

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Amoksisilin**

##### **2.1.1 Pengertian Amoksisilin**

Amoksisilin memiliki nama lain *D(-)-α-amino-p-hydroxybenzylpenicillin*, amoksisilin atau amoksisiline. Rumus kimia amoksisilin adalah *(2S,5R, 6R)-6[[ (2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimetyl-7oxo-4-thia-1-aza-bicyclo[3.2.0] heptane-2-carboxylic acid* (Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2014; Moffat *et al.*, 2004). Amoksisilin termasuk antibiotik spektrum luas yang sering diresepkan pada anak untuk pengobatan pneumonia dan penyakit lain, termasuk infeksi bakteri pada telinga, sinus, tenggorokan, saluran kemih, kulit, abdomen dan darah. Amoksisilin diformulasikan dalam kapsul konvensional, tablet, bubuk untuk suspensi oral, dan tablet dispersibel (UNICEF, 2013).

##### **2.1.2 Amoksisilin Generik Berlogo**

Obat generik adalah obat dengan nama resmi *International Non Proprietary Names* (INN) yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat yang

dikandungnya (Menteri Kesehatan RI, 2010). Obat generik memiliki kesamaan daftar nama referensi obat dengan berhubungan pada kondisi penggunaan, bahan aktif, rute administrasi, bentuk dosis, kekuatan, keselamatan, karakteristik performa dan labeling (Rohilla *et al.*, 2011).

Obat generik harus sama tujuan penggunaan dengan produk pelopor yang menyediakan prototipe. Terkadang obat generik memiliki warna, rasa, dan bahan aktif berbeda dan juga tidak terlihat sama satu merek dengan yang lainnya karena merek dagang. Obat generik juga telah melalui ulasan ilmiah yang ketat untuk memastikan keamanan dan kemanjuran, tetapi ada banyak kesalahpahaman tentang kualitas, efektivitas, durasi tindakan, dan khasiat mengenai produk obat generik (Rohilla *et al.*, 2011).

### **2.1.3 Amoksisilin Generik Bermerek**

Obat generik bermerek/bernama dagang adalah obat generik dengan nama dagang yang menggunakan nama milik produsen obat yang bersangkutan (Menteri Kesehatan RI, 2010). Obat generik bermerek adalah produk inovator/pelopor yang mengalami dan melewati tes teliti dan terlibat evaluasi dalam pengembangan produk obat. Obat generik bermerek/inovator lebih mahal dibanding obat generik (Rohilla *et al.*, 2011).

Obat generik bermerek dasarnya produk obat generik dan dipasarkan oleh perusahaan farmasi dibawah nama merek yang populer dan terkenal dalam perdagangan (Rohilla *et al.*, 2011). Contoh nama dagang amoksisilin antara lain amolin, amopenixin, amoxa, amoxycillin, amoxypen, sumox, piramox, amoxil, amoxican (Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2014).

#### **2.1.4 Farmakokinetik**

Absorpsi dari amoksisilin tidak terganggu oleh makanan. Amoksisilin berikatan dengan protein dalam plasma sekitar 20% dan diekskresi dalam bentuk aktif didalam urin (Brunton *et al.*, 2008; Harvey *et al.*, 2009).

Amoksisilin memiliki kegunaan klinik yang luas tidak hanya karena sebagai antibakteri spektrum luas tetapi juga karena *bioavailability* yang tinggi (70-90%) dengan kadar puncak pada plasma terjadi dengan waktu 1–2 jam dan dosisnya tergantung, umumnya 1,5–3 kali lebih besar dibanding ampisillin setelah dosis oral. Amoksisilin terdistribusi pada banyak jaringan termasuk hati, paru, prostat, otot, empedu, asites, cairan pleura dan sinovial dan cairan okular, terakumulasi dalam cairan amnion dan melewati plasenta tapi buruk melewati sistem saraf pusat (Kaur *et al.*, 2011).

Amoksisilin memiliki *oral availability* 93%. Amoksisilin berikatan dengan protein didalam plasma 18%. Amoksisilin diekskresikan pada urine sekitar 86% dan pembersihannya 10,8 L/h/70kg. Amoksisilin memiliki volume distribusi 19 L/70kg dan waktu paruh 1,7 jam (Katzung, 2006). Amoksisilin dapat melewati plasenta, sedikit diekskresikan pada air susu ibu (ASI) dan sedikit melewati *cerebrospinal fluid* (CSF) (Adesanoye *et al.*, 2014).

