BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Renal

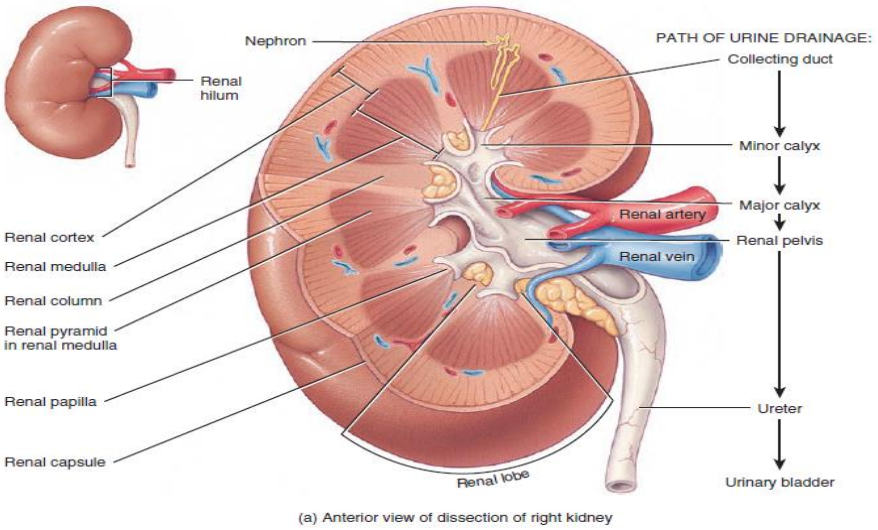
2.1.1 Anatomi Renal

Renal (ginjal) merupakan suatu organ yang terletak retroperitoneal pada dinding abdomen di kanan dan kiri columna vertebralis setinggi vertebra torakal 12 (T12) hingga lumbal 3 (L3). Ginjal kanan terletak lebih rendah dari yang kiri karena besarnya lobus hepar. Ginjal berwarna merah dan berbentuk seperti kacang merah. Ginjal orang dewasa dapat mencapai panjang 10-12 cm, lebar 5-7 cm, dan ketebalan 3 cm dengan berat total satu organ ginjal adalah 135-150 gram (Tortora dan Derrickson, 2011).

Ginjal dibungkus oleh tiga lapis jaringan yang berfungsi sebagai pelindung ginjal terhadap trauma dan memfiksasi ginjal. Lapisan yang terdalam adalah kapsula renalis, lapisan kedua adalah kapsula adiposa, dan lapisan terluar adalah fascia renal. Ginjal terdiri dari dua bagian utama, yakni korteks renalis di bagian luar yang berwarna merah terang dan medula renalis di bagian dalam yang berwarna coklat

kemerahan. Korteks renalis mengandung jutaan unti fungsional penyaring yang disebut nefron. Medula ginjal terdiri dari beberapa massa-massa triangular disebut piramida renalis dengan basis menghadap korteks renalis dan bagian apeks yang menonjol ke medial (Tortora dan Derrickson, 2011).

Ginjal mendapatkan suplai darah dari arteri renalis yang masuk melalui hilus ginjal. Arteri renalis kemudian akan terbagi dalam beberapa segmen ginjal (arteri segmentalis) dan terus terbagi hingga menjadi arteriol afferen yang memperdarahi tiap nefron. Darah yang masuk ke dalam nefron akan disaring dan diproses lebih lanjut hingga terbentuk urin. Darah akan keluar dari ginjal melalui vena renalis Gambaran anatomi ginjal dapat dilihat pada gambar 1 (Tortora dan Derrickson, 2011).



Gambar 1. Anatomi ginjal kanan dilihat sisi anterior (Tortora dan Derrickson, 2011).

2.1.2 Fisiologi Renal

Ginjal adalah yang terutama berperan dalam mempertahankan stabilitas volume, komposisi eletrolit, dan osmolaritas dalam tubuh. Ginjal berperan dalam mempertahankan stabilitas air dalam tubuh, mengatur jumlah dan konsentrasi sebagian besar ion cairan ekstraseluler, memelihara volume plasma yang tepat bagi tubuh, membantu memelihara keseimbangan asam basa pada tubuh, mengekskresikan produk-produk sisa metabolisme tubuh, dan mengekskresikan senyawa asing seperti obat-obatan (Yesdelita, 2011).

