

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Antibiotik

Antibiotik adalah suatu senyawa yang dihasilkan oleh organisme seperti bakteri dan jamur, yang fungsinya salah satunya mampu menekan pertumbuhan dan atau membunuh mikroorganisme lainnya. Biasanya senyawa ini mempunyai kemampuan untuk membunuh bakteri (bakterisidal) atau menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik) atau mikroorganisme lain. Berdasarkan sifatnya beberapa antibiotik mampu bereaksi terhadap beberapa spesies bakteri sekaligus (spektrum luas) seperti dari jenis Tetrasiklin dan Kloramphenikol, sedangkan ada juga antibiotik lain yang bersifat lebih spesifik hanya terhadap spesies bakteri tertentu (spektrum sempit) contohnya streptomisin. (Bezoen *et al*, 2000)

Sejak awal diketemukannya manfaat antibiotik bagi manusia sudah banyak dirasakan sampai sekarang. Antibiotik tidak saja digunakan untuk keperluan terapi pada manusia, namun juga digunakan pada berbagai bidang seperti pada bidang peternakan dan perikanan yaitu dalam hal profilaksis infeksi pada hewan di berbagai peternakan hewan atau penggunaan pada tanaman. Namun seperti yang disampaikan Parker (1982), penggunaan antibiotik diberbagai bidang tersebut tak pelak menyebabkan begitu mudahnya ditemukan kandungan residu antibiotik di sekitar kita, hal tersebut menyebabkan terjadinya paparan yang terus menerus dan berlebihan pada flora tubuh manusia dan hewan terhadap antibiotik dan menyebabkan terjadinya proses seleksi bakteri yang resisten terhadap antibiotik pada suatu populasi bakteri dan terjadi transfer dari satu jenis bakteri ke bakteri yang lain.

Manfaat ditemukannya antibiotik masih kita rasakan sampai saat ini, akan tetapi penggunaan yang terus meningkat ternyata menimbulkan berbagai masalah. Yaitu munculnya galur bakteri yang resisten terhadap beberapa antibiotik dan hal ini menyebabkan pengobatan penyakit infeksi dengan menggunakan antibiotik tidak lagi efektif dan efisien bahkan cenderung menjadi lebih mahal karena

peningkatan penggunaan dosis dan penggunaan antibiotik jenis baru yang masih terbatas distribusinya. Bahkan Soedarmono dalam Sudigdoadi, (2007) menyampaikan masalah lain yang akan muncul adalah efek samping dari antibiotik yang cukup meresahkan apabila kemudian tidak ada lagi antibiotik yang dapat digunakan dan mampu untuk membunuh atau menghambat bakteri penyebab infeksi dan akhirnya dapat mengancam jiwa penderita.

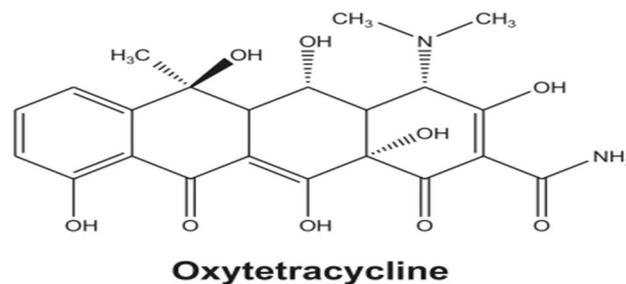
2.1.1. Tetrasiklin

Tetrasiklin adalah suatu grup senyawa antibiotik yang terdiri dari 4 cincin yang berfungsi dengan suatu sistem ikatan ganda konjugasi. Perbedaannya yang kecil yaitu dalam efektivitas klinik menunjukkan variasi farmakokinetik secara individual akibat substitusi pada cincin–cincin tersebut (Mycek *et al.*, 2001).

Antibiotik golongan ini mempunyai spektrum luas dan dapat menghambat berbagai bakteri Gram-positif, Gram-negatif, baik yang bersifat aerob maupun anaerob, serta mikroorganisme lain seperti *Rickettsia*, Mikoplasma, Klamidia, dan beberapa spesies mikobakteria. Antibiotik yang termasuk ke dalam golongan ini adalah tetrasiklin, doksisisiklin, Oksitetrasiklin, minosiklin, dan klortetrasiklin (Kementerian Kesehatan, 2011)

2.1.1.1. Oksitetrasiklin

Oksitetrasiklin merupakan golongan Tetracycline yang ditemukan pada akhir tahun 1940 selama awal masa keemasan penemuan antibiotik yang merupakan hasil dari program seleksi produk alami (Bijan Zakeri, 2008). Struktur kimia Oksitetrasiklin ditunjukkan pada Gambar 1 berikut :



Gambar 1. Struktur kimia Oksitetrasiklin (Bijan Zakeri, 2008)

Seperti halnya dengan Tetrasiklin, Oksitetrasiklin merupakan anti mikroba dengan spektrum yang luas, mempunyai efikasi yang baik terhadap bakteri gram-positif maupun gram-negatif (kecuali pada *Pseudomonas aeruginosa*) (Snyman, 2008). Mekanisme kerja Oksitetrasiklin adalah dengan menghambat sintesis DNA bakteri (KEMENKES, 2011)

2.1.1.2. Aplikasi Oksitetrasiklin dalam Perikanan

Permasalahan kesehatan telah menjadi permasalahan umum dalam budidaya ikan dan udang, khususnya dalam sistem intensif (Supriyadi & Rukyani, 2000). Antibiotik menjadi pilihan yang biasa digunakan oleh pembudidaya untuk mengatasi permasalahan tersebut. Antibakteri biasanya digunakan dalam budidaya perikanan selama siklus produksi, baik pada pembesaran maupun pembenihan (Rodríguez *et al.*, 2006)

Penggunaan antibiotik dalam budidaya memiliki perbedaan dari penggunaannya pada hewan darat. Dalam budidaya perikanan, antibiotik secara teratur ditambahkan ke pakan, yang kemudian ditempatkan di dalam air di mana ikan dipelihara. Dalam beberapa kasus, antibiotik dapat ditambahkan langsung ke air. Prosedur ini menghasilkan tekanan selektif dalam lingkungan dalam hal ini adalah air. Oleh karena itu penggunaan antibiotik dalam budidaya perikanan mungkin melibatkan aplikasi lingkungan yang luas yang mempengaruhi berbagai bakteri. (Romero *et al.*, 2012)