Amoksisilin generik memiliki waktu paruh absorpsi 2,25 jam, laju absorpsi ( $K_a$ ) 0,308/jam, waktu paruh eliminasi 3,25 jam, laju eliminasi ( $K$ ) 0,185/jam, intersep 580 mg/jam, bioavailabilitas per oral 93%, dan laju ekskresi 0,498/jam. Amoksisilin generik bermerek memiliki waktu paruh absorpsi 1,75 jam, laju absorpsi ( $K_a$ ) 0,396/jam, waktu paruh eliminasi 5 jam, laju eliminasi ( $K$ ) 0,139/jam, intersep 320 mg/jam, bioavailabilitas amoksisilin per oral 93% dan laju ekskresi amoksisilin 0,477/jam. Perbedaan dalam farmokinetik antara obat generik dan generik bermerek dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan pada resipien obat (Wahyudin *et al.*, 2010).

Hasil penelitian menunjukkan dua amoksisilin generik memiliki *area under curve* 50,2 dan 51,9 hmg/l, konsentrasi plasma maksimal 14,1 dan 15,7 mg/l dan waktu untuk konsentrasi maksimal 2,08 dan 1,96 jam. Sedangkan amoksisilin generik bermerek memiliki *area under*

*curve* 54,9 hmg/l, konsentrasi plasma maksimal 16,1 mg/l dan waktu untuk konsentrasi maksimal 2,04 jam (Tacca *et al.*, 2009).

### **2.1.5 Farmakodinamik**

Amoksisilin adalah bakterisidal yang rentan terhadap organisme melalui penghambatan biosintesis dinding sel mukopeptida selama tahap penggandaan bakteri (Imoisili, 2008). Amoksisilin lebih efektif melawan mikroorganisme gram positif dibanding gram negatif, dan mendemonstrasikan efikasi lebih baik dibanding penisillin, penisillin V dan dibanding antibiotik lain dalam pengobatan penyakit atau infeksi yang beragam (Kaur *et al.*, 2011).

Amoksisilin bekerja dengan mengikat pada ikatan penisilin protein 1A (PBP-1A) yang berlokasi didalam dinding sel bakteri. Penisillin (amoksisilin) mengasilasi penisilin-mensensitifkan transpeptidase C-terminal domain dengan membuka cincin laktam menyebabkan inaktivasi enzim, dan mencegah pembentukan hubungan silang dari dua untai peptidoglikan linier, menghambat fase tiga dan terakhir dari sintesis dinding sel bakteri, yang berguna untuk divisi sel dan bentuk sel dan proses esensial lain dan lebih mematikan dari penisillin untuk bakteri yang melibatkan mekanisme keduanya litik dan non litik (Kaur *et al.*, 2011).

### 2.1.6 Toksikologi

Amoksisilin menunjukkan efek samping sebagai reaksi hipersensitivitas seperti urtikaria, demam nyeri sendi, diare, syok anafilaksis, ruam eritematosus, leukemia limfatik kronik, dan iritasi gastrointestinal (Adesanoye *et al.*, 2014). Studi *farmacovigilance* dilakukan untuk mendokumentasikan efek samping obat dalam program WHO untuk *International Drug Monitoring* (IDM) dari Januari 1988 sampai Juni 2005, database *Pharmacovigilance Inter-regional Group* (GIF) mengumpulkan 37,906 laporan, yang 1095 terkait dengan amoksisilin. Persentase reaksi efek samping pada kulit 82%, gastrointestinal 13%, hepatic 4%, dan hematologi 2% (Kaur *et al.*, 2011).

Beberapa dosis amoksisilin yang umum digunakan untuk per oral yaitu 0,25–0,5 g tid untuk dosis dewasa, dan 20–40 mg/kg/hari dalam tiga dosis untuk dosis anak (Katzung, 2006). Amoksisilin memiliki toksisitas akut pada tikus, *lethal dose oral* pada referensi Beecham Research Laboratories untuk tikus jantan lebih besar dari 5000mg/kgBB, *lethal dose oral* pada referensi Hardy, Palmer dan Cozens untuk tikus jantan lebih besar dari 5500 mg/kgBB atau untuk tikus betina lebih besar dari 8200 mg/kgBB (WHO, 2012).

