

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Amoksisilin

2.1.1 Definisi

Amoksisilin (*alpha-amino-p-hydroxybenzyl penicillin*) adalah obat antibiotik spektrum luas semi-sintetik yang tergolong dalam antibiotik beta laktam. Amoksisilin efektif dalam mengatasi penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Amoksisilin berwarna hampir putih dengan bau sulfur dan mengandung *buffer borate*, bersifat larut dalam air dan etanol. Amoksisilin memiliki nilai pKa sebesar 7,11 hingga 9,55 pada suhu 37⁰ C dan mengandung pH sebesar 4 hingga 6 (Kaur *et al.*, 2011).

2.1.2 Amoksisilik Generik Berlogo

Obat generik berlogo adalah suatu bentuk singkatan atau nama yang disederhanakan dari nama bahan kimia yang terkandung dalam obat. Obat generik berlogo diproduksi oleh berbagai macam pabrik dengan nama yang sama (Bullock & Manias, 2014). Obat generik berlogo juga dapat didefinisikan sebagai golongan obat yang dikenal sebagai obat tiruan atau obat imitasi dari obat yang

telah habis masa patennya dan dipasarkan menggunakan nama dari zat aktif yang sudah tidak diproteksi sehingga dapat diproduksi oleh berbagai perusahaan obat (Sarnianto, 2010). Masa paten adalah periode waktu tertentu dimana perusahaan farmasi tidak dapat memproduksi atau menjual obat tanpa izin dari pemegang hak paten. Ketika masa patennya mencapai waktu kadaluarsa, perusahaan lain dapat memproduksi dan menjual obat tersebut dengan bebas (Bullock dan Manias, 2014). Obat generik berlogo mudah dikenali, dari logonya yaitu berupa lingkaran hijau berlapis-lapis dengan tulisan GENERIK di tengahnya (Sarnianto, 2010).

Amoksisilin generik berlogo merupakan obat yang diproduksi oleh berbagai macam perusahaan farmasi dengan nama yang sama yaitu amoksisilin. Terdapat tiga amoksisilin generik berlogo yang diproduksi oleh pabrik farmasi di Indonesia. Amoksisilin tersebut memiliki konsentrasi yang berbeda dalam setiap tabletnya, yaitu sebesar; 100,42%, 100,06% dan 98,34% (Sarnianto, 2010).

2.1.3 Amoksisilin Generik Bermerek

Obat generik bermerek adalah obat yang dibuat sesuai dengan komposisi obat paten setelah masa patennya dan dipasarkan dengan merek dagang dari produsennya. Obat generik bermerek tentunya memiliki harga yang lebih mahal apabila dibandingkan dengan obat generik berlogo. Obat generik bermerek harus memiliki kosenstreasi yang sama dalam setiap tabletnya. Obat

generik bermerek memiliki tanda dibungkusannya. Dimana terdapat huruf r besar didalam lingkaran (Sarnianto, 2010).

Amoksisilin generik bermerek adalah obat generik yang diproduksi dan diproduksi oleh berbagai macam pabrik dan dijual dengan nama sesuai merek dagang pabrik. Di Indonesia, terdapat 12 jenis amoksisilin generik bermerek yang diproduksi oleh pabrik farmasi. Amoksisilin tersebut memiliki konsentrasi yang berbeda dalam setiap tabletnya. Amoksisilin dengan konsentrasi tertinggi dicapai dengan angka sebesar 110%. Sedangkan konsentrasi terendah dicapai dengan angka 93,88% (Sarnianto, 2010).

Obat generik bermerek maupun berlogo harus memiliki konsentrasi yang sama satu sama lain dan harus memiliki farmakokinetik yang sama pada prototipenya yang lain. Terkadang obat generik memiliki perbedaan warna, rasa dan bahan inaktif yang berbeda dengan obat generik bermerek (Rohilla *et al.*, 2011).