Ginjal terdiri dari sekitar 1 juta unit fungsional mikroskopik yang disebut nefron. Ginjal menjalankan sebagian besar fungsinya dengan menghasilkan produk akhir berupa urin, Nefron merupakan unit terkecil penyusun ginjal yang mampu membentuk urin. Darah yang masuk melalui arteri renalis akan disaring oleh ginjal. Senyawa-senyawa bermolekul besar dan yang masih diperlukan tubuh akan tetap berada dalam darah, sedangkan sisa metabolisme tubuh dan produk-produk yang berlebihan atau tidak lagi diperlukan oleh tubuh akan diproses lebih lanjut untuk dapat dikeluarkan dalam bentuk urin. Urin kemudian dikumpulkan dan dialirkan melalui ureter menuju vesica urinaria. Urin ditampung dalam vesica urinaria hingga volume tertentu yang akan secara otomatis merangsang reseptor-reseptor saraf di vesica urinaria dan menimbulkan hasrat untuk berkemih, selanjutnya urin akan dikeluarkan melalui uretra (Yesdelita, 2011).

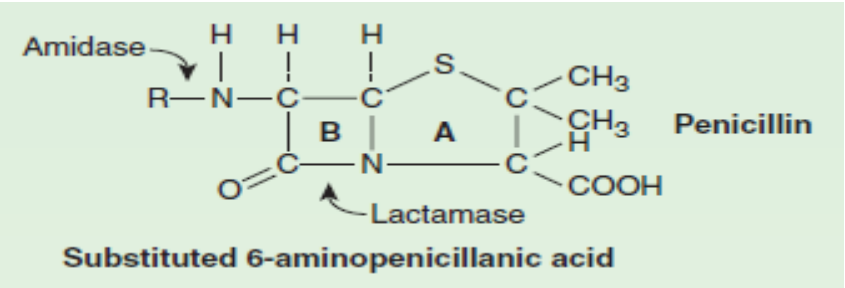
Tiga proses dasar terjadi di nefron dalam pembentukan urin adalah filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi. Pembentukan urin dimulai dengan filtrasi sejumlah besar cairan yang hampir bebas protein dari kapiler glomerulus ke kapsula bowman. Kebanyakan zat dalam plasma, kecuali protein yang bermolekul besar, difiltrasi secara bebas sehingga konsentrasinya pada filtrat glomerulus dalam kapsula bowman hampir sama dengan plasma. Selanjutnya filtrat mengalir ke tubulus dimana zat-zat yang bermanfaat bagi tubuh, seperti air dan ion klorida, direabsorpsi dan dikembalikan ke plasma kapiler peritubulus, sedangkan zat-zat yang tidak dibutuhkan tetap berada dalam urin. Proses selanjutnya adalah sekresi tubulus, yakni pemindahan selektif bahan-bahan dari kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus. Sekresi tubulus merupakan mekanisme untuk mengeluarkan sejumlah bahan, seperti ion kalium dan ion hidrogen unuk menjaga keseimbangan asam basa. Pada akhirnya urin akan diekskresikan keluar tubuh melalui uretra. Dari 125 mL plasma yang difiltrasi per menit, biasanya 124 mL/menit direabsorpsi sehingga jumlah akhir urin yang dibentuk rerata adalah 1 mL/menit. Dengan demikian, dari 180 liter plasma yang difiltrasi setiap hari, 1,5 liter menjadi urin dan diekskresikan. (Yesdelita, 2011).

2.2 Amoksisilin

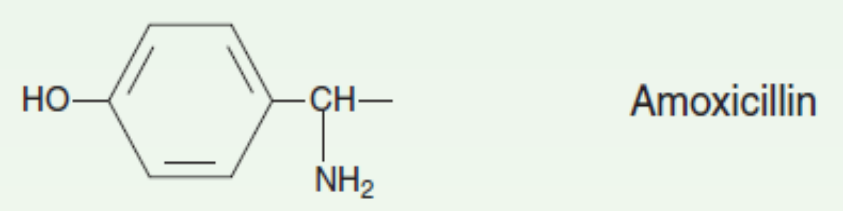
2.2.1 Definisi

Amoksisilin merupakan antibiotik spektrum luas turunan penicillin (aminopenisilin) yang termasuk dalam golongan beta laktam (β-

laktam). Semua antibiotik penisilin memiliki struktur dasar kimiawi yang sama (gambar 2) dan yang membedakan tiap jenisnya adalah substituen yang melekat pada gugus amino sekunder obat tersebut (gambar 3) (Katzung *et al*., 2012).