## 2.2 Hati

### 2.2.1 Fisiologi Hati

Hati merupakan organ yang sangat penting bagi kehidupan karena melakukan berperan dalam penyusunan biokimia yang luas dan fungsi metabolik, termasuk membersihkan tubuh dari zat yang merugikan jika dibiarkan menumpuk dan mengeluarkan metabolit obat. Hati merupakan tempat pertama bagi sebagian besar nutrisi yang diserap oleh dinding usus, pasokan sebagian besar protein plasma dan mensintesis empedu yang optimal dalam penyerapan lemak serta untuk mengekskresikan cairan. Hati memiliki peran dalam inaktivasi variasi substansi meliputi racun, steroid dan hormon lainnya, dan sintesis protein (Barrett *et al.*, 2010).

Hati memiliki peran penting dalam menentukan toksisitas obat karena berperan dalam metabolisme, transportasi, dan pembersihan zat asing. Metabolisme obat dapat digambarkan melalui dua fase yaitu tahap I bioaktivasi/toksifikasi, dan tahap II reaksi detoksifikasi. Pada reaksi fase I, biotransformasi dari obat induk melibatkan penambahan dari hidroksi, karboksi, amino atau kelompok thiol fungsional yang diperlukan untuk menyelesaikan fase berikutnya dari detoksifikasi dan yang membuat senyawa lebih hidrofilik. Reaksi Fase II melibatkan konjugasi dengan substansi kecil endogen, yang selanjutnya meningkatkan hidrofilitas,

memungkinkan metabolit akan diekspor ke sirkulasi sinusoidal untuk pembersihan, atau ke empedu (Corsini dan Bortolini, 2013).

### 2.2.2 Hepatotoksisitas

*Drug-induced liver injury* (DILI) didefinisikan sebagai cedera hati dikarenakan oleh berbagai obat, jamu atau xenobiotika lainnya, yang menyebabkan kelainan dalam pemeriksaan hati atau disfungsi hati dengan alasan eksklusi dari etiologi lain. DILI adalah salah satu dari penyebab utama gagal hati akut di Amerika Serikat, terhitung sekitar 13% dari kasus akut gagal hati. Antimikroba dan agen untuk sistem saraf pusat adalah penyebab paling umum dari DILI dan kesehatan makanan atau suplemen makanan terhitung sekitar 7% dari kasus DILI di Amerika Serikat (Suk dan Kim, 2012).

Obat yang metabolismenya didominasi di hati lebih sering dikaitkan dengan peristiwa merugikan bagi hati dibandingkan dengan obat yang tidak mengalami metabolisme signifikan di hati (Fisher *et al.*, 2015). Metabolisme dari xenobiotika seperti obat dapat mengarah pada biotransformasinya menjadi substansi reaktif yang mencederai sel dan kadar seluler. Obat dan xenobiotik juga dapat memberikan peningkatan radikal bebas dan spesies reaktif yang berimplikasi pada banyak kondisi dan keadaan patologi (Adesanoye *et al.*, 2014).



Tanda klinis hepatotoksisitas dapat terprediksi atau tidak terprediksi. Reaksi terprediksi biasanya terkait dosis dan terjadi pada kebanyakan orang yang terpapar setelah beberapa rentang untuk toksisitas telah tercapai. Reaksi hepatotoksisitas tidak terprediksi terjadi tanpa tanda, tidak terkait dengan dosis, dan memiliki variasi periode laten, rentang dari beberapa hari sampai 12 bulan. Banyak obat membuat pola cedera yang memiliki karakteristik biokimia, klinis, histologis, dan ciri kronologi atau kombinasinya (Navarro dan Senior, 2006).

