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang dipakai untuk penelitian ini sebanyak 40 ekor ayam broiler yang terdiri dari 20 ekor jantan dan 20 ekor betina. Ayam broiler strain Hybro yang digunakan berumur 3 minggu dengan distribusi masing-masing 8 ekor untuk kelompok Tilosin (Tylan Soluble), Enrofloksasin (Baytril), Tilmikosin (Pulmotil-AC), Doksisisiklin (Doksisisiklin 100%), dan kontrol (*non medicated control*). Ayam ini diberi makan dan minum sesuai kebutuhan.

3.1.2 Preparat antibiotika dan bahan aktif yang digunakan

1. Tylan Soluble (Elanco, 100 gr Tilosin tartrat/100 gr)
2. Pulmotil-AC (Elanco, 60 gr Tilmikosin/240 cc)
3. Baytril (Bayer, 10 mg Enrofloksasin/100 cc)
4. Doksisisiklin 100% (Meiji)

Dosis yang akan digunakan sesuai dengan rekomendasi dari masing-masing pabrik pembuat, yaitu: Tilmikosin 15 mg/kg bobot badan (BB), Tilosin 110 mg/kg BB, Enrofloksasin 5 mg/kg BB serta Doksisisiklin 50 mg/kg BB (masing-masing digunakan dosis maksimal).

3.1.3 Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang dipakai untuk penelitian ini antara lain yaitu: kertas label, kertas tisu, kapas, alkohol 70 %, methanol, larutan pewarna Giemsa, DPX-Mountant, minyak emersi, Larutan Barium Sulfat (BaSO_4), eter, vitamin dan elektrolit, biakan bakteri untuk ujiantang serta air mineral.

Alat yang dipakai diantaranya: kandang yang disekat dalam bentuk pen-pen, tempat minum, tempat pakan, spoit 1 cc, gunting, pinset, kaca obyek dan kaca, penutup, pipet mikro, tabung Eppendorf, neraca Ohaus, mikroskop cahaya, dan lemari es, inkubator, vortex, sentrifuse dan tabungnya, cawan petri, Erlenmeyer, gelas ukur, pipet volume, bunsen, papan bedah dan pisau, gunting serta skalpel.

3.2. Metode Penelitian

3.2.1 Persiapan kandang

Persiapan kandang meliputi pengecatan kandang dan pembuatan pen-pen ayam, pemasangan kipas sirkulasi udara, pemasangan lampu, penyediaan tempat pakan dan minum, pembersihan kandang, fumigasi dan desinfeksi.

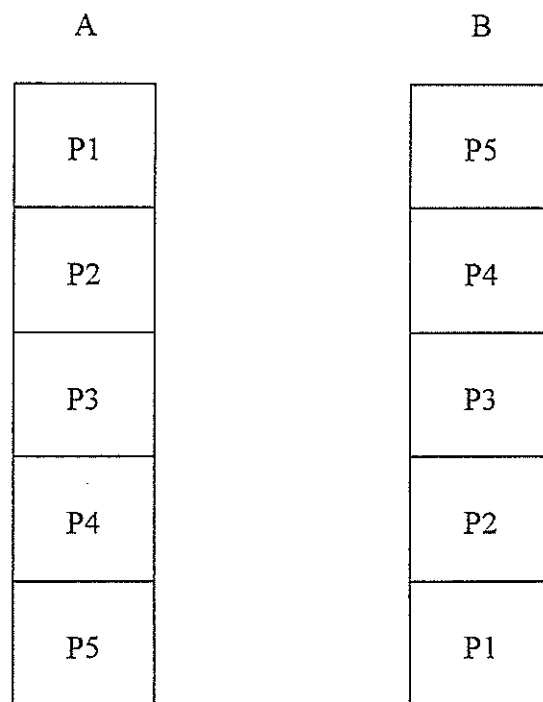
3.2.2 Pra Perlakuan

Selama tiga hari semenjak masuknya ayam, ayam diberikan vitamin dan elektrolit dengan dosis 1 gr per 2 liter air selama minimal 8 jam per hari untuk masa adaptasi ayam terhadap tempat yang baru dan stres akibat transportasi.