2.1.4 Farmakokinetik Amoksisilin

Farmakokinetik adalah suatu bentuk kuantitatif dari perjalanan obat ke seluruh tubuh yang memiliki parameter berupa bioavaibilitas, volume distribusi dan klirens. Parameter tersebut dideskripsikan sebagai laju dan panjang absorpsi obat ke pembuluh darah, laju dan panjang distribusi obat dari pembuluh darah menuju jaringan target dan laju eliminasi obat dari tubuh (Rowe, 2012).

Amoksisilin memiliki farmakokinetik yang diawali dengan absorpsi yang baik di traktus gastro-intestinal dengan rasio yang bervariasi. Amoksisilin memiliki bioavailabilitas sebesar 70-90% dengan kadar puncak plasma dicapai dalam waktu 1-2 jam. Volume distribusi dari amoksisilin berkisar 0,26 – 0,31 L/Kg dan terdistribusi secara luas di jaringan tubuh manusia, termasuk hepar, pulmo, otot, cairan sinovial dan cairan okular. Amoksisilin terdistribusi secara rendah di sistem saraf pusat dan dapat terakumulasi didalam cairan amnion. Konsentrasi amoksisilin di dalam plasma sekitar 17-20% dan terikat dengan protein plasma, yaitu albumin. Amoksisilin diekskresikan terutama di renal dan 80% dari 50-70% yang diadministrasikan secara oral diekskresikan dalam keadaan tidak berubah. Oleh sebab itu, konsentrasi amoksisilin ditemukan sangat tinggi di dalam urin. Amoksisilin juga diekskresikan melalui glandula mammae, termetabolisme menjadi asam penisiloik dan memiliki waktu paruh sebesar 1- 1,5 jam (Kaur *et al.*, 2011).

Amoksisilin generik berlogo dan bermerek memiliki perbedaan dalam farmakokinetik. Perbedaan tersebut mencakup laju absorpsi, laju distribusi, ekskresi, bioavailabilitas, waktu paruh dan konsentrasi maksimal (*C_{max}*) (Wahyudin *et al.*, 2010).

Pada penelitian Wahyudin (2010) didapatkan amoksisilin generik berlogo memiliki farmakokinetik berupa laju absorpsi sebesar

0,308 jam, waktu paruh sebesar 2,25 jam, laju eliminasi sebesar 3,25 jam, laju ekskresi sebesar 0,0498 jam dan konsentrasi plasma maksimum didapatkan sebesar 14,1 mgl. Amoksisilin generik bermerek memiliki laju absorpsi sebesar 0,396 jam, laju eliminasi sebesar 0,139 jam, waktu paruh sebesar 5 jam dan konsentrasi plasma maksimum sebesar 16,1 mgl (Wahyudin *et al.*, 2010).

Perbedaan yang terjadi dalam farmokinetik antara obat generik berlogo dan bermerek dapat diakibatkan oleh faktor-faktor sebagai berikut: konsentrasi amoksisilin, bahan excipien, kompresibilitas pada waktu pembuatan obat, bahan baku pembentuk garam berbeda, bentuk anhidrat dan trihidrat (Wahyudin *et al.*, 2010).

2.2 Stres Oksidatif

2.2.1 *Reduced Glutathione*

Tubuh manusia dilengkapi dengan berbagai jenis antioksidan yang berperan sebagai penyeimbang dari radikal bebas. Secara garis besar antioksidan dibagi menjadi 2 klasifikasi besar yaitu enzimatis dan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis utama terdiri atas katalase (CAX), glutathion peroksidase (GPx) dan *superoxide dimutase* (SOD), *thioredoxin* (TRX), *peroxiredoxins* (PRX) dan *glutaredoxin*. Sedangkan, antioksidan non-enzimatis terdiri atas *glutathione*, vitamin (vitamin C dan E), *b-carotene* dan *uric acid* (Birben *et al.*, 2012).