Tiga kelas antibakterisidal seperti quinolon, aminoglikosida, dan beta-laktam menginduksi produksi *Reactive Oxygen spesies* (ROS) pada sel mamalia, menyebabkan kerusakan DNA, protein dan lipid. Antibiotik bakterisidal menghambat kompleks *electron transport chain* (ETC) mitokondria, yang mengidentifikasi sebagai sumber major dari bentuk ROS. Gangguan pada ETC menyebabkan penurunan membran potensial mitokondria, kadar adenosin trifosfat (ATP), dan aktivitas metabolik rerata. Hal tersebut dapat menyebabkan antibiotik bakterisidal menginduksi disfungsi mitokondria (Kalghati *et al.*, 2013).

## 2.3 Oksidan dan Antioksidan

### 2.3.1 Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang berpotensi menyebabkan kerusakan sel (Birben *et al.*, 2012; Sies, 1997). *Reactive Oxygen Species* (ROS) memiliki peran penting dalam patogenesis banyak penyakit, khususnya dalam penyakit neurologik karena sistem saraf dan otak rentan terhadap stres oksidatif (Nazıroğlu, 2012).

Peningkatan stres oksidatif meningkatkan ROS yang akan meningkatkan proses fosforilasi (Sukohar dan Muhartono, 2015). Ketika stres oksidasi terjadi, sel mencoba melawan efek oksidan dan mengembalikan keseimbangan redoks dengan aktivasi atau inaktivasi gen penyandi enzim pertahanan, faktor transkripsi dan protein struktural. Stres oksidatif berkontribusi pada banyak kondisi patologi termasuk kanker, gangguan neurologi, aterosklerosis, hipertensi, iskemia, diabetes, sindrom distress pernafasan akut, fibrosis pulmonary idiopatik, penyakit pulmonary obstruktif kronik, dan asma (Birben *et al.*, 2012).

*Reactive Oxygen spesies* dapat menyebabkan modifikasi DNA dalam beberapa cara, yang melibatkan degradasi basa, pemutusan DNA untai ganda atau tunggal, modifikasi, mutasi, delesi purin, pirimidin, atau ikatan gula, dan penyilangan dengan protein.

Sebagian besar modifikasi DNA ini sangat relevan dengan karsinogen, aging, neurodegenerative, kardiovaskular, dan penyakit autoimun (Birben *et al.*, 2012).

### 2.3.2 Oksidan

Oksidan adalah bentuk produk normal dari metabolisme aerobik tapi diproduksi pada kadar tinggi dibawah kondisi patofisiologi. Oksidan dapat berasal dari endogen berasal dari ROS dan eksogen berasal dari oksidan. Sumber endogen dari ROS dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu radikal bebas dan non radikal. Sumber eksogen oksidan dapat berasal dari asap rokok, paparan ozon, dan hiperoksia (Birben *et al.*, 2012; Sies, 1997).

*Reactive Oxygen spesies* diproduksi dari molekul oksigen sebagai hasil metabolisme sel normal. *Reactive Oxygen spesies* pada konsentrasi rendah atau sedang, memiliki proses fungsi sel fisiologi, tapi pada konsentrasi tinggi, memproduksi modifikasi terbalik pada komponen sel seperti lemak, protein dan DNA (Birben *et al.*, 2012).

Obat dapat menginduksi stres oksidatif merupakan implikasi mekanisme toksisitas dalam berbagai jaringan dan sistem organ termasuk hati, ginjal, telinga, sistem kardiovaskular dan sistem saraf. Mekanisme obat menginduksi stres oksidatif dapat bervariasi. Metabolisme obat dapat meningkatkan reaktif rerata

yang dapat menurunkan oksigen molekuler secara langsung meningkatkan ROS (Deavall *et al.*, 2012).

Amoksisilin menyebabkan peningkatan cepat ROS pada 30 menit selama terapi obat. Kadar ROS menurun secara signifikan saat 1 jam. Amoksisilin atau antibiotik lain yang biasanya dianggap tidak genotoksik memiliki potensi untuk mencederai DNA genomik kemungkinan melalui induksi intraseluler ROS (Li *et al.*, 2007).

### **2.3.3 Antioksidan**

Antioksidan adalah substansi yang ketika dalam konsentrasi rendah dibandingkan dengan substrat teroksidasinya, secara signifikan dapat menghambat oksidasi dari substrat (Sies, 1997). Antioksidan dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu enzimatis, dan nonenzimatis. Antioksidan enzimatis utama adalah SODs, katalase, dan GSH-Px. Antioksidan non enzimatis termasuk komponen dengan berat molekuler rendah seperti vitamin (vitamin C dan E), B-carotene, asam urat, dan GSH (Birben *et al.*, 2012).

