

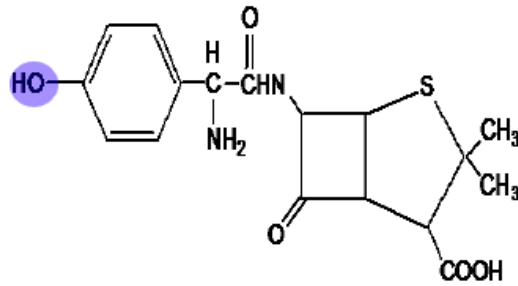
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Amoksisilin

2.1.1. Definisi

Amoksisilin adalah salah satu senyawa antibiotik golongan beta-laktam dan memiliki nama kimia alfa-amino-hidroksilbenzil-penisilin. Obat ini awalnya dikembangkan memiliki keuntungan lebih dibandingkan ampisilin yaitu dapat diabsorpsi lebih baik di traktus gastrointestinal. Obat ini tersedia dalam bentuk amoksisilin trihidrat untuk administrasi oral dan amoksisilin sodium untuk penggunaan parenteral. Amoksisilin telah menggantikan ampisilin sebagai antibiotik yang sering digunakan di berbagai tempat (Grayson, 2010). Secara kimiawi, amoksisilin adalah asam (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-Amino-2-(4-hidroksifenil) asetil] amino]-3,3 - dimetil- 7- okso - 4- tia - 1 - aza - bisiklo [3.2.0]heptan-2- karboksilat (Kaur *et al.*, 2011).



Gambar 1. Struktur Kimia Amoksisilin (Kaur *et al.*, 2011)

Amoksisilin merupakan salah satu antibiotik golongan penisilin yang banyak beredar di pasaran dan banyak digunakan karena harga antibiotik golongan ini relatif murah (Harianto dan Transitawuri, 2006). Amoksisilin berspektrum luas dan sering diberikan pada pasien untuk pengobatan beberapa penyakit seperti pneumonia, otitis, sinusitis, infeksi saluran kemih, peritonitis, dan penyakit lainnya. Obat ini tersedia dalam berbagai sediaan seperti tablet, kapsul, suspensi oral, dan tablet *dispersible* (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 (Depkes, 2010). Obat generik juga dapat diartikan sebagai salinan dari obat-obatan paten yang dapat dipasarkan dengan harga yang lebih rendah apabila masa patennya telah habis. Tujuan dari pengembangan

obat generik adalah untuk mengurangi harga obat di pasaran (Del Tacca *et al.*, 2009). Pada penelitian sebelumnya, beberapa amoksisilin yang diproduksi oleh beberapa perusahaan farmasi yang berbeda dengan nama yang sama ternyata memiliki kadar yang sama. Perbedaan tersebut dipaparkan pada Tabel 1

Tabel 1. Kadar amoksisilin generik (Harianto dan Transitawuri, 2006)

No	Nama	Pabrik	Kadar rata-rata
1	Amoksisilin	Indofarma	100,42%
2	Amoksisilin	Kimia-Farma	100,06 %
3	Amoksisilin	Phapros	98,34 %

2.1.3. Amoksisilin Generik Bermerk

Obat generik bermerk/bernama dagang adalah obat generik dengan nama dagang yang menggunakan nama milik produsen obat yang bersangkutan (Depkes, 2010). Pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa pada amoksisilin non-generik maupun generik dari berbagai perusahaan farmasi tidak jauh berbeda, dari segi kadar maupun proporsi (Harianto dan Transitawuri, 2006).

Dalam segi bioekivalensi, terdapat beberapa penelitian dengan hasil berbeda. Suatu penelitian menyatakan bahwa obat amoksisilin generik berlogo dengan amoksisilin generik bermerk memiliki bioekivalensi yang setara yaitu dalam rentang 80-125% (Wahyudin *et al.*, 2010). Namun ditemukan adanya perbedaan bioekivalensi farmakokinetik antara amoksisilin generik bermerk dengan amoksisilin generik berlogo

dilihat dari konsentrasi maksimal pada plasma dan waktu untuk mencapai konsentrasi maksimal tersebut. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya perbedaan pengaruh dari garam aktif yang berbeda menampilkan sifat biologis dan fisikokimia yang berbeda sehingga menghasilkan perbedaan dari keamanan dan efikasi obat (Del Tacca *et al.*, 2009).