Glutathione adalah senyawa tripeptida yang terdiri atas komponen thiol dan terdapat dalam jumlah banyak di kompartemen sel dan bertindak sebagai antioksidan mayor yang bersifat larut dalam air. Lebih dari 98% *glutathione* berada dalam bentuk *reduced glutathione* sedangkan lainnya ditemukan dalam keadaan teroksidasi atau dikenal sebagai *glutathione disulfide* (GSSG) dan *glutathion-S-conjugate*. *Glutathione* diubah menjadi GSSG oleh enzim *glutathione peroxidase* (GSH-Px/GPx) dan berubah dalam keadaan tereduksi atau *reduced glutathione* (GSH). *Reduced glutathione* memiliki peranan yang penting dalam detoksifikasi melalui mekanisme mengkonjugasikan elektron endogen dengan bahan toksin seperti obat, karsinogen dan radiasi (Main *et al.*, 2012). *Reduced glutathione* memiliki mekanisme donor elektron untuk mendetoksifikasi bahan toksin seperti obat yang meningkatkan kadar ROS melalui jalur GPX dan juga melindungi sel dari apoptosis dengan berinteraksi dengan agen *proapoptotic* dan *anti-apoptotic* (Birben *et al.*, 2012).

2.2.2 Oksidan

Oksidan adalah suatu senyawa yang berperan sebagai pengoksidasi dalam suatu reaksi oksidatif, salah satunya senyawa atau molekul yang berperan adalah oksigen. Oksigen merupakan komponen fundamental dalam metabolisme seluler. Tetapi, dalam keadaan tertentu yang mana terjadi konsumsi berlebihan oksigen secara

mendadak dan kronik dapat menyebabkan keadaan yang dikenal dengan *hyperoxia*. *Hyperoxia* merupakan salah satu penyebab terbentuknya radikal bebas yang dikenal sebagai ROS. *Reactive oxygen species* diproduksi melalui beberapa mekanisme, diantaranya berasal dari mitokondria, endotel kapiler dan komponen inflamasi. *Reactive oxygen species* yang berasal dari mitokondria berasal dari bahan toksin yang lolos dari enzim *scavenging* atau berkembang dari peningkatan proses oksidatif. Sedangkan di endotel kapiler ROS berasal dari keadaan hipoksia dan proses reoksigenasi yang diciptakan dari penyakit kardiovaskular. Sedangkan, ROS yang berasal dari komponen inflamasi biasanya muncul akibat kerusakan jaringan dan otot yang termobilisasi dan memicu proses inflamasi (Kerksick & Willoughby, 2005; Bishop & Wolf, 2012).

Reactive oxygen species dapat diklasifikasikan menjadi 2 bagian utama yaitu radikal dan nonradikal. Molekul yang mengandung satu atau lebih elektron akan memberikan reaktivitasnya ke molekul yang dikenal dengan sebutan radikal bebas. Ketika dua radikal berbagi elektron yang tidak berpasangan, maka akan diciptakan molekul nonradikal. Terdapat setidaknya 3 ROS utama didalam tubuh manusia, diantaranya berupa *superoxide anion* (O_2^-), *hydroxyl radical* (OH), dan *hydrogen peroxide* (H_2O_2). Oksidan juga dapat ditemukan dalam bentuk *Reactive Nitrogen Species* (RNS). *Reactive oxygen species* dapat merusak integrasi tubuh

manusia melalui modifikasi DNA melalui beberapa cara, salah satunya dengan mendegradasi basa nitrogen, menghancurkan ikatan ganda DNA, merusak purin-pirimidin, ikatan gula, delesi atau tranlokasi serta ikatan silang dengan protein (Iijima *et al.*, 2004).