Oksitetrasiklin telah digunakan secara luas dalam perikanan sebagai agen untuk pengobatan dan pencegahan karena aktivitas spektrumnya yang luas (Olatoye & Basiru, 2013). Sifat Oksitetrasiklin adalah bakteriostatik yaitu tidak membunuh bakteri patogen yang ada, tapi antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat perkembangan sel-sel bakteri dengan cara mengikat secara reversible ribosom bakteri dan menghambat sintesa protein dari bakteri. Antibiotik ini masuk ke dalam golongan yang masih diperbolehkan untuk digunakan sebagai pengobatan dan terapi serangan bakteri pada kegiatan budidaya karena merupakan termasuk antibiotik yang cukup aman, meskipun kalsium Oksitetrasiklin berpotensi toksik bagi mikroorganisme dalam tanah, Oksitetrasiklin juga

dihasilkan secara alamiah oleh bakteri tanah. Oleh karena itu EPA (*Environmental Protection Agency*) mengklasifikasikan kalsium Oksitetrasiklin termasuk dalam kategori IV yang menunjukkan toksisitas akut dengan tingkat paling rendah (Raini, 2015)

2.1.1.3. Dampak Oksitetrasiklin

Bahaya antibiotika yang digunakan dalam produksi akuakultur terhadap kesehatan masyarakat dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Lupin, 2009):

- a) Bahaya yang disebabkan oleh residu antibiotik yang masih diperbolehkan pada ikan dan produk ikan. Yang dimaksudkan adalah bahaya dari penggunaan antibiotik yang sebenarnya masih diperbolehkan dalam penggunaannya, namun pada kenyataannya aplikasinya menyalahi yang dianjurkan sehingga berpotensi menyebabkan bahaya resistensi.
- b) Bahaya yang disebabkan oleh residu antibiotik yang dilarang, yaitu penggunaan antibiotik yang memang dilarang namun tetap digunakan biasanya terjadi karena kurangnya pengawasan atas peredaran obat-obatan yang dilarang dan kurangnya pemahaman pengguna atas bahaya yang ditimbulkan apabila tetap mempergunakan jenis antibiotik yang dilarang tersebut.
- c) Bahaya yang disebabkan oleh perkembangan resistensi terhadap antibiotik pada mikroba patogen di lingkungan yang disebabkan oleh penggunaan antibiotik

Antibiotik dapat dimetabolisme oleh tubuh ikan setelah pemberian, tetapi lebih dari 80 % antibiotik yang diberikan diekskresikan melalui urine atau kotoran tanpa dekomposisi secara tuntas. Oksitetrasiklin telah digunakan secara luas dalam budidaya ikan dan dampak digunakannya secara luas yang tidak terkendali menyebabkan terjadinya resistensi bakteri, dilaporkan resistensi ditemukan pada bakteri patogen ikan dan bakteri lingkungan (Kim & Uzuki, 2012)

Menurut Grigorakis & Rigos, (2011) bahwa sebagian antibiotik yang digunakan pada pengobatan di budidaya ikan adalah antibiotik yang digunakan untuk terapi pada manusia, tak pelak hal ini menyebabkan penggunaan antibiotik di industri budidaya perikanan membuka peluang terjadinya resistensi dari antibiotik tersebut saat digunakan pada manusia. Masih dalam Grigorakis & Rigos (2011) menyampaikan resistensi tersebut dapat muncul melalui mutasi DNA atau dengan transfer horizontal antar bakteri melalui konjugasi sehingga terjadi transfer DNA antar bakteri.

Potensi terjadinya resistensi tersebut sayangnya tidak mengenal batasan geografis dan ekologis, dan dapat terjadi dimana saja, seperti halnya apabila ikan yang sudah menjadi inang penyakit yang sudah resisten terhadap suatu antibiotik dapat serta merta melakukan transfer resistensi pada bakteri lainnya di wilayah yang berbeda bahkan sangat mungkin juga terjadi transfer resistensi pada pathogen yang juga dapat menyerang manusia. Hal tersebut bahkan telah dibuktikan secara nyata dalam penelitian yang dilakukan dengan uji coba transfer horizontal plasmid bakteri penentu resistensi dari pathogen ikan ke bakteri patogen pada manusia termasuk bakteri *Vibrio cholerae* (Aoki, 1996), *Vibrio parahaemolyticus* (Nakajima, et al. 1983) dan *Escherichia coli* (Grigorakis & Rigos 2011)

Selain menyebabkan resistensi bakteri, penggunaan Oksitetrasiklin yang tidak terkontrol juga berdampak pada kesehatan pada manusia karena proses akumulasi residu antibiotik Oksitetrasiklin dapat masuk ke tubuh manusia selain dari pemberian obat secara langsung juga dapat melalui makanan. Boonsaner & Hawker, (2013) menyampaikan Oksitetrasiklin dapat terdistribusi bertingkat dari perairan ke tanaman air, ke ikan dan kemudian masuk ke manusia, bioakumulasi Oksitetrasiklin dari lingkungan dan akhirnya masuk ke rantai makanan sehingga berpotensi mengancam kesehatan manusia. Jenis antibiotik Oksitetrasiklin berbahaya apabila dikonsumsi oleh ibu hamil dan ibu menyusui karena antibiotik ini masuk dalam golongan D yaitu jenis antibiotik yang harus dihindari pemakaiannya pada ibu hamil dan menyusui karena berdampak negatif pada perkembangan janin karena menghambat pertumbuhan tulang dan sejumlah efek

toksik pada ibu hamil yang menyebabkan gangguan fungsi ginjal, hati dan pankreas (Harry & Gondo, 2007)

2.2 Ikan Kakap Putih

2.2.1 Klasifikasi Taksonomi

Berikut ini adalah klasifikasi dari Ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) yang dikelompokkan dalam klasifikasi taksonomi sebagai berikut (FAO, 2007):

Phillum	: Chordata
Sub phillum	: Vertebrata
Klas	: Pisces
Subclas	: Taleostei
Ordo	: Percomorphi
Famili	: Centroponidae
Genus	: Lates
Species	: <i>Lates calcarifer</i> (Bloch)

2.2.2 Morfologi Ikan Kakap Putih

Berdasarkan *Food and Agriculture Organozation* (2007), karakter morfologi ikan Kakap Putih mempunyai bentuk tubuh memanjang. Kepala menjorong, dengan profil dorsal yang cekung menjadi cembung di depan sayap dorsal. Mulut besar, rahang atas panjang hingga mencapai belakang mata: gigi *villiform*, tidak dijumpai gigi canine. Terdapat tulang keras pada tepi bawah dari *preoperculum: operculum* dengan tulang kecil dan dengan sirip bergerigi di atas garis lateral. Sirip dorsal dengan 7 hingga 9 tulang dan 10 hingga 11 sirip lunak: duri tulang sangat dalam yang terbagi penuh dari bagian sirip lunak: sirip pectoral pendek dan bulat: bergerigi keras diatas dasarnya: sirip dorsal dan anal memiliki lembaran yang bersisik. Sirip anal bulat, dengan 3 tulang duri dan 7 - 8 sisik lunak: Sirip caudal bulat. Sisik besar *ctenoid* (kasar bila disentuh). Warna dasar tubuh coklat olive di atas dengan sisi samping. Ikan Kakap Putih yang hidup di lingkungan perairan laut dan air payau memiliki warna perut keperakan dan coklat emas

(biasanya saat masih muda), sedangkan saat dewasa berwarna biru-hijau atau abu-abu di atas dan keperakan di bawah.