2.1.4. Profil Farmakologi Amoksisilin

Amoksisilin merupakan obat semisintetis yang termasuk dalam antibiotik kelas penisilin (antibiotik beta-laktam). Obat ini diketahui memiliki spektrum antibiotik yang luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif pada manusia maupun hewan (Kaur *et al.*, 2011). Amoksisilin tersedia dalam sediaan kapsul (125, 250, dan 500 mg), tablet *dispersible* (3 g), suspensi oral (5 ml mengandung 125 atau 250 mg), dan vial sodium amoksisilin (250 mg, 500 mg, dan 1 g) untuk administrasi parenteral. Dosis umum amoksisilin adalah 50-100 mg/kg berat badan per hari, dibagi dalam 3 atau 4 dosis. Dosis dewasa adalah 250-500 mg, diberikan tiap 6 sampai 8 jam (Grayson, 2010).

Obat golongan penisilin, menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu reaksi transpeptidasi sintesis dinding sel bakteri. Dinding sel adalah lapisan luar yang rigid yang unik pada setiap spesies bakteri. Dengan terhambatnya reaksi ini maka akan menghentikan sintesis peptidoglikan dan mematikan bakteri (Katzung, 2007). Secara spesifik,

amoksisilin memiliki efek antimikroba yang baik terhadap mikroorganisme seperti *Haemophilus influenzae*, *Eschericia coli*, dan *Proteus mirabilis*. Biasanya obat ini diberikan bersamaan dengan senyawa inhibitor beta-laktamase seperti klavulanat atau salbaktam untuk mencegah hidrolisis oleh beta-laktamase spektrum luas yang ditemukan pada bakteri gram negatif (Brunton *et al.*, 2006).

Amoksisilin memiliki sifat farmakokinetik dan farmakodinamik yang mirip dengan ampisilin (Grayson, 2010). Amoksisilin diserap dengan baik dari traktus gastrointestinal, dengan atau tanpa adanya makanan, berbeda dengan obat golongan penisilin lainnya yang lebih baik diberikan setidaknya 1-2 jam sebelum atau sesudah makan (Katzung, 2007). Obat ini banyak digunakan karena memiliki spektrum antibakteri yang luas dan memiliki bioavailabilitas oral yang tinggi, dengan puncak konsentrasi plasma dalam waktu 1-2 jam (Kaur *et al.*, 2011). Konsentrasi puncak amoksisilin 2-2,5 kali lebih besar dibandingkan dengan ampisilin setelah administrasi oral pada dosis yang sama. Amoksisilin mencapai konsentrasi 4µg/ml dalam waktu 2 jam setelah pemberian dosis 250g. makanan tidak mengganggu absorpsi (Brunton *et al.*, 2006). Kadar serum akan turun dan mencapai nol setelah 6-8 jam (Grayson, 2010). Setelah administrasi secara parenteral, absorpsi sebagian besar obat golongan penisilin berlangsung cepat. Administrasi intravena lebih sering dipilih dibandingkan

intramuskular karena dapat menyebabkan iritasi dan nyeri lokal pada dosis yang besar.

Volume distribusi amoksisilin kurang lebih 0.26 – 0.31 L/kg dan secara luas terdistribusi ke banyak jaringan, termasuk hati, paru-paru, prostat, otot, empedu, cairan peritoneum, cairan pleura, cairan pleura, cairan mata, dapat berakumulasi di cairan amnion dan melewati plasenta, namun memiliki penetrasi yang buruk ke sistem saraf pusat kecuali ada inflamasi (Kaur *et al.*, 2011). Ekskresi amoksisilin sebagian besar melalui ginjal dan juga amoksisilin disekresikan melalui air susu ibu. Sekitar 58-68% amoksisilin yang diberikan secara oral akan diekskresikan melalui urin dalam bentuk aktif setelah 6 jam. Obat ini diekskresikan oleh ginjal melalui 2 cara yaitu filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus. Sekresi tubulus amoksisilin dapat dikurangi dengan administrasi probenesid (Grayson, 2010). Sekitar 10-25% dari obat yang beredar akan dimetabolisme menjadi asam penisilat. Amoksisilin memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) selama 1-1,5 jam (Kaur *et al.*, 2011).