Gambar 2. Struktur dasar kimiawi penisilin. Suatu cincin tiazolidin (A) melekat pada cincin β-laktam (B) yang membawa suatu gugus amino sekunder (RNH-) (Katzung *et al*., 2012).



Gambar 3. Struktur kimiawi amoksisilin (Katzung *et al*., 2012).

Amoksisilin efektif terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif walaupun aktivitas lebih meningkat terhadap bakteri gram negatif. Obat ini diberikan secara oral untuk mengobati infeksi saluran kemih, sinusitis, otitis, dan infeksi saluran nafas bawah. Amoksisilin merupakan salah satu antibiotik β-laktam yang paling aktif terhadap pneumokokus yang resisten terhadap penisilin dan menjadi antibiotik β-laktam yang dianjurkan untuk mengobati infeksi yang dicurigai disebabkan oleh bakteri resisten tersebut. Dosis amoksisilin bagi orang dewasa adalah 500 atau 125 mg tiga kali sehari, sedangkan bagi

anak-anak adalah 20-40 mg/kg/hari dibagi dalam 3 dosis (Katzung *et al.*, 2012).

2.2.2 Farmakodinamik

Amoksisilin menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu reaksi transpeptidasi dalam sintesis dinding sel bakteri. Dinding sel yan tersusun atas peptidoglikan ini tadalah suatu lapisan luar yang kaku dan khas untuk spesies bakteri dan sepenuhnya membungkus membran sitoplasma, mempertahankan bentuk dan integritas sel, dan mencegah lisis sel akibat tekanan osmotik tinggi. Pembentukan peptidoglikan akan berakhir pada gugus D-alanin. Amoksisilin berikatan secara kovalen untuk memotong alanin terminal tersebut pada proses pembentukan suatu ikatan silang dengan peptida di dekatnya (ikatan ini yang seharusnya menjadikan dinding sel bakteri kaku) sehingga reaksi transpeptidasi terhambat, sistesis peptidoglikan terhenti, dan sel akan lisis (Katzung *et al*., 2012).

2.2.3 Farmakokinetik

Amoksisilin biasa diberikan dalam bentuk oral dan dicerna dengan baik dalam saluran cerna. Amoksisilin diabsorpsi secara oral sekitar 75-90% dan proses absorpsi ini tidak terganggu oleh makanan. Amoksisilin berikatan dengan protein plasma sekitar 17-20% dan akan diekskresikan di dalam urin (Gunawan 2007). Amoksisilin mencapai kadar puncak pada plasma dalam 1-2 jam dan bergantung dengan

besarnya dosis yang diberikan. Amoksisilin terdistribusi pada banyak jaringan termasuk hati, paru, otot, empedu, cairan pleura, dan cairan sinovial, serta terakumulasi dalam cairan amnion dan melewati plasenta, namun obat ini sulit melewati sistem saraf pusat, kecuali terdapat proses inflamasi (Kaur *et al*., 2011).

Sekitar 10-25% amoksisilin dimetabolisme menjadi asam penisiloik (Kaur *et al*., 2011). Obat ini memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) sebesar 1 jam (Gunawan, 2007). Amoksisilin diekskresikan terutama di ginjal dimana lebih dari 80% ditemukan di dalam urin sehingga konsentrasinya dalam urin sangat tinggi (Kaur *et al*., 2011). Sekitar 10% ekskresi ginjal terjadi melalui filtrasi glomerulus dan 90% oleh sekresi di tubulus ginjal (Katzung *et al*., 2012).

2.2.4 Amoksisilin Generik Berlogo dan Generik Bermerek

Obat secara umum didefinisikan sebagai substansi apapun dengan efek kimia yang mampu mengubah fungsi biologis (Katzung *et al*., 2012). Obat generik adalah obat dengan nama resmi *International Non Propietary Names* (INN) yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Obat generik dapat dibagi menjadi dua macam, yakni obat generik berlogo dan generik bermerek (Menteri Kesehatan RI, 2010).