Gambar 2. Ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) (www.eatingjellyfish.com)

2.2.3 Fisiologi

Secara fisiologi ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) atau barramundi adalah ikan yang mempunyai sifat toleransi yang tinggi terhadap kadar garam (*euryhaline*) dan merupakan jenis ikan yang hidup di sungai kemudian bermigrasi ke laut atau air payau untuk memijah (*katadromous*). Ikan Kakap Putih tersebar luas di wilayah tropis dan sub tropis Pasifik Barat dan Lautan Hindia, di antara 50°E - 160°W, 24°N - 25°S. Secara khusus Kakap Putih tersebar pada bagian Utara Asia, Utara Australia, Barat hingga Timur Africa (FAO 1974 dalam FAO, 2007).

Umumnya ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) adalah ikan liar yang hidup di laut. Namun saat ini ikan Kakap Putih sudah banyak dibudidayakan, teknik pembenihannya juga saat ini sudah sepenuhnya dikuasai sehingga distribusi benih untuk budidaya sudah cukup banyak. Karena memiliki habitat yang sangat luas Ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) dapat hidup di daerah laut yang berlumpur, berpasir, serta di dalam ekosistem mangrove, sehingga dalam budidayanya lebih mudah dengan tingkat keberhasilan yang cukup bagus. Ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) akan menuju daerah habitat aslinya saat memijah yaitu pada kisaran salinitas 30-32 ppt. Telur-telur yang telah menetas

akan beruaya menuju pantai dan larvanya akan hidup di daerah yang bersalinitas 29-30 ppt. Ketika ukuran larvanya semakin besar maka ikan Kakap Putih tersebut akan beruaya ke air payau (Mayunar, 2002).

2.3. Salinitas

Salinitas adalah total konsentrasi elektrolit yang terkonsentrasi atau terlarut dalam air (Nybakken, 1988). (Boyd, 1979) mendefinisikan salinitas sebagai konsentrasi total ion yang terlarut dalam air.

Tabel. 3. Klasifikasi lingkungan akuatik berdasarkan salinitas

Klasifikasi Lingkungan	Kisaran Slinitas (‰)
Air tawar	< 0,5
Oligohalin	0,5 -3,0
Mesohalin	3,0 – 16,5
Polihalin	16,5 – 30
Air laut	>30

Sumber: Sticney (1979)

Menurut Ross (1970), air laut mengandung 6 elemen besar, yaitu Cl, Na⁺, Mg⁺, SO₄²⁻, Ca²⁺, dan K⁺ (lebih dari 90% dari garam total yang terlarut) ditambah dengan elemen yang jumlahnya kecil (unsur mikro) seperti Br, Sr, dan B merupakan elemen yang mempunyai perbandingan tetap satu dengan yang lainnya, sedang sisanya berupa gas-gas terlarut, senyawa organik dan bahan partikel dimana umumnya mempunyai perbandingan yang berbeda.

Menurut Nybakken (1988), sifat osmotik air tergantung pada ion-ion yang terlarut dalam air tersebut, dimana makin besar jumlah ion yang terlarut, maka tingkat salinitas dan kepekatan osmotik larutan akan semakin tinggi dan akan bertambah besar pula tekanan osmotik media. Ion-ion yang paling dominan dalam menentukan tekanan osmotik (osmolaritas) pada air laut adalah ion Na⁺ (30,61 % dari total elektrolit) dan Cl⁻ (55,04% dari total elektrolit).

Tabel 4. Komposisi Ion Utama Penentu Salinitas Air Laut

Ion	Presentase
Kation :	
Na ⁺	30,40
Mg ⁺	3,70
Ca ⁺⁺	1,16
K ⁺	1,10
Sr ⁺	0,04
Anion :	
Cr	55,20
SO ₄ ²⁻	7,70
CO ₃ ⁻ dan HCO ₃ ⁻	0,19
H ₃ BO ₃ ⁻	0,07
Lain-lain	0,44

Sumber: Connaughey & Zottoli (1983)

Salinitas berhubungan erat dengan osmoregulasi pada hewan air, apabila terjadi perubahan salinitas yang mendadak dan dalam kisaran cukup besar, maka hewan air akan kesulitan dalam menyesuaikan pengaturan osmoregulasi tubuhnya sehingga dampaknya dapat menyebabkan kematian.

Menurut Kinne (1964), secara langsung salinitas akan mempengaruhi kehidupan organisme dalam hal laju pertumbuhan, konsumsi pakan, metabolisme, distribusi ikan dan tingkat kelangsungan hidup ikan. Dinyatakan pula bahwa perubahan salinitas dapat menyebabkan terjadinya perubahan laju metabolisme yang akan menurun apabila organisme berada diluar batas toleransi salinitasnya.

2.3.1. Salinitas dan Osmoregulasi

Osmoregulasi adalah proses mengatur konsentrasi cairan dan menyeimbangkan pemasukan dan pengeluaran cairan tubuh oleh sel atau organisme hidup. Proses ini dibutuhkan karena adanya perbedaan konsentrasi cairan tubuh dengan lingkungan disekitarnya. Selain itu osmoregulasi juga berfungsi sebagai proses pembuangan zat-zat yang tidak diperlukan oleh sel atau organisme hidup.

Menurut Gilles & Jeuniaux (1979), osmoregulasi pada organisme akuatik dapat terjadi dalam dua (2) cara yang berbeda,:

1. Upaya dalam menjaga osmokonsentrasi dari cairan di luar sel supaya tetap konstan terhadap apapun yang terjadi pada salinitas media di luar selnya.
2. Upaya dalam memelihara kondisi isoosmotik cairan di dalam sel terhadap cairan di luar sel.