Perbedaan amoksisilin generik bermerk dengan amoksisilin generik berlogo terlihat dari farmakokinetiknya yaitu waktu paruh, laju absorpsi, dan laju ekskresi. Amoksisilin generik berlogo memiliki waktu paruh absorpsi 2,25 jam, laju absorpsi 0,308 jam, laju eliminasi 0,185 jam, bioavailabilitas 93% dan laju ekskresi 0,498 jam. Sedangkan amoksisilin generik bermerk memiliki waktu paruh absorpsi 1,75 jam,

laju absorpsi 0,396 jam, laju eliminasi 0,139 jam, bioavailabilitas 93%, dan laju ekskresi 0,447 jam.

2.1.5. Toksikologi

Amoksisilin adalah obat yang di metabolisme secara parsial dan akan dieliminasi melalui ginjal. Sembilan puluh persen ekskresi obat amoksisilin akan terjadi melalui sekresi tubular, dan 10% melalui filtrasi glomerular (Rafat *et al.*, 2014). Terdapat beberapa efek samping yang dapat muncul dari penggunaan amoksisilin yaitu reaksi hipersensitivitas, efek samping sistem gastrointestinal, kerusakan hati, nefropati, efek samping hematologik, ensefalopati, dan lain-lain (Grayson, 2010)

Secara seluler amoksisilin dapat menimbulkan peroksidasi lipid. Mekanisme pasti terjadinya peroksidasi lipid oleh amoksisilin masih belum diketahui. Amoksisilin memiliki rantai yang bersifat elektronegatif yang dapat mengambil elektron dari gugus karbonil di sekitarnya sehingga terbentuk radikal bebas. Struktur amoksisilin yang memiliki cincin beta laktam juga dapat menyerang gugus tiol pada membran dan enzim pada sel (Adesanoye *et al.*, 2014).

Gangguan yang muncul pada ginjal akibat amoksisilin tidak sering terjadi. Amoksisilin telah terbukti sangat aman walaupun diberikan berlebihan karena sekalipun terjadi suatu gangguan yang diinduksi amoksisilin maka efek samping tersebut memiliki prognosis yang baik.

Namun dapat juga muncul gangguan pada ginjal seperti nefritis interstitial akut, tubulitis, nefropati kristal, vaskulitis leukositoklastik, dan anafilaksis (Bright *et al.*, 1989; Rafat *et al.*, 2014). Diantara beberapa pola jejas pada ginjal yang dapat muncul diatas, 2 diantaranya memiliki sifat *dose-dependent* yaitu nefropati kristal dan reaksi anafilaksis (Rafat *et al.*, 2014)

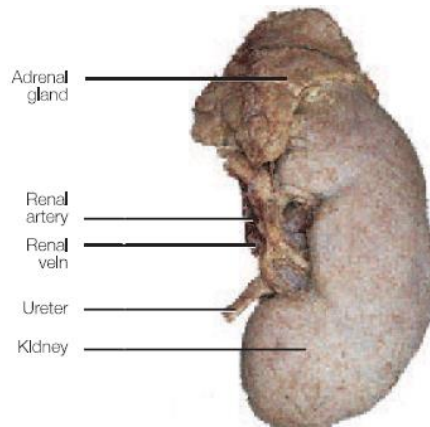
Terdapat penelitian yang mengutarakan akan terjadi peroksidasi lipid dan penurunan enzim mikrosomal sel pada pemberian amoksisilin kepada tikus putih dengan dosis amoksisilin 10,71 mg/kg berat badan/hari. Hal itu terjadi dengan cara meningkatnya *Thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) dan konjugat senyawa *Diene* dan menimbulkan deplesi protein mikrosom serta menghambat aktivitas glukosa-6-fosfatase (Adesanoye *et al.*, 2014)