3.2.3 Pemberian Kode dan Preparat Antibiotika

Ayam yang digunakan sebanyak 40 ekor yang terdiri dari 20 ekor jantan dan 20 ekor betina. Dilakukan dua replikasi yaitu A dan B, masing masing replikasi

terdiri atas 10 jantan dan 10 betina. Pen-pen yang digunakan sebanyak 10 pen yang dibagi menjadi dua kelompok dan masing-masing kelompok terdiri dari 5 pen. Dalam setiap pen terdiri dari 4 ekor ayam yaitu 2 ekor jantan dan 2 ekor betina. Sehingga dalam pemberian kode dibedakan: A1 dan A2, untuk ayam betina pada kelompok A; A3 dan A4, untuk ayam jantan pada kelompok A. Sedangkan B1 dan B2, untuk ayam betina pada kelompok B; B3 dan B4, untuk ayam jantan pada kelompok B. Kelompok di atas baik kelompok A maupun kelompok B menggunakan antibiotika yang sama, hanya saja penempatan ayam diadakan perbedaan sehingga pengaruh posisi dalam kandang besar menjadi minimal. Posisi kandang dapat dilihat seperti pada Gambar 3 berikut :



Gambar 3. Bagan posisi pen dalam kandang besar

Keterangan :

P1 adalah perlakuan dengan pemberian antibiotika Tilosin.

P2 adalah perlakuan dengan pemberian antibiotika Tilmikosin.

P3 adalah perlakuan dengan pemberian antibiotika Enrofloksasin.

P4 adalah perlakuan dengan pemberian antibiotika Doksisisiklin

P5 adalah kontrol negatif (*non medicated control*).

Pemberian antibiotika dilakukan secara per oral dengan dicampur dalam air minum selama lima hari berturut-turut setelah masa adaptasi tiga hari tersebut diatas.

Dosis preparat antibiotika yang digunakan yaitu sebagai berikut :

1. Doksisisiklin = 1 gr/pen/hari
2. Enrofloksasin = 0,15 gr/pen/hari
3. Tilmikosin = 0,2 cc/pen/hari
4. Tilosin = 0,31 gr/pen/hari

Selengkapnya tentang penghitungan dosis ini dapat dilihat dalam lampiran 1.

3.2.4 Preparasi Bakteri

Inokulasi bakteri dilakukan 2 hari sebelum hewan percobaan ditantang, dan persiapan suspensi dilakukan 1 hari menjelang infeksi. Bakteri *Staphylococcus aureus* tanpa protein A yang sebelumnya sudah disiapkan, diinokulasikan dari kulturnya ke dalam 1000 cc Tod Hewitt Broth (THB), kemudian diinkubasi ke dalam inkubator pada suhu 37 °C selama 24 jam. Setelah 24 jam biakan tersebut disentrifus selama 10 menit dengan kecepatan 1500 rpm sampai terbentuk pellet. Pellet yang terbentuk diambil dan disuspensikan kembali dengan NaCl fisiologis steril sampai

sepersepuluh volume awal. Sentrifus kembali dilakukan sampai terbentuk pellet (dibilas) dan kemudian disuspensikan dengan NaCl fisiologis steril sampai dengan 100 ml, disetarakan dengan larutan BaSO₄ 10% (620 nm) sehingga diasumsikan suspensi mengandung bakteri dengan konsentrasi 10⁹ partikel bakteri per-ml suspensi. Suspensi tersebut disimpan di lemari es dengan suhu 4°C dan siap digunakan.

3.2.5 Uji Tantang dan Panen Sel Fagosit Peritoneum

Setelah 24 jam pasca pemberian antibiotika terakhir, dilakukan penyuntikan suspensi bakteri dengan konsentrasi 10⁹ secara intraperitoneal, dengan volume 1 ml. Satu jam setelah penantangan dilakukan pengambilan cairan intraperitoneal dengan cara membuka bagian abdomen ayam yang terlebih dahulu dipotong. Pengambilan cairan dilakukan menggunakan mikropipet, lalu difiksasi diatas kaca obyek menggunakan methanol, dan diwarnai dengan Giemsa (Fitriani, 2000).

3.2.6 Penghitungan Kapasitas Fagositosis Sel Fagosit Peritoneum

Kapasitas fagositosis diukur dengan menghitung jumlah bakteri yang dapat difagosit oleh minimal 25 sel fagosit yang aktif, penghitungan dilakukan tiga kali (triplo) kemudian dirata-ratakan. Analisa statistik yang digunakan adalah uji Anova dan dilanjutkan dengan uji Duncan. Secara umum prosedur dan urutan waktu kerja penelitian ini tergambar dalam bagan yang selengkapnya dapat dilihat dalam Lampiran 2.