2.2.3 Reaksi Oksidatif

Reaksi oksidatif adalah suatu perubahan kimia dimana elemen atau senyawa kimia kehilangan satu elektron dan/atau mendapatkan satu elektron, melalui proses oksidasi. Proses oksidasi adalah suatu bentuk donor dan/atau kehilangan elektron akibat penerimaan atom oksigen (Bishop & Wolf, 2012). Reaksi oksidatif yang terjadi pada obat diawali dengan metabolisme obat di hepar melalui jalur oksidatif. Hasil dari metabolisme oksidatif tersebut adalah penambahan jumlah oksigen dan elektron sehingga menyebabkan peningkatan kadar ROS. *Reactive oxygen species* yang terakumulasi didalam sel akan berinteraksi dengan antioksidan yaitu *glutathione*. *Glutathione* akan berinteraksi dengan ROS dengan cara bertindak sebagai reseptor elektron dan menghidrolisis ROS. Akibatnya akan terbentuk 2 jenis *glutathione* yaitu GSH dan GSSG. *Reduced glutathione* yang tersisa akan terus berinteraksi dengan ROS hingga jumlahnya semakin berkurang sedangkan GSSG akan langsung dimetabolisme di hepar dan dieliminasi

(Townsend *et al.*, 2003; Main *et al.*, 2012; Adesanoye *et al.*, 2014).

Stres oksidatif terjadi ketika keseimbangan antara antioksidan dan oksidan terganggu berupa deplesi dari antioksidan atau akumulasi dari ROS. Ketika stres oksidatif terjadi, sel akan bereaksi dengan antioksidan melalui reaksi reduksi-oksidasi dengan mengaktivasi gen yang mengode enzim pertahanan, faktor transkripsi dan protein struktural. Kadar ROS yang tinggi dapat menyebabkan perubahan struktur DNA, modifikasi lipid, modifikasi protein dan mengaktivasi faktor transkripsi yang diinduksi stres dengan cara meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi.

2.3 Hepar

2.3.2 Fisiologi Hepar

Hepatosit secara berkesinambungan mensekresikan 800-1000 mL garam empedu setiap harinya. Garam empedu terdiri atas sodium dan garam potasium yang memiliki peranan dalam emulsifikasi, menghancurkan atau memecah globulus globulus lipid menjadi droplet suspensi yang berukuran sekitar 1 μm dalam diameter dan mengabsorpsi lipid yang sudah terdigestif. Hepar juga berperan dalam berbagai macam fungsi lainnya diantaranya adalah metabolisme karbohidrat, metabolisme lipid, metabolisme protein, metabolisme hormone, metabolisme obat, ekskresi bilirubin,

penyimpanan, fagositosis dan aktivasi vitamin D (Tortora & Nielsen, 2012; Hall, 2010).

Hati manusia secara bertahap mendapatkan kapasitas untuk berfungsi secara baik melalui proliferasi hepatosit. Hal tersebut bertujuan untuk memenuhi salah satu fungsi yang krusial dari hati yaitu proses detoksifikasi dari bahan toksik contoh: obat, metal dan pestisida (Bustos-obreg *et al.*, 2008).

Hati bertindak sebagai tempat berlabuhnya seluruh bahan toksik di dalam tubuh manusia dan mempertahankan keseimbangan antara proliferasi dan apoptosis. Apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram, dimana nukleus dan sitoplasma sel mengalami pengecilan dan kromatin mengalami disintegasi. Selanjutnya akan mengalami proses fagositosis oleh makrofag dan hilang tanpa menimbulkan reaksi inflamasi pada kasus ini yang bertindak sebagai fagositosis adalah sel kuffer (Hall, 2010). Hepatosit sendiri memiliki kapasitas yang cukup tinggi dalam bereplikasi dan repopulasi secara cepat. Kemampuan hati dalam bereplikasi dapat mengalami perlambatan atau bahkan terhenti oleh faktor-faktor seperti penyakit hati atau keracunan (Bustos-obreg *et al.*, 2008). Keadaan dimana terjadi kerusakan hepatosit dan terhambatnya proliferasi secara konstan disertai tanpa proses proliferasi secara perlahan dapat menyebabkan penumpukan jaringan ikat dan terbentuknya fibrosis (Geneser, 2003).