Obat generik berlogo adalah obat yang diprogram oleh pemerintah dengan nama generik yang dibuat secara CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik). Logo generik menunjukkan persyaratan mutu yang ditetapkan oleh Mentri Kesehatan RI (Widodo, 2004). Obat generik bermerek/bernama dagang adalah obat generik dengan nama dagang yang menggunakan nama milik produsen obat yang bersangkutan (Menteri Kesehatan RI, 2010). Harga obat generik berlogo disubsidi oleh pemerintah (Widodo, 2004). Harga obat generik berlogo lebih murah daripada obat generik bermerek karena produsen obat generik berlogo tidak mengeluarkan biaya investasi untuk mengembangkan obat (Rohilla *et al.,* 2011).

Obat generik memiliki kesamaan dengan obat generik bermerek dalam hal keamanan, dosis, kekuatan, rute administrasi, performa dan tujuan/indikasi penggunaan. Obat generik berlogo menggunakan bahan aktif yang sama dengan obat generik bermerek dan memiliki cara kerja yang sama dalam tubuh sehingga keduanya memiliki resiko dan keuntungan yang sama (Rohilla *et al.,* 2011). Obat generik berlogo dan generik bermerek seharusnya memiliki bioavabilitas yang sama, namun studi tentang bioekivalensi amoksisilin generik berlogo dan generik bermerek menunjukkan adanya perbedaan farmakokinetik antara kedua obat tersebut (Wahyudin *et al*., 2010)

Penelitian menunjukkan bahwa amoksisilin generik berlogo memiliki waktu paruh absorbsi ($t_{1/2}$ ab) 2.25 jam, laju absorbsi (Ka) 0,308/jam, waktu paruh eliminasi 3,25 jam, laju eliminasi (K) 0,185/jam, dan laju ekskresi 0,498/jam. Amoksisilin bermerek memiliki waktu paruh absorbsi ($t_{1/2}$ ab) 1,75 jam, laju absorbsi (Ka) 0,396/jam, waktu paruh eliminasi 5 jam, laju eliminasi (K) 0,139/jam, dan laju ekskresi 0,477/jam. Berdasarkan data tersebut, amoksisilin generik bermerek lebih cepat diabsorpsi dan lebih lambat diekskresi dibandingkan amoksisilin generik berlogo sehingga dapat diperkirakan bahwa amoksisilin generik bermerek lebih lama berada dalam sistem tubuh dibandingkan amoksisilin generik berlogo. Perbedaan dalam farmakokinetik antara obat generik berlogo dan generik bermerek dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan pada resipien obat (Wahyudin *et al.*, 2010).

Hasi penelitian lain antara amoksisilin generik bermerek dan dua amoksisilin generik bermerek menunjukan bahwa kedua amoksisilin generik berlogo 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).

2.2.5 Toksisitas

Amoksisilin dapat menimbulkan efek samping berupa reaksi hipersensitivitas seperti urtikaria, demam nyeri sendi, diare, syok anafilaksis, ruam eritematosus, leukemia limfatik kronik, dan iritasi gastrointestinal (Adesanoye *et al.*, 2014). Amoksisilin dapat menyebabkan kerusakan pada organ, salah satunya adalah ginjal. Amoksisilin dapat menyebabkan nefritis akut dengan pemberian selama 10-15 hari. Kerusakan ginjal dapat disebabkan oleh reaksi sistem imun ataupun gangguan biokimia sel berupa stess oksidatif (Rafat *et al*., 2014). Dosis amoksisilin bagi orang dewasa adalah 500/125 mg tiga kali sehari atau 875/125 mg dua kali sehari dengan dosis maksimal 1000 mg (Katzung *et al*., 2012). Amoksisilin terbukti memiliki toksisitas akut pada tikus. Studi toksisitas jangka pendek amoksisilin untuk tikus menurut referensi Beecham Research Laboratories menunjukkan bahawa pemberian oral amoksisilin dosis 500 mg/kgBB selama 21 hari menghasilkan efek toksik (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2012).

2.3 Stress Oksidatif dan Malondialdehid (MDA)

2.3.1 *Reactive Oxygen Species* (ROS)

Oksigen (O_2) merupakan komponen yang penting bagi kehidupan, seperti pada proses reduksi-oksidasi intraseluler (Devlin, 2011). Walaupun demikian, keuntungan menggunakan oksigen berkaitan juga dengan hal yang berbahaya, yakni oksigen merupakan diradikal

karena oksigen memilik dua elektron bebas/tidak berpasangan. Radikal merupakan atom atau kelompok atom yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Oleh karena itu, ketika oksigen bereaksi, oksigen dapat menerima satu elektron pada satu waktu dan membentuk suatu derivat tidak stabil yang disebut *reactive oxygen species* (ROS). *Reactive oxygen species* merupakan molekul yang reaktif dimana molekul ini dapat mengakibatkan kerusakan berat pada sel hidup jika molekul ini terbentuk dalam jumlah yang signifikan. Contoh ROS adalah superoksida radikal (O^{2-}), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal bebas hidroksil (OH) (McKee dan McKee, 2012).