Katalase adalah salah satu enzimatis antioksidan utama (Murray dan Davis, 2009). Katalase adalah antioksidan enzimatis yang umum ditemukan pada hampir semua organisme hidup yang terpapar oksigen (Naziroğlu, 2012). Katalase memiliki aktivitas peroksidase, dan dapat menggunakan satu molekul dari H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sebagai substrat

donor elektron dan molekul lain dari  $H_2O_2$  sebagai oksidan atau penerima elektron. Katalase dapat ditemukan dalam darah, sumsum tulang, membran mukosa, ginjal dan hati (Murray dan Davis, 2009).

Katalase menggunakan  $H_2O_2$  untuk mengoksidasi toksin termasuk fenol, asam formik, formaldehid, dan alkohol. Katalase mungkin berperan dalam bagian dengan menekan stres oksidasi mengaktifasi aktivitas saluran potensial reseptor transien (TRP), sehingga berpotensi menekan remodelling seluler yang tidak diinginkan (Nazıroğlu, 2012).

Katalase dapat dihambat oleh ROS seperti anion superoksida yang mengkonversi menjadi keadaan ferro dan feri yang merupakan bentuk inaktivasi dari enzim. Katalase yang menerima  $H_2O_2$  umumnya dapat didetoksifikasi oleh katalase yang menghapusnya ketika pada konsentrasi tinggi (Olayinke, 2012). Peningkatan aktivitas katalase hepatic dapat dijelaskan sebagai respon dari hati terhadap tingginya kadar  $H_2O_2$  (Łukaszewicz-Hussain dan Moniuszko-Jakoniuk, 2004).

## 2.4 Hewan Coba

Adapun taksonomi hewan coba yang akan digunakan adalah sebagai berikut

(Suckow *et al.*, 2006):

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mamalia</i>
Bangsa	: <i>Rodentia</i>
Suku	: <i>Muridae</i>
Marga	: <i>Ratus</i>
Jenis	: <i>Rattus norvegicus</i>

*Rattus norvegicus* dan *Mus musculus* adalah yang paling sering digunakan sebagai hewan eksperimen dalam banyak bidang penelitian medis dan biologis (Suckow *et al.*, 2006). Tikus menghindari daerah terbuka, dan menggunakan urin sebagai penanda teritorinya. Indera penciuman dan pendengarannya cepat berkembang dan sensitive pada ultrasound. Penglihatan siang hari buruk, tapi penglihatan cahaya redup lebih efektif pada beberapa galur pigmen tertentu. Tikus albino (putih) menghindari daerah dengan kadar cahaya lebih dari 25 lux. Aktivitas tikus putih lebih hebat pada waktu gelap (Aller dan Arias, 2009).

Hati pada tikus terdiri dari lobus kiri, lobus kanan dan lobus kaudatus. Lobus kiri dibagi menjadi lobus lateral kiri dan lobus medial kiri, lobus kanan dibagi menjadi lobus lateral kanan, dan lobus medial kanan, lalu lobus

kaudatus dibagi menjadi prosesus papilaris, prosesus papilaris anterior dan prosesus kaudatus (Thoolen *et al.*, 2010). Vena porta dibentuk oleh pertemuan antara mesentrika superior dan vena splenikus. Hati tikus diperdarahi oleh dua arteri yaitu arteri hepatic propria, dan arteri hepatic sinistra (Aller dan Arias, 2009).

Hati memiliki dua perdarahan yaitu vena porta dan arteri hepatic. Hal yang mendeskripsikan untuk unit struktural yaitu lobulus hepatic, dan unit fungsional yaitu asinus hepatic. Selain hepatosit, hati memiliki berbagai tipe sel termasuk sel biliaris, sel endotel, sel kuppfer, sel stellate, sel penyimpanan lemak dan sel pit selain sel hematopoetik dalam sinusoid dan pembuluh darah (Thoolen *et al.*, 2010).