2.3.3 Hepatotoksisitas

Hepatotoksisitas adalah suatu keadaan dimana terjadinya gangguan pada fungsi dan struktur hepar akibat paparan obat atau agen noninfeksi. Hepatotoksisitas memiliki beberapa mekanisme utama yaitu obat bertindak sebagai *hepatotoxicant* dan metabolisme melalui jalur oksidatif. Pola reaksi hepatotoksisitas yang terjadi biasanya bersifat *dose-dependent* dimana pasien akan menimbulkan reaksi toksik ketika ambang batas toksisitas terlewati (Navarro & Senior, 2008).

Reaksi toksik amoksisilin dapat muncul apabila ambang batas toksisitas terlewati akibat penggunaan dosis terapeutik yang lama atau dosis yang digunakan terlampaui tinggi. Penggunaan amoksisilin dosis terapeutik dalam kurun waktu 14 hari dapat menyebabkan kerusakan hepar yang ditandai dengan ikterus dan peningkatan kadar enzim hati. Pada penelitian Adesanoye (2014) pemberian amoksisilin sebesar 10,71 mg/kg selama 10 hari menimbulkan kerusakan berupa stres oksidatif. Penggunaan dosis yang tinggi menyebabkan amoksisilin bertindak sebagai *hepatotoxicant* dan meningkatnya metabolisme obat melalui jalur oksidatif. Metabolisme amoksisilin diawali dengan biotransformasi di hepar. Biotransformasi adalah suatu proses dimana agen lipofilik akan ditransformasi menjadi hidrofilik oleh hepatosit. Sehingga dapat diekskresikan melalui urin dan *bile*. Hal tersebut juga

berlaku pada senyawa nonpolar menjadi polar melalui beberapa langkah, salah satunya melalui *oxidative pathway* yang dimediasi oleh *cytochrome* P450 (CYP) yang akan menghasilkan ROS. Amoksisilin juga berperan sebagai *hepatotoxicant* yang menyebabkan terjadinya disfungsi mitokondria. Kegagalan fungsi mitokondria ditandai dengan berkurangnya kemampuan oksidasi mitokondria hepar sehingga menyebabkan akumulasi ROS (Navarro & Senior, 2008).

2.4 Tikus Putih

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* merupakan peranakan tikus *norway* yang digunakan sebagai objek penelitian. Pemilihan tikus putih sebagai objek penelitian dikarenakan tikus putih memiliki struktur biologi yang menyerupai manusia dan cocok dalam penelitian bidang toksikologi, onkologi dan farmakologi. Penggunaan tikus putih sebagai objek penelitian juga didasarkan oleh etika penelitian pada makhluk hidup, yaitu dalam penelitian yang menggunakan objek makhluk hidup harus menggunakan hewan coba dengan strata terendah (Danneman *et al.*, 2007).

Tikus putih memiliki keadaan biologi yang sama pada manusia, terutama pada struktur gastrointestinal. Anatomi hepar pada tikus putih terdiri atas empat lobus utama yang saling berhubungan di bagian belakang. Lobus tengah dibagi menjadi kanan dan kiri oleh *bifurcatio* (percabangan dua) yang dalam. Lobus bagian kiri tidak terbagi sedangkan lobus bagian kanan