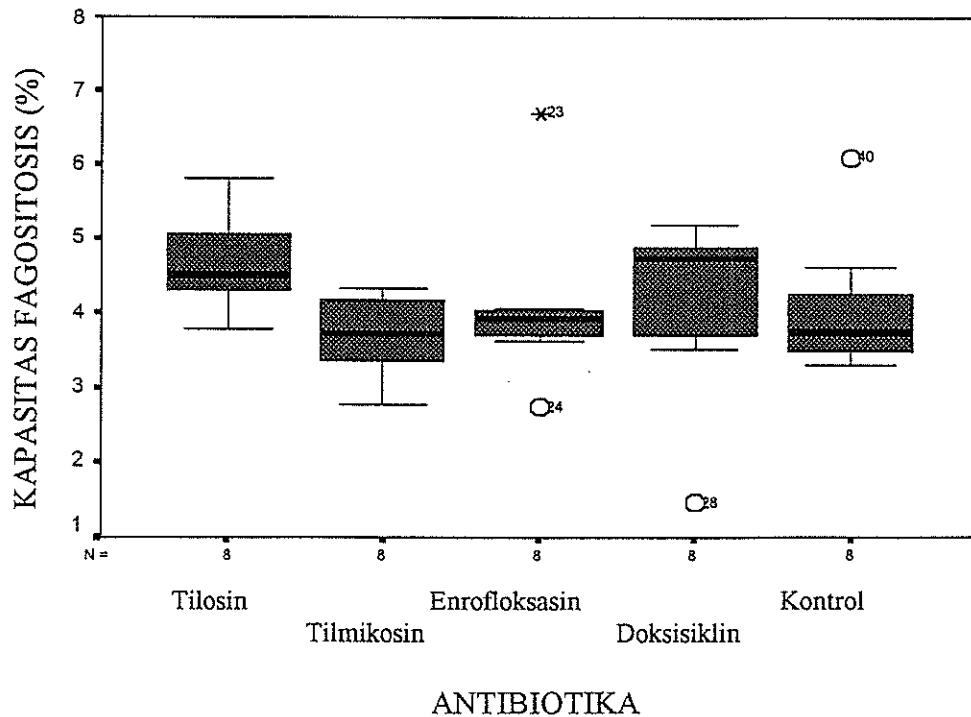
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan kapasitas fagositosis sel fagosit peritoneum ayam yang telah diuji dengan uji statistik Anova menunjukkan tidak adanya perbedaan yang nyata ($P>0,05$) antar antibiotika, antar seks maupun pada interaksi antara seks dengan antibiotika. Gambaran selengkapnya uji Anova ini dapat dilihat dalam Lampiran 4. Rata-rata kapasitas fagositosis dari sel fagosit peritoneum disajikan pada Tabel 1 dan Gambar 4.

Tabel 1. Rata-rata kapasitas fagositosis sel fagosit peritoneum ayam

Perlakuan	Kapasitas
Tilosin	$4,6638 \pm 0,6679^a$
Tilmikosin	$3,7012 \pm 0,5265^a$
Enrofloksasin	$4,1013 \pm 1,1332^a$
Doksisiklin	$4,1662 \pm 1,2274^a$
Kontrol	$4,0512 \pm 0,9191^a$

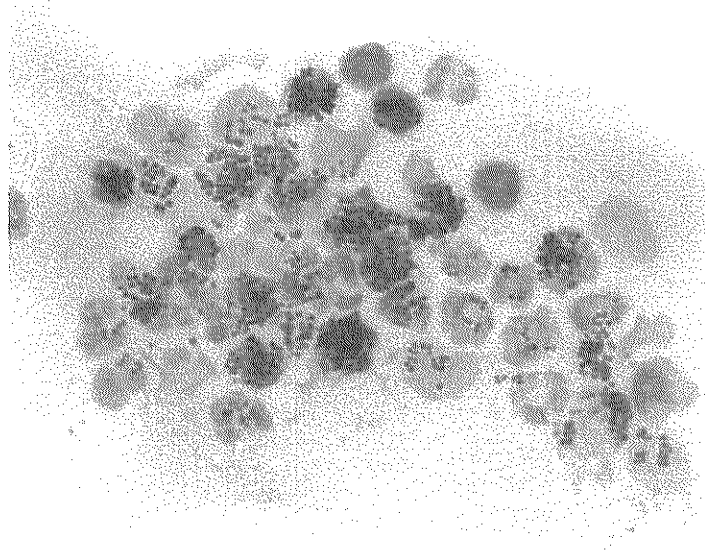
Keterangan : Huruf a dibelakang angka menandakan bahwa seluruh data berada dalam satu daerah sebaran yang sama.