## **2.5 Kerangka Teori**

Obat generik merupakan salinan (dari obat yang disetujui, inovator/ produk dagang) yang sama dengan obat dagang, dalam dosis, keselamatan, kekuatan, absorpsi, kualitas, performa, dan tujuan penggunaan. Ada banyak kesalahpahaman tentang kualitas, efektivitas, durasi tindakan, dan khasiat mengenai produk obat generik.

Obat generik bermerek dasarnya produk obat generik dan dipasarkan oleh perusahaan farmasi dibawah nama merek yang populer dan terkenal dalam perdagangan. Pada penelitian sebelumnya terdapat perbedaan farmakokinetik antara obat generik dan generik bermerek. Perbedaan dalam

farmokinetik antara obat generik dan branded dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan pada resipien obat.

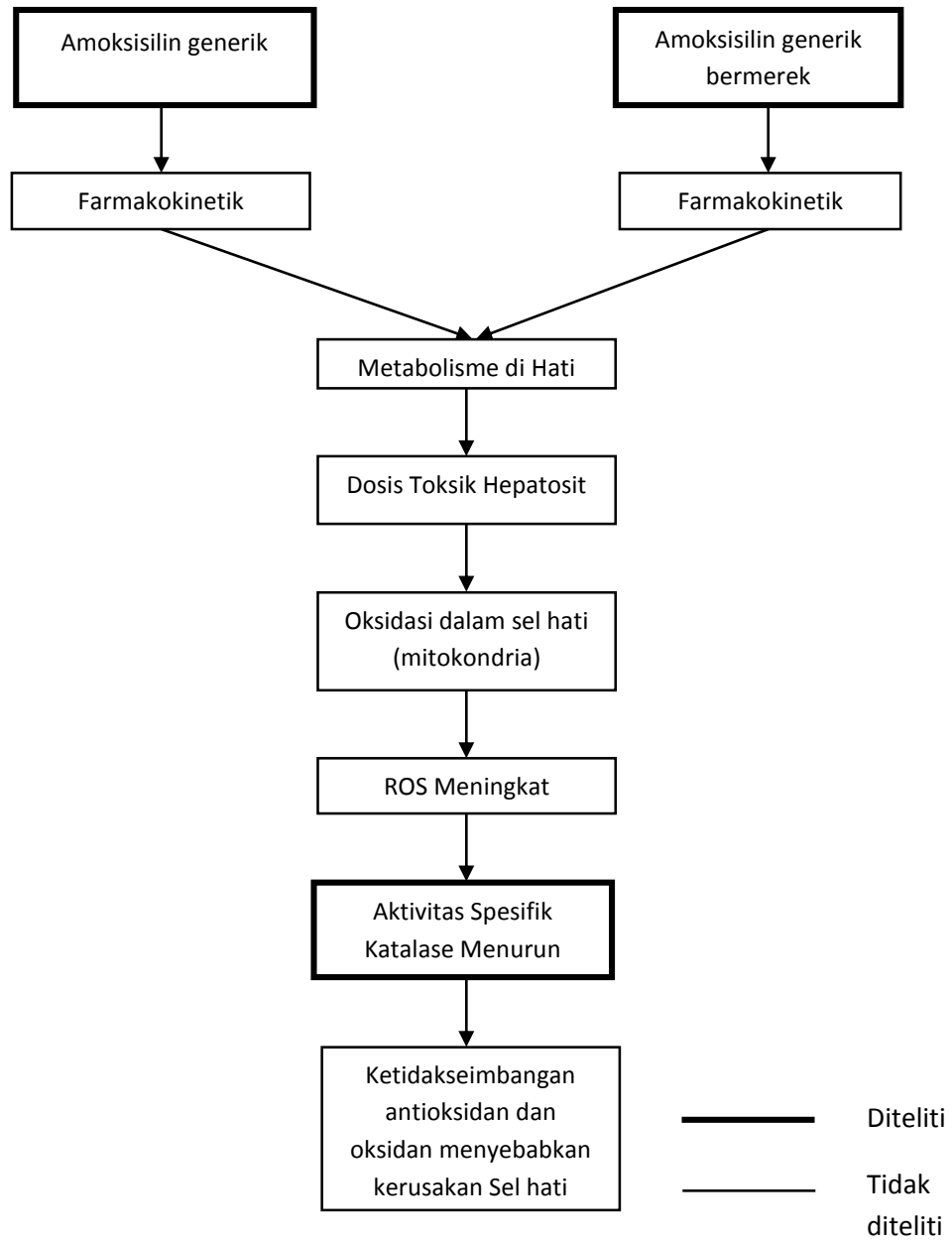
Obat yang metabolismenya didominasi di hati lebih sering dikaitkan dengan peristiwa merugikan bagi hati dibanding obat yang tidak mengalami metabolisme signifikan di hati. Obat dan xenobiotik juga dapat memberikan peningkatan generasi dari radikal bebas dan spesies reaktif yang berimplikasi pada banyak kondisi dan penyakit patologi.