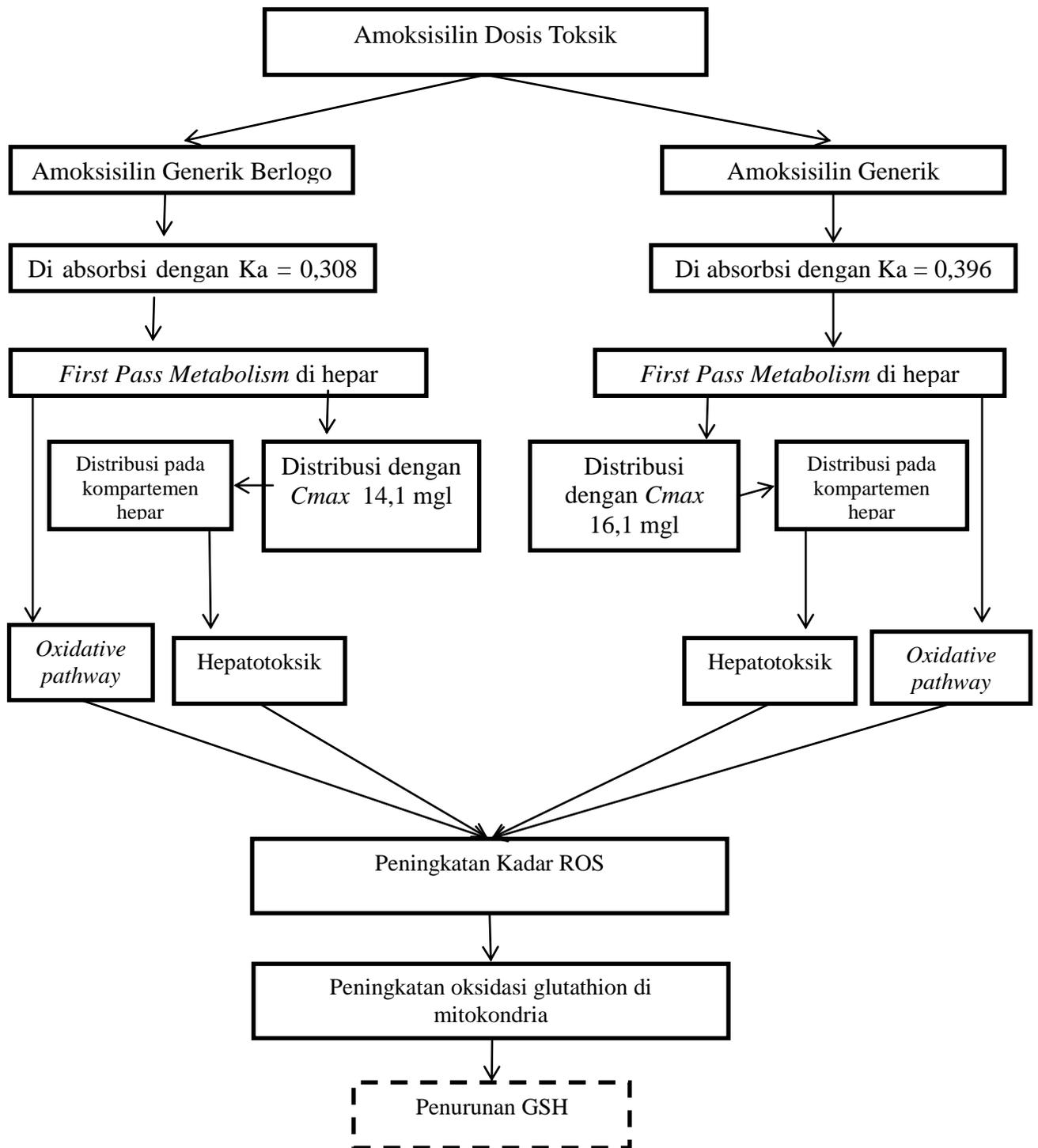
terbagi secara horizontal menjadi bagian anterior dan posterior. Lobus bagian belakang terdiri atas dua lobus berbentuk daun yang berada di sebelah dorsal dan ventral dari oesophagus sebelah kurvatura dari lambung. Struktur dan komponen hepar tikus sama dengan mamalia lainnya, hanya saja tikus tidak mempunyai kandung empedu dan lobus quadratus seperti mamalia lain. Pada tikus, cairan empedu langsung dialirkan dari hepar ke duodenum melalui *ductus choledochus* (Rigalli & Loreto, 2009; Aspinall & Cappelo, 2015).

2.5 Kerangka Teori

Obat generik berlogo adalah golongan obat yang dikenal sebagai obat tiruan atau obat imitasi dari obat yang telah melebihi siklus hidupnya (*mature drugs*) atau masa patennya dan dipasarkan menggunakan nama dari zat aktif yang sudah tidak diproteksi sehingga dapat diproduksi oleh berbagai perusahaan obat. Obat generik bermerek adalah obat yang dibuat sesuai dengan komposisi obat paten setelah masa patennya dan dipasarkan dengan merek dagang dari produsennya.