Gambar 4. Grafik hubungan antibiotika dengan kapasitas fagositosis sel fagosit peritoneum ayam.

Kapasitas fagositosis sel fagosit peritoneum ayam yang diamati dengan pewarnaan Giemsa tidak berbeda nyata ($p > 0,05$) berarti tiap-tiap perlakuan memiliki jumlah rata-rata bakteri yang berhasil difagosit relatif sama, hal ini dimungkinkan oleh karena pengukuran kapasitas sel fagosit peritoneum hanya dilakukan pada satu waktu, sehingga belum dapat terukur kapasitas yang sesungguhnya dari sel fagosit.

Secara morfologi gambaran sel fagosit ayam dapat dilihat dalam gambar berikut ini:



Gambar 5. Gambaran sel fagosit peritoneum ayam dengan pewarnaan Giemsa (perbesaran 927 X).

Uji statistik yang menunjukkan kapasitas yang tidak berbeda nyata ini dimungkinkan oleh waktu panen sel fagosit peritoneum yang tidak begitu lama, kurang lebih satu jam, setelah penyuntikan intraperitoneum dengan bakteri *Staphylococcus aureus* sebanyak 10^9 tersebut. Dengan waktu ini mungkin belum dapat terlihat perbedaan yang signifikan dari kapasitas sel fagosit peritoneum, hal ini tidak sesuai dengan hipotesa karena antibiotika mungkin memberikan pengaruh terhadap perubahan kapasitas sel fagositik namun waktu untuk menunjukkan perbedaan tersebut kurang. Dari data di atas dapat disimpulkan bahwa belum cukup data untuk mengatakan bahwa tidak berbeda nyata, dengan kurangnya waktu ini dimungkinkan akan terjadi perubahan atau perbedaan dari kapasitas fagositosis

apabila dilakukan pengambilan cairan peritoneum dalam waktu yang lama atau dalam waktu yang bertingkat dengan interval waktu tertentu.

Penelitian Fitriani (2000) pada mencit dengan menggunakan selang waktu (antara penyuntikan bakteri dengan waktu panen sel fagosit peritoneum) yang lebih panjang menunjukkan suatu perbedaan yang signifikan dari aktifitas maupun jumlah bakteri yang difagosit. Kurangnya waktu ini menyebabkan tidak cukupnya waktu bagi sel fagosit untuk menuju sumber infeksi yang otomatis akan mengurangi waktu sel fagosit untuk melakukan fagositosis antigen yang masuk, dalam hal ini bakteri yang disuntikkan, sehingga jumlah bakteri yang berhasil difagosit belum memenuhi kapasitas dari sel fagosit yang sesungguhnya.

Penelitian tentang kapasitas ini menjadi sangat penting dikarenakan dengan dapat ditingkatkannya kapasitas dari sel fagosit dan sel-sel pertahanan tubuh oleh suatu antibiotika berarti lebih cepat pula waktu eliminasi antigen yang masuk kedalam tubuh. Diharapkan dengan pemberian antibiotika yang dapat meningkatkan kapasitas sel pertahanan tubuh, dapat memberikan hasil terapi antibiotika yang lebih cepat dan pengobatan menjadi lebih efisien sekaligus ekonomis. Karenanya program metafiks (kontrol penyakit menggunakan preparat antibiotika sebelum timbul gejala klinis) akan menjadi pilihan utama pencegahan penyakit pada suatu peternakan karena dapat menstimulasi pertahanan tubuh dan mempercepat persembuhan, juga meminimalisasi terjadinya resistensi bakteri terhadap preparat antibiotika.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian antibiotika Doksisisiklin, Enrofloksasin, Tilosin dan Tilmikosin pada penelitian ini tidak memberikan efek negatif terhadap kapasitas fagositosis sel fagosit, minimal tidak menurunkan kapasitas fagositosis
2. Waktu satu jam pada penelitian ini belum menunjukkan kemampuan kapasitas sel fagosit yang terlihat dengan nyata
4. Kapasitas sel fagosit tertinggi didapat pada kelompok perlakuan 1 yang menggunakan Tilosin