Obat menginduksi stres oksidatif merupakan implikasi sebagai mekanisme dari toksisitas dalam berbagai jaringan dan sistem organ termasuk hati, ginjal, telinga, dan sistem kardiovaskular dan saraf. *Reactive Oxygen spesies* dapat menyebabkan modifikasi DNA dalam beberapa cara, yang melibatkan degradasi basa, pemutusan DNA untai ganda atau tunggal, modifikasi, mutasi, delesi purin, pirimidin, atau ikatan gula, dan penyilangan dengan protein.

Amoksisilin menyebabkan peningkatan cepat ROS pada 30 menit selama terapi obat. Kadar ROS menurun secara signifikan saat 1 jam. Amoksisilin atau antibiotik lain yang biasanya dianggap tidak genotoksik memiliki potensi untuk mencederai DNA genomik kemungkinan melalui induksi intraseluler ROS.

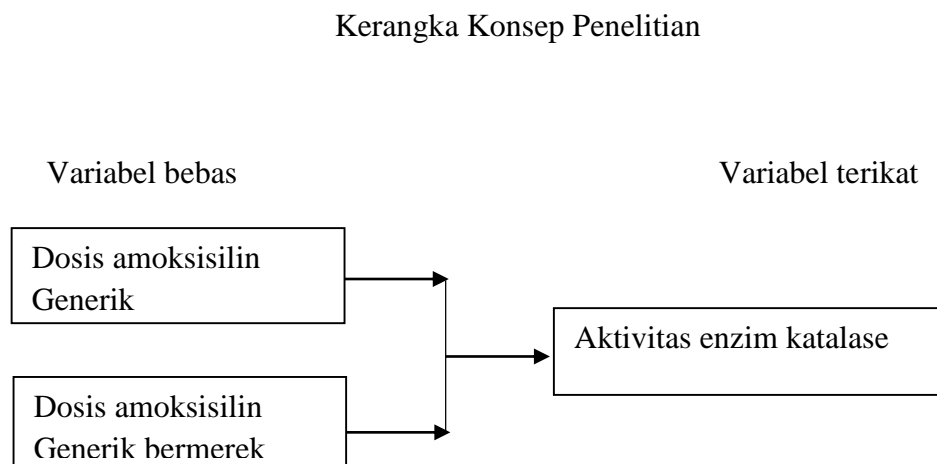


Katalase dapat ditemukan dalam darah, sumsum tulang, membran mukosa, ginjal dan hati. Katalase diketahui menjadi dihambat oleh ROS seperti anion superoksida yang mengkonversi menjadi keadaan ferro dan feri yang bentuk inaktivasi dari enzim. Katalase yang menerima  $H_2O_2$  umumnya dapat didetoksifikasi oleh katalase yang menghapusnya ketika pada konsentrasi tinggi.



Gambar 1. Kerangka teori.

## 2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. Bagan hubungan antar variabel.

## 2.7 Hipotesis

(H1) :

2.7.1 Terdapat perbedaan efek pemberian dosis toksik antara amoksisilin generik berlogo dengan amoksisilin generik bermerek terhadap aktivitas enzim katalase pada hati tikus

2.7.2 Obat yang memberikan efek toksik maksimum ditinjau dari aktivitas enzim katalase adalah amoksisilin generik bermerek.

2.7.3 Obat yang memberikan efek toksik minimum ditinjau dari aktivitas enzim katalase adalah amoksisilin generik berlogo.