Dari aspek ekofisiologis ada 2 kategori organisme air sehubungan dengan mekanisme fisiologisnya dalam menghadapi osmolaritas media (Mantel & Farmer, 1983; Nybakken 1988):

1. Organisme Osmokonformer, adalah organisme yang secara osmotik tidak setabil karena tidak memiliki kemampuan mengatur kandungan garam serta osmolaritas didalam cairan tubuhnya, karenanya osmolaritas cairan tubuhnya akan selalu berubah dan menyesuaikan dengan kondisi osmolaritas media tempat hidupnya, contohnya seperti avertebrata laut.
2. Organisme Osmoregulator, merupakan organisme yang memiliki mekanisme fisiologis untuk menjaga keseimbangan cairan tubuhnya dengan cara mengatur osmolaritas osmotik antara cairan dalam tubuhnya dengan cairan di luar tubuhnya, misalnya: kebanyakan vertebrata air.

Untuk kelangsungan hidupnya organisme akuatik harus menjaga keseimbangan osmotik dengan cara mempertahankan tekanan osmotik cairan tubuhnya dengan mekanisme regulasi osmotik. Regulasi adalah homeostasis dari organisme akuatik dalam mengatur keseimbangan *milleu interiurnya* yaitu antara volume air dan konsentrasi elektrolit yang terlarut dalam air media hidupnya (Affandi & Tang, 2002)

Menurut Fujaya (2004) mekanisme regulasi ion dan air terdiri dari 3 pola, yaitu:

1. Regulasi hipertronic atau hiperosmotik, yaitu pengaturan secara aktif

konsentrasi cairan tubuh yang lebih tinggi dari konsentrasi media misalnya terjadi pada ikan air tawar.

2. Regulasi hipotonik atau hipoosmotik, yaitu pengaturan secara aktif konsentrasi cairan tubuh yang lebih rendah dari konsentrasi media, missal pada ikan air laut.
3. Regulasi isotonik atau isoosmotik, yaitu bila kerja konsentrasi cairan tubuh sama dengan konsentrasi media, misalnya pada ikan-ikan yang hidup didaerah estuarin.

Untuk ikan air laut mekanisme osmoregulasinya pada prinsipnya adalah mempertahankan keseimbangan dengan cara melakukan ekskresi secara selektif pada ion-ion monovalent yaitu Na^+ dan Cl^- . Hal tersebut dikarenakan pada media/lingkungan air laut sebagian besar ion-ion diperlukan oleh ikan jumlahnya berlebihan. (Affandi & Tang, 2002)

Ikan air laut pada umumnya mempunyai osmolaritas darah (tekanan osmotik cairan internal) kisaran antara 380-450 mOsm/kg. sedangkan tekanan osmotik diluar kisaran antara 800-1200 mOsm/kg, sehingga air dalam tubuh ikan akan terdifusi keluar (Bond,1979). Ikan air laut memiliki konsentrasi garam yang besar dalam darahnya dan ikan air laut cenderung kehilangan air dalam sel-sel tubuhnya karena proses osmosis. Karena itulah insang ikan air laut aktif mengeluarkan garam dari tubuhnya, dan untuk mengatasi kehilangan air ikan akan meminum air laut sebanyak-banyaknya.

Manurut Affandi & Tang (2002), pada ikan teleostei air laut, air cenderung meresap keluar tubuhnya sebanyak 30% - 60%. Hilangnya air ini diisi kembali dengan cara meminum air laut dan sebagian diserap melalui lapisan kulit dan insang. Dijelaskan juga bahwa spesies-spesies ikan air laut biasanya meminum air laut sebanyak 7-35% dari berat badanya per harinya. Kisaran 60-80% air diserap masuk melalui usus dan bersama dengan air inilah ion-ion monovalent Na^+ , K^+ dan Cl^- masuk ke dalam tubuh.

2.3.2. Hubungan Osmoregulasi Dengan Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat

Farmakokinetik atau kinetika obat adalah nasib obat dalam tubuh atau efek tubuh terhadap obat. Farmakokinetik mencakup 4 proses, yaitu proses absorpsi (A), distribusi (D), metabolisme (M), dan ekskresi (E). Metabolisme atau biotransformasi dan ekskresi bentuk utuh atau bentuk aktif merupakan proses eliminasi obat. (Gunawan, 2009).

Pola metabolisme ikan laut dipengaruhi oleh kadar salinitas perairan tempat hidupnya, hal ini terkait dengan proses osmoregulasi yang terjadi dalam tubuh ikan tersebut. Pengaruh langsung salinitas adalah pada efek osmotiknya terhadap osmoregulasi, yang mempengaruhi kemampuan mencerna dan menyerap nutrisi dalam pakan. (Gilles & Pequeux, 1983). Pada kondisi hipoosmotik dan hiperosmotik ikan akan berusaha menyeimbangkan tekanan osmotik tubuhnya, proses ini memerlukan energi yang cukup besar sehingga akan mempengaruhi pada pertumbuhan dan tingkat daya tahan tubuh ikan, sedangkan pada kondisi isoosmotik proses yang diperlukan untuk menyeimbangkan tidak terlalu berat dan proses metabolisme sel berjalan normal sehingga penyerapan nutrisi pakan akan lebih banyak dipergunakan untuk pertumbuhan dan daya tahan tubuh. (Anggoro, *et al.*, 2013)

Hubungan antara kondisi osmolaritas ikan mempengaruhi terhadap proses distribusi pakan pada tubuh ikan, dan apabila pemberian obat antibiotik melalui pakan maka proses yang terjadi pada obat yang diberikan kurang lebih sama dengan pakan yang di konsumsi. Kondisi osmoregulasi pada individu ikan berpengaruh pada proses penyebaran antibiotik dan metabolitnya ke dalam tubuh ikan. Proses metabolisme ikan dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal, pengaruh faktor eksternal seperti kondisi salinitas dari perairan mempengaruhi proses metabolisme dari ikan, proses metabolisme ikan pada kondisi hiperosmotik/hipoosmotik tentu berbeda dengan pada kondisi isoosmotik. Pengaruh salinitas terhadap efisiensi pemanfaatan pakan dapat terjadi baik secara langsung maupun tak langsung, pengaruh langsung salinitas adalah pada efek osmotiknya terhadap osmoregulasi, kemampuan cerna dan penyerapan nutrisi pakan (Gilles & Pequeux, 1983).