Sumber intraseluler utama oksigen radikal adalah rantai transpor elektron di mitokondria dimana superoksida diproduksi melalui transfer satu elektron ke O_2. Hasil dari ROS di mitokondria adalah O^2, H_2O_2, dan OH yang merupakan ROS utama dalam tubuh (Devlin, 2011). Hidrogen peroksida terbentuk sebagai hasil transfer 4 elektron secara berurutan ke O_2 selama proses tranpor elektron di mitokondria. Sitokrom oksidase (sama seperti *oxygen-activating protein* lainnya) menangkap elektron pada sisi aktifnya sampai seluruh empat elektron telah ditransfer ke oksigen. Namun, elektron dapat keluar dari jalur tranpor elektron dan bereaksi dengan O_2 untuk membentuk ROS. Selama proses ini, beberapa ROS terbentuk (McKee dan McKee, 2012). Selain itu, terdapat juga ROS non-mitokondrial, seperti ROS

yang berasal dari peroksisom, sitokrom P450 di retikulum endoplasma dan sistem *NADPH-dependent* oksidase akibat proses inflamasi. Stimulus eksogen berupa radiasi kosmik, ingesti bahan kimia, dan obat-obatan juga dapat memicu pembentukan ROS (Devlin, 2011).

Reactive oxygen species dapat menyebabkan kerusakan pada semua makromolekul utama dalam sel tubuh. *Reactive oxygen species* dapat berujung pada peroksidasi lipid. Fosfolipid plasma dan membran organel merupakan subjek bagi peroksidasi lipid, sebuah reaksi berantai radikal bebas yang diinisiasi oleh penghilangan hidrogen dari asam lemak lemak jenuh ganda oleh radikal hidroksil. Radikal lemak tersebut kemudian bereaksi dengan O_2 untuk membentuk lipid peroksida. Salah satu akibat signifikan dari peroksidasi lipid adalah peningkatan permeabilitas membran yang mengarah pada influx Ca^{2+} dan ion lainnya yang disusul dengan pembengkakan sel. Peningkatan permeabilitas pada membran orgranel dapat berujung pada maldistribusi ion dan mengakibatkan kerusakan intraseluler. Sebagai contoh, akumulasi jumlah Ca^{2+} yang besar dalam mitokondria dapat memicu apoptosis sel. Kerusakan penting lainnya adalah kerusakan yang terjadi pada DNA mitokondria dan inti sel yang dapat berujung pada proses mutasi sel. Kerusakan pada mtDNA secara umum dapat menyebabkan mutasi yang berefek pada produksi energi yang diperlukan tubuh (Devlin, 2011).

2.3.2 Malondialdehid (MDA)

Peroksidasi lipid merupakan reaksi berantai yang terjadi selama stress oksidatif, suatu keadaan dimana jumlah/aktivitas oksidan lebih tinggi daripada antioksidan (Gunawan, 2009). Peroksidasi lipid dapat diinisiasi oleh spesies kimia apapun yang dapat menarik sebuah atom hidrogen keluar dari rantai sebuah asam lemak tak jenuh ganda atau *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang secara umum ada di membran sel. Asam arakhidonat merupakan asam lemak omega-6 tak jenuh ganda di membran sel yang mengandung banyak ikatan metilen ganda yang dapat menjadi sumber atom hidrogen bagi radikal bebas. Asam arakhidonat yang mengalami proses oksidasi akan terkonversi menjadi malondialdehid (MDA) (Singh *et al.*, 2014).

Lipid peroksida, yang merupakan turunan PUFA, merupakan molekul yang tidak stabil. Lipid peroksida dengan mudah terurai menjadi sejumlah senyawa, termasuk MDA. Malondialdehid merupakan metabolit utama asam arakhidonat dan dapat menjadi *biomarker* terpercaya untuk stress oksidatif. Malondialdehid adalah 3-karbondialdehid mutagenik, tumorgenik, dan sangat reaktif yang dihasilkan selama peroksidasi PUFA dan metabolisme asam arakhidonat (Singh *et al.*, 2014).