5.2 Saran

1. Perlu adanya uji lanjutan dengan menggunakan perbedaan waktu, sehingga terlihat perbedaan kapasitas dari sel fagosit dari waktu ke waktu
2. Adanya uji yang lebih baik karena penghitungan menggunakan mikroskop sangat tergantung pada subyektifitas peneliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Baba, T., Yamashita, N., Kodama, H., Mukamoto, M., Asada, M., Nakamoto, K., Nose, Y. & E.D McGruder.** 1998. Effect of Tylosin Tartrate (Tylan Soluble) on Cellular Immune Responses in Chickens. *Poultry. Sci.* 77 : 1206-1311.
- Baratawidjaya, K. G.** 1988. *Imunologi Dasar*. FKUI, Jakarta.
- Brock, T. D., M. T. Madigan & P. Hall.** 1988. *Biology of Microorganisms*. Ed. ke-5. Enlewood Cliffs, New Jersey.
- Dietert, R. R., K. A. Golemboski, S. E. Bloom & M. A. Qureshi.** 1991. The Avian Macrophages in Cellular Immunity. Hal 71-95 dalam *Avian cellular Immunity*. J. M. Sharma, ed., CRC Press, Boca Raton, FL.
- Fitriani, E.** 2000. Tilmikosin Sebagai Imunomodulator dan Pengaruh Terhadap Aktifitas dan Kapasitas Fagositosis Sel Radang Polimorf dan Makrofag Peritoneum. Skripsi Sarjana. Universitas Pancasila. Jakarta .
- Gemmell, C.G.** 1991. Macrolides and Host Defences to Respiratory Tract. *Pathogens. J. Hosp. Infect.* 19 : 11-19.
- Guyton.** 1986. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Holt, G. J.** 1981. *The Shorter Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. Ed. Ke-6. The Williams and Wilkins Company. Baltimore .
- Huber, W. G.** 1988. Tetracyclines. hal. : 813-819. Di dalam N. H. Booth and L. E. McDonalds (penyunting), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ed. ke-6. State University Press. Iowa.
- Jawetz E., J. L. Melnick & E. A. Adelberg.** 1996. *Mikrobiologi Kedokteran*. Ed. Ke-20. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Konno, S., M. Adachi, K. Asano, K. Okamoto & T. Takahashi.** 1992. Inhibition of Human T-Lymphocyte Activation by Macrolide Antibiotic, Roxithromycin. *Life Sci.* 24 : 231-236.
- Lester, M.C. & A.F. Don** 1994. *Animal Drug and Human Health*. Lancaster. USA, hal : 1-2.

- Neer, T. M.** 1988. Clinical Pharmacologic Features of Fluoroquinolon Antimicrobial Drugs. *JAVMA*. **193** : 577-580.
- Ovando, H. G., N. Gorla, C. Luders, G. Poloni, C. Errecade, G. Prieto, & I. Puelles.** 1999. Comparative Pharmacokinetics of Enrofloxacin and Ciprofoxacin in Chickens. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **22** : 209-212.
- Qureshi, M. A. & R. R. Dietert.** 1995. Bacterial Uptake and Killing by Macrophage. Hal 119-131 dalam *Modern Methods in Immunotoxicology*. Vol II.G. R. Burlison, J. Dean, and A. Munson ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, NY.
- Robinson, W. A. & A. Mangalik.** 1975. The Kinetics and Regulation of Granulopoiesis. *Semin Hematol.* **12** : 27-46.
- Setiabudi, R. & V. H. S. Ganiswara.** 1995. Farmakologi dan Terapi Edisi 4. Bagian Farmakologi FKUI, hal : 571-583.
- Shryock, T. R., J. E. Mortensen & M. Baumholtz.** 1998. The Effects of Macrolides On The Expressions of Bacterial Virulence Mechanism, **41** : 505-512.
- Skamene, E. & P. Gros.** 1983. Role of Macrophage in Resistance Against Infectious Disease. *Clinics Immunol Allergy.* **3** : 539-590.
- Smith, J. B. & S. Mangkuwidjojo.** 1988. Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis. UI Press. Jakarta.
- Soetisna, A.** 1997. Distribusi dan Waktu Henti Obat Enrofloksasin dengan Dosis Pengobatan Pada Ayam Pedaging. Thesis. Program Pascasarjana. IPB. Bogor.
- Stossel, T. P.** 1975. Phagocytosis Recognition and Ingestion. *Semin Hematol.* **12** : 83-111.
- Sujudi.** 1993. Imunologi dalam Edisi Revisi Mikrobiologi Kedokteran. Bina Rupa Aksara, Jakarta, hal : 61-95.
- Tizard, I.** 1982. Pengantar Imunologi Veteriner. Edisi 2. W. B. Saunders Company. New York.
- Unandar, T.** 1999. Mungkinkah Preparat Antimikroba Bekerjasama dengan Sel-Sel Fagositik?. *Infivet.* **62** : 37-39.