Pada kondisi regulasi hiperosmotik atau hipoosmotik membutuhkan energi untuk melakukan osmoregulasi cukup besar sehingga sebagian besar energi yang diperoleh dari pakan akan digunakan untuk proses osmoregulasi, sehingga energi sisa yang digunakan untuk perbaikan dan pembentukan sel-sel baru sangat terbatas. Dengan kecilnya energi untuk perbaikan dan pembentukan sel-sel baru maka tentu fungsi sel akan terganggu karenanya laju proses metabolisme tidak berjalan optimal.

Namun apabila regulasi yang terjadi adalah regulasi isoosmotik dimana tekanan osmotik media sama dengan tekanan osmotik cairan tubuh maka fungsi sel akan berjalan normal sehingga laju metabolisme juga akan normal sehingga porsi pembelanjaan energi untuk proses osmoregulasi lebih sedikit, sisa energy yang didapat akan digunakan untuk perbaikan dan pembentukan sel baru (pertumbuhan) oleh karenanya pada kondisi ini biasanya konsumsi pakan akan meningkat dan laju pertumbuhan ikan juga akan meningkat.

2.4. Residu Antibiotik

Bahan-bahan aditif yang berupa obat-obatan, mineral atau hormon yang masuk atau sengaja dimasukkan ke dalam tubuh individu akan mengalami berbagai macam proses yaitu penyerapan, distribusi, metabolisme dan eliminasi.

Proses di atas kecepatannya tergantung pada jenis dan bentuk senyawa, cara masuknya dan kondisi jaringan internal yang memprosesnya. Apabila aplikasi pengobatan melalui pakan (oral), yaitu dengan mencampur antibiotik pada pakan maka antibiotik tersebut akan mengalami proses penyerapan pada saluran pencernaan yang sebagian besar dilakukan oleh organ usus, kemudian setelah terjadi proses penyerapan senyawa dalam bentuk asli maupun metabolitnya akan didistribusikan oleh darah ke seluruh tubuh.(Rahayu, 2010)

Proses metabolisme akan terjadi pada organ-organ tubuh dan pada sel-sel jaringan tubuh, sedangkan proses eksresi akan dilakukan oleh alat-alat eksresi terutama ginjal dalam bentuk urine dan pada usus dalam bentuk feses. Namun dari keseluruhan kandungan senyawa-senyawa tersebut sebagian kecil baik dalam bentuk asli maupun metabolitnya akan tertinggal atau tertahan dalam jaringan

dalam waktu tertentu tergantung pada Waktu Henti Obat senyawa atau metabolit tersebut. Kecepatan eliminasi dipengaruhi juga oleh kondisi individu hewan uji, kecepatan eliminasi akan lebih cepat pada hewan yang sehat dari pada yang sakit, karena pada kondisi sakit metabolisme akan terganggu dan mempengaruhi kecepatan eliminasi.

Apabila pemberian zat aditif berupa antibiotik misalnya dilakukan berulang-ulang dan dalam jangka waktu yang lama maka akan terjadi timbunan senyawa atau metabolitnya di dalam tubuh, dan hal tersebut yang disebut sebagai residu. Menurut (Rahayu, 2010) residu antibiotik adalah akumulasi dari antibiotik dan metabolitnya dalam jaringan organ setelah pemakaian antibiotik.

Keberadaan residu antibiotik pada daging ikan dan produk budidaya udang saat ini menjadi perhatian karena produk ini prosentase pasarnya adalah pasar ekspor, dimana pasar tujuan ekspor mensyaratkan produk yang dikirim bebas kandungan residu antibiotik. Kontaminasi residu antibiotik pada daging ikan dan udang disinyalir diperoleh dari profilaksis dan aplikasi pakan buatan yang di dalamnya terdapat antibiotik. Namun demikian pengawasan dan pendataan tentang pemakaian antibiotik pada kegiatan produksi budidaya ikan dan udang di Indonesia belum terdata secara detail.

2.5. Resistensi Antibiotik

Tripathi (2003) menyampaikan resistensi didefinisikan sebagai tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotik secara sistemik dengan dosis normal yang seharusnya atau kadar hambat minimalnya. Sedangkan *multiple drugs* resisten didefinisikan sebagai resistensi terhadap dua atau lebih obat maupun klasifikasi obat. Sedangkan *cross resistance* adalah resistensi suatu obat yang diikuti dengan obat lain yang belum pernah dipaparkan

Menurut Utami, (2011) Resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik dapat terjadi karena beberapa hal, antara lain :

- (1) Adanya mikroorganisme yang menghasilkan enzim yang dapat merusak aktivitas obat
- (2) Terjadinya perubahan kondisi permeabilitas dari mikroorganisme

- (3) Adanya modifikasi *reseptor site* pada bakteri sehingga menyebabkan afinitas obat berkurang
- (4) Terjadi mutasi dan transfer genetik.

Resistensi bakteri terhadap antibiotik biasanya terjadi karena adanya perubahan genetik dan diikuti dengan serangkaian proses seleksi oleh antibiotik yang diberikan. Seleksi yang dilakukan antibiotik adalah mekanisme dimana antibiotik membunuh atau menekan bakteri yang peka dan membiarkan bakteri yang resisten untuk tetap tumbuh. Dalam proses ini terjadi dikarenakan penggunaan antibiotik yang sama berulang-ulang dan tidak terkontrol.

Penyebab utama resistensi antibiotika adalah penggunaannya yang meluas dan irasional. Pada budidaya perikanan beberapa dekade ini tidak terlepas pada pemanfaatan antibiotik sebagai salah satu faktor pendukung kegiatan proses produksi, namun kadang kala dalam aplikasinya banyak terjadi kekeliruan dan salah sasaran, sebab banyak terjadi kesalahan persepsi dalam penggunaan antibiotik yang terkadang dianggap sebagai obat sapu jagat, sebab masih cukup banyak ditemukan penggunaan antibiotik untuk pengobatan serangan virus yang tentunya salah sasaran.

Beberapa spesies bakteri dapat bertahan hidup pada kondisi yang tidak menguntungkan atau perubahan lingkungan setelah memilih mutasi yang meningkatkan kebugaran mereka dalam kondisi baru. Selain itu, bakteri memanfaatkan elemen genetik, seperti plasmid bahkan beberapa gen ini dapat memberikan kemampuan untuk melawan efek antibiotik (Romero *et al.*, 2012) Resistensi dalam hal ini dikelompokkan berdasarkan resistensi pada ikan target pengobatan dan juga resistensi pada manusia sebagai pengkonsumsi ikan yang di budidayakan.