Pemantauan kadar MDA dapat digunakan sebagai indikator penting peroksidasi lipid. Pembentukan MDA secara endogen selama stress

oksidatif intraseluler dan reaksinya dengan DNA akan membentuk produk MDA-DNA yang menjadikanya *biomarker* penting untuk kerusakan DNA secara endogen. Pengukuran MDA dalam plasma atau homogenat jaringan merupakan salah satu metode bermanfaat untuk memprediksi tingkat stress oksidatif. *Thiobarbituric acid (TBA) assay* adalah metode yang umum digunakan untuk mengukur MDA (Singh *et al.*, 2014).

Pengukuran kadar MDA telah banyak dilakukan dalam berbagai penelitian sebagai biomarker stress oksidatif jaringan atau organ, diantaranya adalah studi tentang efek hepatoglobin terhadap penurunan DNA oksidatif dan kerusakan jaringan ginjal selama hemolisi akibat *phenylhydrazine* (Lim *et al*., 2000), pengukuran kadar MDA dan gambaran histologi ginjal tikus putih pasca induksi *Cyclosporine*-A (Yustika *et al*., 2013), dan efek paricalcitol dan enalaptil terhadap stress oksidatif ginjal pada aterosklerosis (Husain *et al*., 2015).

2.4 Hewan Coba

Adapun taksonomi hewan coba yang akan digunakan adalah sebagai berikut.

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Sub filum : Vertebrata

Kelas	: Mamalia
Sub kelas	: Plasentalia
Orde	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: *Ratus*
Spesies	: *Rattus norvegicus*
Galur	: *Sprague Dawley*

Suhu tubuh normal tikus berkisar 37,5 °C dan laju respirasi normal 210 tiap menit. Tikus relatif tidak begitu rentan terhadap infeksi dan sangat cerdas. Tikus putih pada umumnya tenang dan mudah ditangani. Tikus tidak begitu bersifat fotofobik seperti halnya mencit, dan kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Tikus ini dipilih karena memiliki metabolisme yang mirip dengan manusia (Suckow *et al.*, 2006).