- Wattimena, J. R., N.C. Sugiarto, M. B. Widiarto, E. Y. Sukandar, A. A. Soemardji & A. R. Setiadi. 1987. Farmakodinami dan Terapi Antibiotika. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- Xu G., J. Fujita, K. Negayama, T. Ohnishi, H. Miyawaki, S. Hojo, K. Takigawa, H. Okada, Y. Yamaji & J. Takahara. 1995. Effect of Clarithromycin on Macrophage Functions. *Kansenshogaku Zasshi*. 8 : 864-872.
- Xu G., J. Fujita, K. Negayama, K. Yuube, S. Hojo, Y. Yamaji, K. Kawanishi & J. Takahara. 1996. Effect of Macrolide Antibiotics on Macrophage Functions. *Microbiol Immunol* 7 : 473-479.

Lampiran 1.

Penghitungan Dosis Antibiotika yang diberikan.

Bobot rata-rata hewan coba ayam adalah 0,7 kg per ekor

1. Tylan Soluble

Dosis : 110 mg bahan aktif (b. a.) /kg bobot badan (BB)/ekor

Bahan aktif yang dibutuhkan : 4 ekor x 0,7 kg/ekor x 110 mg b. a./ kg BB/hari

: 308 mg b. a. /pen/hari

Sediaan = 100 % Tilosin tartrat

Jumlah yang diberikan = 0,31 gr Tylan Soluble/pen/hari

2. Pulmotil AC

Dosis : 15 mg b. a. /kg BB/ekor

Bahan aktif yang dibutuhkan : 4 ekor x 0,7 kg/ekor x 15 mg b. a./ kg BB/hari

: 42 mg b. a. /pen/hari

Sediaan = 250 mg b. a./ cc Pulmotil AC

Jumlah yang diberikan = $\frac{42 \text{ mg b. a.}}{250 \text{ mg b. a.}} \times 1 \text{ cc}$

= 0,168 cc Pulmotil AC/pen/hari

3. Baytril

Dosis : 5 mg b. a. /kg BB/ekor

Bahan aktif yang dibutuhkan : 4 ekor x 0,7 kg/ekor x 5 mg b. a./ kg BB/hari

: 14 mg b. a. /pen/hari

Sediaan = Enrofloksasin 10 % (b/b)

Jumlah yang diberikan = $\frac{14 \text{ mg b. a.}}{100 \text{ mg b. a.}} \times 1000 \text{ gr sediaan}$