Terdapat beberapa faktor yang mendukung terjadinya resistensi, antara lain :

1. Penggunaannya yang kurang tepat (irasional) terlalu singkat, dalam dosis yang terlalu rendah, diagnosa awal yang salah, dalam potensi yang tidak kuat.

2. Dalam konteks budidaya perikanan penggunaan antibiotik cenderung tidak terkontrol dimana banyak ditemukan penggunaan antibiotik untuk pengobatan suatu penyakit ikan tanpa melalui proses peresepan oleh pihak yang berkompeten dalam hal ini seperti dokter hewan atau pihak lain yang diberikan wewenang untuk memberikan resep pengobatan.
3. Penggunaannya untuk hewan dan binatang ternak, antibiotik juga dipakai untuk mencegah dan mengobati penyakit infeksi pada hewan ternak. Dalam jumlah besar antibiotik digunakan sebagai suplemen rutin untuk profilaksis atau merangsang pertumbuhan hewan ternak. Bila dipakai dengan dosis subterapeutik, akan meningkatkan terjadinya resistensi.
4. Promosi komersial dan penjualan besar-besaran oleh perusahaan farmasi serta didukung pengaruh globalisasi, memudahkan terjadinya pertukaran barang sehingga jumlah antibiotika yang beredar semakin luas. Memudahkan akses masyarakat luas terhadap antibiotik.
5. Kurangnya penelitian yang dilakukan para ahli untuk menemukan antibiotik baru.
6. Lemahnya pengawasan yang dilakukan pemerintah dalam distribusi dan pemakaian antibiotik

2.5.1. Resistensi Oksitetrasiklin

Dalam saluran pencernaan ikan terdapat banyak bakteri dan ketika ikan sakit dan diobati oleh antibiotik spektrum luas yang pengobatannya melalui pakan otomatis bakteri pathogen maupun yang non pathogen yang terdapat dalam tubuh ikan akan terdampak. Bakteri yang sudah mempunyai kode resistensi di dalamnya akan dikeluarkan melalui proses ekskresi seperti feses dan urine ke lingkungan. Dalam lingkungan tersebut dimungkinkan akan terjadi transfer horizontal antara bakteri resisten dari ikan terhadap bakteri lingkungan sehingga potensi terjadinya resistensi pada bakteri lingkungan terhadap jenis antibiotik yang diberikan. Sedangkan mekanisme resistensi pada antibiotik tetrasiklin dan turunannya termasuk di dalamnya adalah oksitetrasiklin menurut Sudigdoadi, (2001). resistensi terjadi karena perubahan permeabilitas envelop sel mikroba. Pada sel yang peka, obat akan

berada pada lingkungan dan tidak akan meninggalkan sel, sedangkan pada sel-sel yang resisten obat tidak dapat di transportasikan secara aktif ke dalam sel atau akan hilang dengan cepat sehingga konsentrasi hambat minimal tidak dapat dipertahankan.

Resiko resistensi pada biota nontarget dari pengobatan cukup besar karena diketahui sebagian besar residu dari antibiotik terbuang ke lingkungan dan mengendap cukup lama di sedimen. Adanya residu pada sedimen tersebut berpeluang untuk terjadinya resistensi biota sedimen selain terjadinya bioakumulasi pada biota yang hidup dalam sedimen seperti siput misalnya. Samuelsen, *et al.*, (1992) beranggapan bahwa residu obat dari hewan bukan-target juga dapat berpeluang mentransfer antibiotik masuk ke dalam populasi manusia.

Beberapa penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa kandungan residu juga ditemukan pada biota non target di wilayah sekitar kegiatan budidaya, pada penelitian Björklund, *et al.*, (1990) mendeteksi keberadaan Oksitetrasiklin dengan konsentrasi 0,2 µg/g hingga 1,3µg/g pada sampel kerang dari bleak (*Aburnus alburnus*) di Norwegia. Sampel mereka diperoleh dari lokasi dekat dengan tambak salmon pada hari terakhir pengobatan menggunakan antibiotik, ditemukan juga residu antibiotik lain pada ikan liar yang ada di sekitar kawasan budidaya salmon di Norwegia. (Samuelsen *et al.*, 1992)

Selain masalah resistensi bakteri, dampak ekologis pemakaian antibiotik yang tidak rasional juga menyebabkan terjadinya kematian pada bakteri yang ada di lingkungan yang tidak dapat bertahan. Resiko yang dapat terjadi dari hal ini adalah terganggunya keseimbangan ekosistem karena berkurangnya bakteri-bakteri tertentu yang juga berperan dalam menjaga keseimbangan lingkungan.

2.6. *Maximum Residue Limit (MRL)*

Maximum Residue Limit (MRL) adalah konsentrasi maksimum residu pada substansi yang secara legal diperbolehkan atau diakui dapat diterima dalam atau pada makanan (Nordlander, 2003). Transisi dari konsep “*Zero Residue*” ke konsep MRL mungkin disebabkan oleh perkembangan dalam ilmu toksikologi. Secara konsep MRL disusun dari 2 hal yaitu: NOEL

(*No-Observed-Effect Level*) dan ADI (*Acceptable Daily Intake*). NOEL merupakan dosis terendah yang tidak menimbulkan efek toksikologi (berdasarkan eksperimen pada hewan percobaan). ADI adalah sebuah perhitungan jumlah obat yang dapat dimakan setiap harinya selama masa hidup, yang biasanya diekspresikan berdasarkan berat tubuh, dimana tidak akan ada bahaya yang ditimbulkan (Nordlander,2003).

Berdasarkan *Commission Regulation* (EU) No. 37/2010 tentang *pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin* ditetapkan *Maximum Residue Limit* (MRL) Oksitetrasiklin pada daging adalah sebesar 100 ppb.

Nilai MRL yang ditetapkan tersebut merupakan kebijakan perdagangan di wilayah Uni Eropa yang dijadikan dasar untuk perlindungan konsumen dan kepentingan ekologis di kawasan tersebut. Untuk MRL Oksitetrasiklin yang dimaksudkan bahwa semua produk pangan yang masuk dan diperdagangkan di Uni Eropa harus memenuhi kriteria nilai MRL maksimum adalah 100 ppb. Sedangkan untuk batasan nilai MRL yang ditetapkan dalam Peraturan Dirjen Perikanan Budidaya Kementerian Kelautan dan Perikanan (KKP) terhadap produk perikanan adalah sebesar 50% dari nilai MRL (50 ppb) (Dirjen Perikanan Budidaya, 2015)

2.7. Waktu Henti Obat

Withdrawal time atau sering juga disebut sebagai *withdrawal period*, adalah waktu semenjak pemberian obat terakhir sampai waktu ketika konsentrasi residu dibawah nilai baku mutu yang ditetapkan. Nilai Waktu Henti Obat antibiotik diperlukan sebagai dasar pengobatan sehingga efektifitas obat dalam proses penyembuhan dapat terjaga. Sedangkan menurut Peraturan Dirjen Perikanan budidaya (2015) *Withdrawal time* atau Waktu Henti Obat adalah waktu yang diperlukan oleh tubuh ikan untuk mengeliminasi seluruh obat dari jaringan tubuh sejak obat tersebut terakhir diberikan.