Terdapat suatu perbedaan farmakokinetik antara amoksisilin generik berlogo dengan bermerek. Perbedaan tersebut melingkupi laju absorpsi, laju distribusi, ekskresi, bioavailabilitas, waktu paruh, konsentrasi maksimal (C_{max}). Hal tersebut tentunya akan mempengaruhi tingkat keamanan dari amoksisilin generik berlogo dan bermerek. Tingkat toksisitas amoksisilin baik generik berlogo maupun bermerek dapat diukur melalui konsentrasi GSH hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Reduced glutathione* adalah

bentuk reduksi dari antioksidan *glutathione* yang akan tereduksi apabila terjadi kerusakan oksidatif. Jumlah GSH akan semakin menurun apabila terus terjadi interaksi dengan ROS di *pool* mitokondria hepar. Kerangka teori penelitian ini terangkum pada gambar 1.



Keterangan:

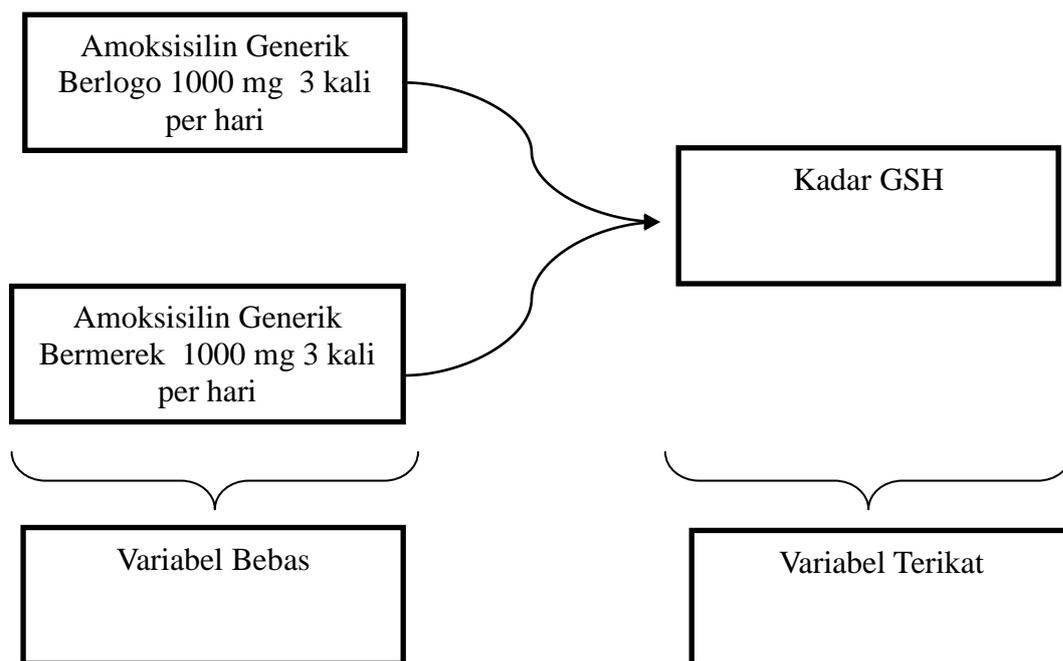
 = diteliti

 = tidak diteliti

Gambar 1. Kerangka Teori Penelitian (Kalghatgi *et al.*, 2013)

2.6 Kerangka Konsep

Berikut ini adalah gambaran kerangka konsep penelitian perbandingan dosis maksimum amoksisilin generik berlogo dengan bermerek terhadap kadar *reduced glutathione* jaringan hepar tikus. yang terangkum pada gambar 2.



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

- Terdapat perbedaan dosis toksik generik berlogo dengan generik bermerek terhadap kadar *reduced glutathione*.
- Efek toksik paling kecil dimiliki oleh amoksisilin generik berlogo.
- Efek toksik paling besar dimiliki pada amoksisilin generik bermerek.