=140 mg Baytril/pen/hari

4. **Doksisiklin**

Dosis : 50 mg b. a. /kg BB/ekor

Bahan aktif yang dibutuhkan : 4 ekor x 0,7 kg/ekor x 50 mg b. a./ kg BB/hari

: 140 mg b. a. /pen/hari

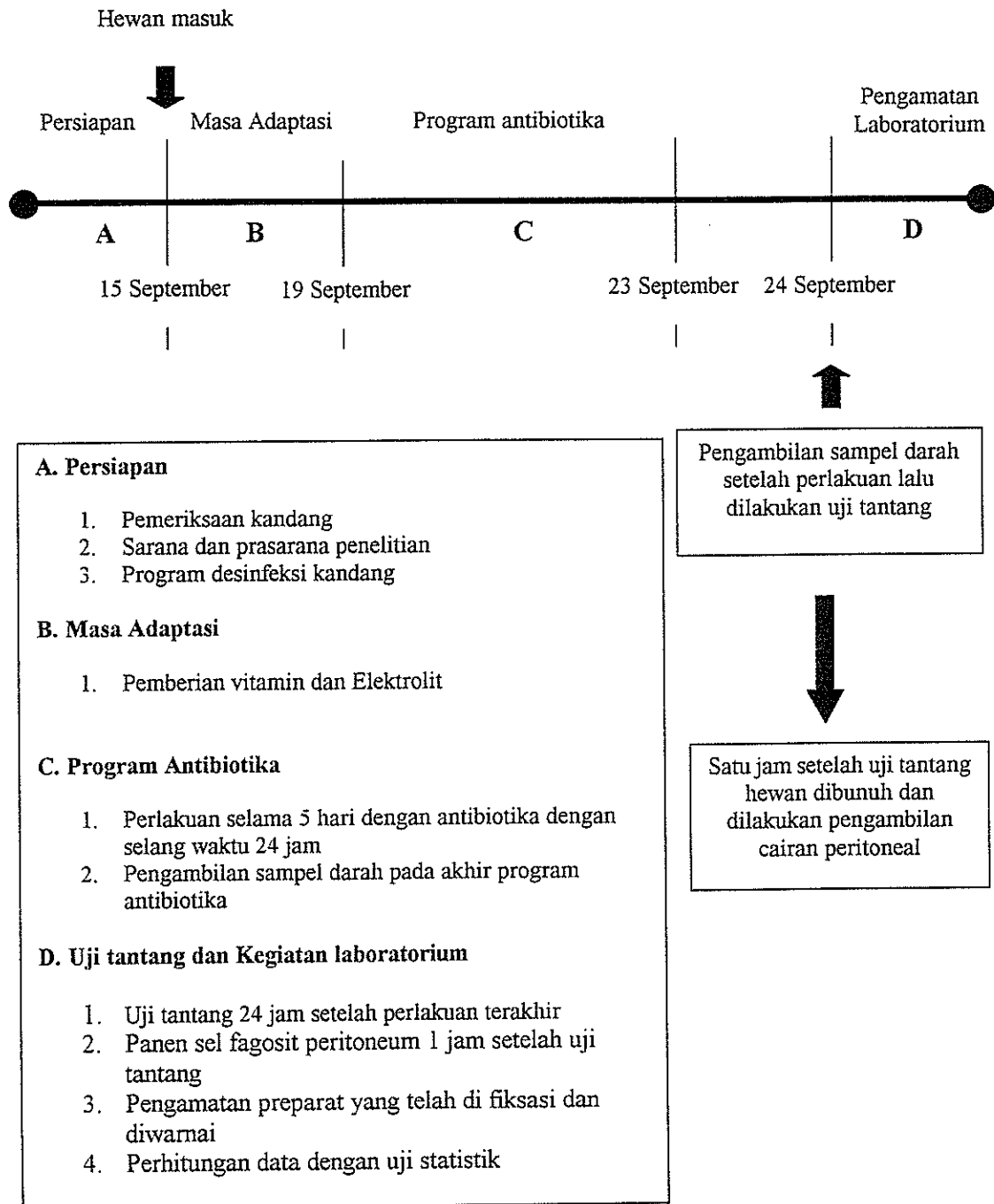
Sediaan = 25,6 gr/181 gr, 141,5 mg/gr Doksisiklin

Jumlah yang diberikan = $\frac{140 \text{ mg b.a.}}{141,5 \text{ mg b.a.}} \times 1000 \text{ mg Doksisiklin}$

Digunakan 1000 mg Doksisiklin/pen/hari

Lampiran 2

PROSEDUR DAN URUTAN WAKTU KERJA PENELITIAN



Lampiran 3.
Data dan hasil uji statistik

STATISTIK DESKRIPTIF

Perlakuan	Rataan	Simpangan Baku	Ukuran Contoh
Tilosin	4.6642	0.6693	8
Tilmikosin	3.7025	0.5267	8
Enrofloksasin	4.1038	1.1334	8
Doksisiklin	4.1646	1.2285	8
Kontrol	4.0529	0.9191	8
Total	4.1376	0.9385	40

TABEL SIDIK RAGAM ANOVA

Sumber Keragaman	Jumlah Kuadrat	Derajat Bebas	Kuadrat Tengah	F	P
Antar Kelompok	3.805	4	0.951	1.090	0.377
Dalam Kelompok	30.547	35	0.873		
Galat Total terkoreksi	34.352	39			



UJI WILAYAH BERGANDA DUNCAN

Antibiotika	Rataan
Tilosin	4.66417 ^a
Tilmikosin	3.70250 ^a
Enrofloksasin	4.10375 ^a
Doksisiklin	4.16458 ^a
Kontrol	4.05292 ^a