Sedang dari aspek keamanan pangan dan aspek lingkungan nilai Waktu Henti Obat suatu residu obat perlu diketahui untuk penentuan tingkat keamanan pangan apakah suatu produk aman di konsumsi atau aman bagi lingkungan.

2.8. ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*)

ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent assay*) *Immunoassay* adalah istilah yang terdiri dari kata “*immuno*” (immunologi, immunochemical reaksi antara antigen dan antibody) dan “*assay*” (menunjukkan kemurnian suatu zat yang terdapat pada senyawa tertentu) jadi *Immunoassay* berarti metode untuk mengukur zat tertentu dalam campuran menggunakan antibody spesifik untuk mengikatnya. Jadi ELISA merupakan salah satu metode immunoassay menggunakan antibody untuk menangkap pada antigen dan enzim sebagai marker antibody untuk memperkirakan jumlah antigen. (Wakabayashi, 2010)

Dalam metode ini komponen pentingnya adalah antibody (antiserum) dan antigen, dalam ELISA kita menggunakan antibody sebagai pengikat dengan tingkat antigen dengan kekhususan tinggi sesuai substansi yang akan diukur. Dengan tingkat kekhususan yang tinggi maka diharapkan antigen yang terikat merupakan antigen spesifik yang mempunyai identitas khusus yang mencirikan sebagai substansi yang diukur. Metode ELISA juga mendukung untuk analisis secara kualitatif maupun kuantitatif, dengan adanya limit deteksi dapat dihasilkan berupa data kualitatif apabila hanya mengacu pada nilai limit deteksi saja tanpa memperhitungkan konsentrasi yang didapat. Sedang akan bersifat kuantitatif apabila memperhitungkan nilai konsentrasi yang didapat.

2.9. Kerangka Konsep

Penggunaan antibiotik pada kegiatan budidaya perikanan di Indonesia disinyalir cukup besar baik pada perikanan darat (budidaya air tawar) budidaya payau (udang dan bandeng) bahkan pada budidaya ikan laut. Secara signifikan antibiotik mampu mendongkrak volume produksi, oleh karena itu penggunaan antibiotik menjadi hal wajib pada usaha budidaya perikanan di Indonesia. Namun permasalahan kembali muncul karena penggunaan antibiotik tidak terkontrol berpotensi menyebabkan terjadinya resistensi pada jenis penyakit-penyakit bakterial tertentu, bahkan juga menimbulkan permasalahan bagi lingkungan akibat cemaran residunya. Menurut Dewi, *et. al.* (2014) Kandungan residu antibiotik dapat membahayakan bagi kesehatan manusia yang mengkonsumsinya, karena

dapat menyebabkan reaksi alergi, reaksi resistensi akibat mengkonsumsi dalam konsentrasi rendah dalam jangka waktu yang lama. Selain itu adanya isu global tentang keamanan pangan yang menyoroti tentang penggunaan antibiotik pada produk-produk perikanan, mempengaruhi persepsi keamanan pangan dan kebertrimaan konsumen terhadap produk-produk perikanan Indonesia.

Diperlukan regulasi yang ketat tentang pemanfaatan antibiotik pada kegiatan budidaya perikanan sehingga aplikasi material tambahan seperti antibiotik yang kiranya mempunyai efek samping yang kurang baik bisa diminimalisir. Namun dalam penyusunan regulasi tersebut diperlukan basis data study tentang material yang akan diatur secara detail, sedangkan saat ini untuk jenis antibiotik yang beredar di Indonesia khususnya yang dimanfaatkan pada kegiatan budidaya ikan profilnya belum cukup lengkap.

Berdasarkan urain di atas perlu dilakukan kajian lebih detail tentang antibiotik untuk mendapatkan data profil dari antibiotik yang biasa dimanfaatkan untuk kegiatan budidaya perikanan. Pada penelitian ini akan dilakukan serangkaian ujicoba skala laboratorium terhadap jenis antibiotik Oksiterasiklin yang diberikan pada ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) ukuran konsumsi selama beberapa waktu, harapanya melewati penelitian ini akan didapatkan data profil lebih detail tentang antibiotik Oksitetrasiklin yang diaplikasikan pada ikan laut khususnya pada spesies Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) berupa data Waktu Henti Obat ($t_{1/2}$) residu antibiotik pada ikan objek terhadap nilai Maksimum Residu Limit (MRL) yang sudah ditetapkan.

Profil Ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) merupakan komoditas yang sudah banyak dibudidayakan karena teknologi budidayanya sudah dikuasai. Secara fisiologis ikan ini mempunyai sifat toleransi yang tinggi terhadap kadar garam (*euryhaline*) karena dapat hidup dengan baik pada media yang kisaran salinitasnya rentangnya cukup besar. Nilai salinitas air media tempat hidup berpengaruh terhadap tingkat kinerja osmotik dari ikan kakap karena mempengaruhi proses metabolisme tubuh.

Pada ikan laut pada umumnya mempunyai osmolaritas darah (tekanan osmotik cairan internal) lebih rendah dari pada tekanan osmotik

media/lingkungannya, sehingga secara alami air akan mengalir dari dalam tubuh ikan ke lingkungan secara osmose melalui proses ekskresi seperti melalui insang, ginjal dan dari tubuhnya. Untuk mengantisipasi dan mempertahankan konsentrasi garam dalam tubuhnya ikan akan banyak minum air laut.

Proses osmoregulasi ikan berkaitan dengan bioenergetika dalam tubuh ikan, pada kondisi hiperosmotik ataupun hipoosmotik, ikan biasanya akan melakukan kerja osmotik yang cukup berat untuk mempertahankan kondisi osmotiknya supaya seimbang. Proses ini tentunya memerlukan energi yang cukup besar sehingga tentu berpengaruh pada proses metabolisme ikan, dan apabila ikan sedang dalam masa pengobatan tentu proses ini akan berpengaruh pada peredaran obat ke tubuh ikan, sehingga mempengaruhi juga pada nilai residu pada tubuh ikan.