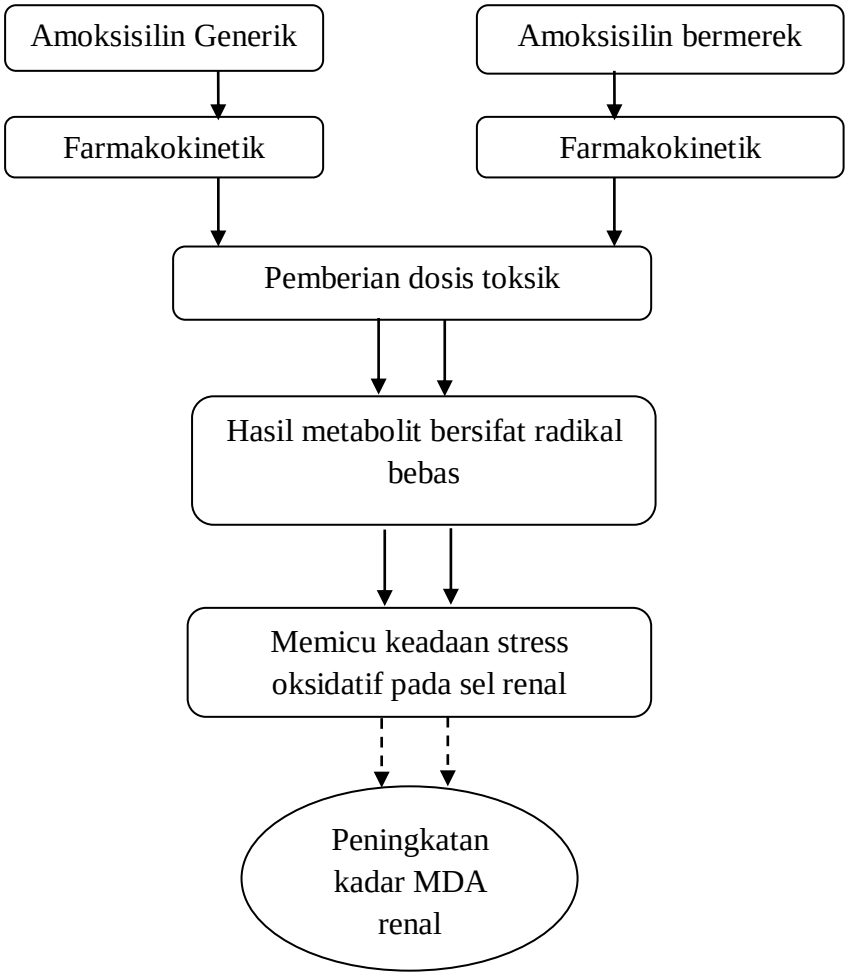
2.5 Kerangka Penelitian

2.5.1 Kerangka Teori

Amoksisilin merupakan antibiotik spektrum luas yang cukup banyak dipilih sebagai pilihan terapi, bahkan untuk pengobatan mandiri/tanpa resep dokter (77%) (Widayati, 2011). Terdapat amoksisilin generik berlogo dan generik bermerek yang beredar di masyarakat. 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. Sedangkan, obat generik bermerek adalah obat yang dibuat sesuai dengan komposisi obat paten setelah masa patennya dan dipasarkan dengan merek dagang dari produsennya (Menteri Kesehatan RI, 2010). Obat generik berlogo dan generik bermerek harus memiliki persamaan dalam bidang farmakokinetik, sehingga bisa dikatakan bioekuivalen. Namun, studi menunjukkan terdapat perbedaan farmakokinetik antara amoksisilin generik berlogo dan generik bermerek (Wahyudin *et al.,* 2010).

Amoksisilin dapat menyebabkan stress oksidatif pada sel tubuh, termasuk pada ginjal (Choudhury dan Ahmed, 2006), yakni dengan menginduksi peningkatan superoksida mitokondria dalam doksis atau jangka waktu pemberian bakterisidal (Kalghatgi *et al*., 2013). Peningkatan superoksida ini dapat berujung pada keadaan stress oksidatif (keadaan dimana aktivitas oksidan lebih tinggi daripada antioksidan) yang dapat mengakibatkan kerusakan seluler sel tubuh (Delvin, 2011; McKee dan McKee, 2012). Salah satu *biomarker* untuk menilai tingkat stress oksidatif adalah malondialdehid (MDA) (Singh *et al.,* 2014). Beberapa penelitian pengukuran kadar MDA telah cukup banyak dilakukan untuk menilai tingkat stress oksidatif sel (Lim *et al*., 2000; Yustika *et al*., 2013; Husain *et al.,* 2015). Kerangka teori terdapat pada gambar 4.



Gambar 4. Kerangka teori (Choudhury dan Ahmed, 2006; Menteri Kesehatan RI, 2010; Wahyudin *et al.*, 2010; Singh *et al.*, 2014).

Keterangan:

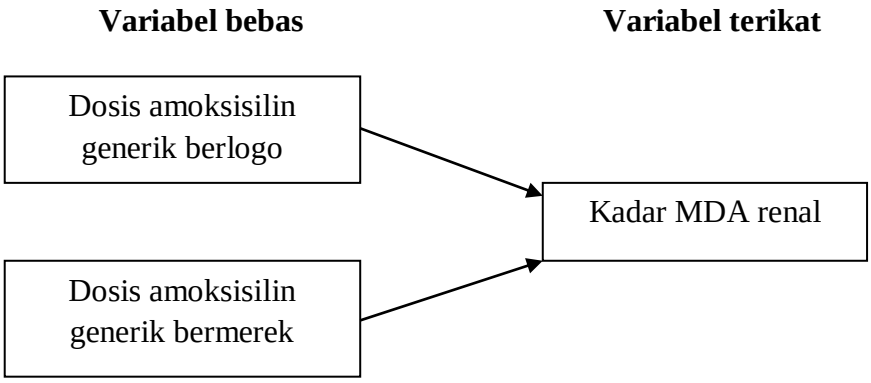
: Variabel yang tidak diteliti

: Variabel yang diteliti

: Memberikan efek

: Efek yang belum diketahui (yang diteliti)

2.5.2 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep.

2.6 Hipotesis

1. Terdapat perbedaan efek dosis toksik amoksisilin generik berlogo dengan amoksisilin generik bermerek terhadap kadar MDA renal tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.
2. Amoksisilin generik bermerek dosis toksik lebih meyebabkan peningkatan kadar MDA renal tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*.