Output yang diharapkan adalah berupa data rinci tentang profil antibiotik Oksitetrasiklin yang diaplikasikan pada ikan laut pada spesies ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) pada media bertekanan osmotik tertentu berupa nilai Waktu Henti Obat (*Withdrawal Time*), dan data nilai konsentrasi residu antibiotik yang terbuang ke lingkungan. Adanya profil data tersebut dapat dijadikan acuan dalam penyusunan regulasi tentang pengendalian penggunaan antibiotik pada kegiatan budidaya perikanan, serta untuk mengedukasi para pembudidaya agar lebih bijak dalam penggunaan berbagai unsur tambahan pada kegiatan budidaya yang mereka lakukan.

2.10. Hipotesis

Dari uraian latar belakang dan permasalahan yang disampaikan diatas, maka dapat dikemukakan hipotesis sebagai berikut:

Kaitannya dengan penentuan Waktu Henti Oksitetrasikin pada ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch) dapat dilihat kandungan residu pada daging ikan, dugaan hipotesis pada kandungan residu di daging ikan adalah :

H₀ : Pemberian antibiotik Oksitetrasiklin melalui pakan pada ikan uji tidak berpengaruh pada kadar residu antibiotik Oksitetrasiklin pada daging ikan uji.

H1 : Pemberian antibiotik Oksitetrasiklin melalui pakan pada ikan uji berpengaruh pada kadar residu antibiotik Oksitetrasiklin pada daging ikan uji.

Terkait dengan pengaruh pemberian antibiotik pada ikan uji terhadap lingkungan pemeliharaan maka dapat disampaikan dugaan hipotesis sebagai berikut:

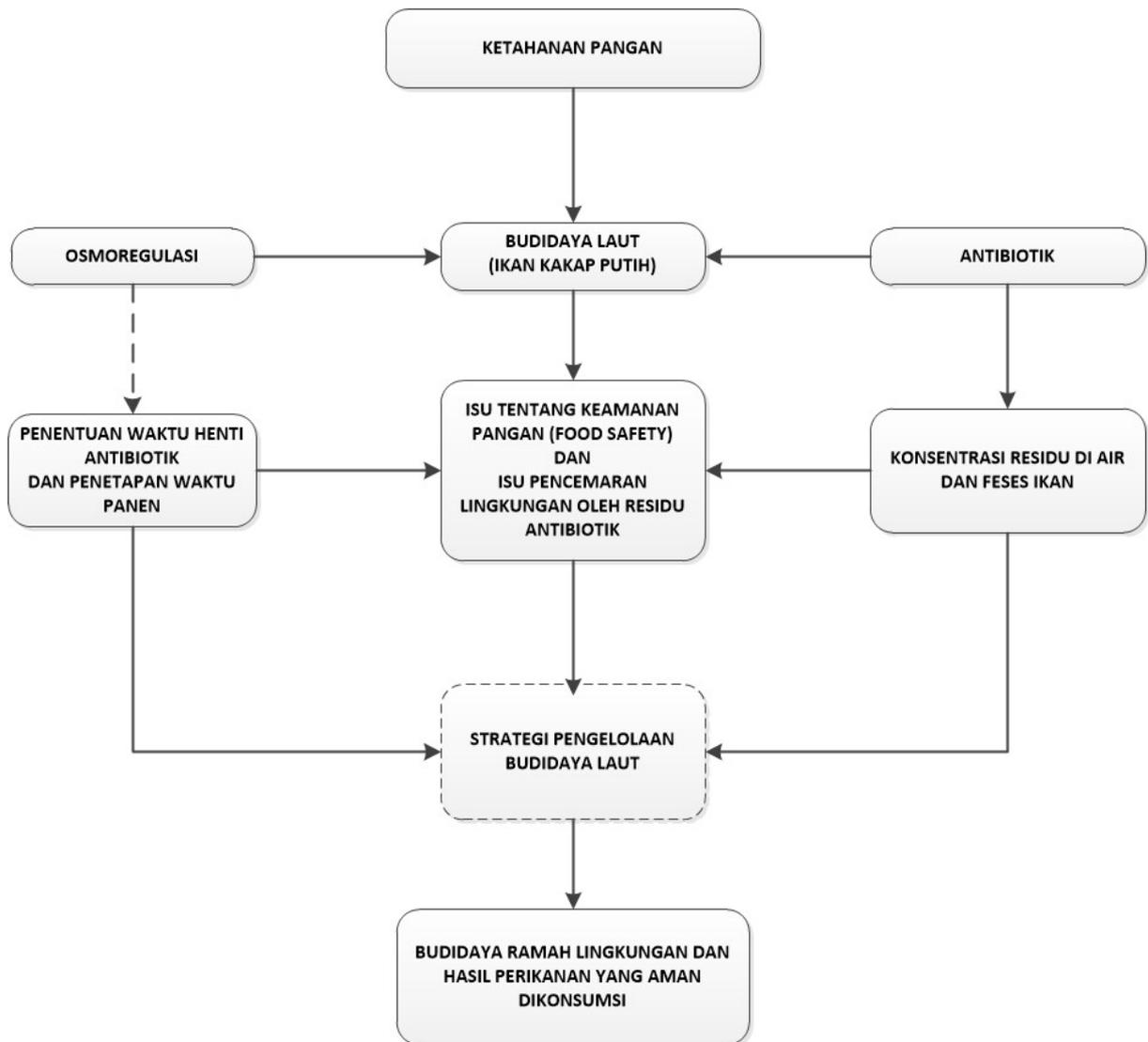
H0 : Pemberian antibiotik Oksitetrasiklin melalui pakan pada ikan uji tidak mempengaruhi kadar residu antibiotik Oksitetrasiklin di lingkungan pemeliharaan.

H1 : Pemberian antibiotik Oksitetrasiklin melalui pakan pada ikan uji mempengaruhi kadar residu antibiotik Oksitetrasiklin di lingkungan pemeliharaan.

Kaedah pengambilan keputusan menggunakan uji parametrik dengan uji *Independent-Sampel T Test*, yaitu membandingkan rata-rata data dari 2 kelompok berbeda, dengan kriteria sebagai berikut :

Jika signifikansi T hitung $\geq 0,05$ maka H0 diterima, H1 ditolak.

Jika signifikansi T hitung $\leq 0,05$ maka H1 diterima, H0 ditolak



Gambar 3. Kerangka Konsep Pemikiran