2.2. Ginjal

2.2.1. Anatomi Ginjal

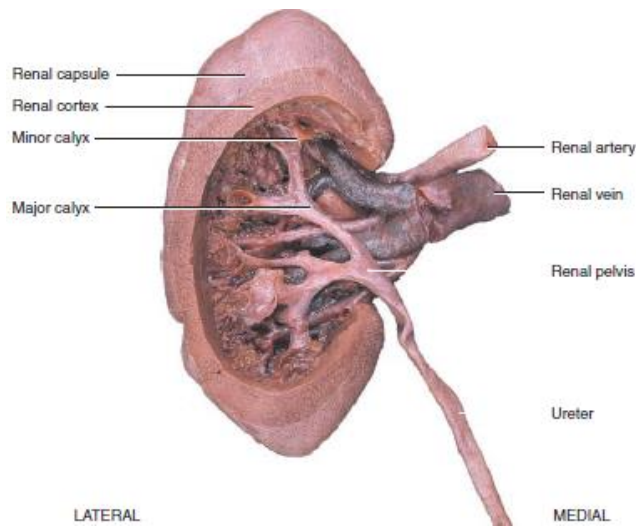
Ginjal adalah salah satu organ terpenting dalam tubuh manusia. Ginjal memegang berbagai fungsi tubuh yaitu mengatur komposisi ionik darah, mengatur tingkat keasaman (pH) darah, mengatur volume darah, mengatur tekanan darah, menjaga osmolaritas darah, menghasilkan beberapa hormon seperti kalsitriol dan eritropoietin, mengatur kadar

glukosa darah ,dan mengekskresi zat sisa dan substansi asing (Tortora dan Derrickson, 2012)



Gambar 2. Tampak anterior ginjal (Alexander *et al.*, 2001)

Ginjal adalah organ berwarna merah kecoklatan yang terletak dibalik peritoneum (retroperitoneal) dan dilapisi dengan jaringan adiposa. Ginjal kanan dan kiri memiliki ketinggian yang berbeda, yaitu T12 dan L3, dimana ginjal kanan lebih rendah karena adanya organ hepar di atasnya. Ginjal kiri lebih panjang dan lebih sempit dari ginjal kanan dan lebih dekat ke garis median. Organ ini memiliki ukuran panjang 11 cm; lebar 6 cm dan dimensi anteroposterior 3 cm dan memiliki bobot 150 gram (gr) pada laki-laki dan 135 gr pada wanita. Pada fetus dan neonatus, ginjal memiliki 12 lobulus yang akan berfusi saat pendewasaan dan menunjukkan permukaan yang mulus dengan adanya terlihat bekas lobulasi (Glass dan Mundy, 2005)



Gambar 3. Diseksi Posterior Ginjal Kiri (Tortora dan Derrickson, 2012)

Pleksus saraf otonom di sekitar arteri renalis disusun oleh serabut saraf dari ganglion seliaka dan pleksus seliaka, ganglion aortikorenal, nervus splanknik torak yang paling bawah, nervus splanknik lumbar pertama dan plexus aorta. Terdapat ganglia kecil di pleksus renalis, dan pleksus berlanjut ke arah ginjal di sekitar percabangan arteri, glomerulus ginjal, dan tubulus, terutama tubulus kortikal. Akson dari pleksus disekitar arteri arkuata mempersarafi arteriol eferen jukstamedular dan vasa rekta, yang mengatur aliran darah antara korteks dan medula tanpa mempengaruhi sirkulasi glomerular. (Glass dan Mundy, 2005)

2.2.2. Histologi Ginjal

Setiap ginjal terdiri atas 1-1,4 juta unit fungsional yang disebut nefron. Cabang utama setiap nefron adalah korpuskel ginjal yaitu pelebaran bagian awal di korteks, tubulus kontortus proksimal yang terutama

berada di korteks, bagian tipis dan tebal gelung nefron (ansa Henle) yang menurun ke dalam medula dan menanjak kembali ke korteks, tubulus kontortus distal dan tubulus koligentes (Mescher, 2009)

Korpuskulus renal adalah tempat dimana plasma darah disaring (filtrasi), dan tubulus renal adalah tempat cairan tersaring (filtrat) lewat setelah mengalami filtrasi. Korpuskel renal terbagi menjadi dua komponen yaitu kapsula Bowman dan glomerulus (Tortora dan Derrickson, 2012). Glomerulus adalah kumpulan dari pembuluh darah kapiler yang disatukan oleh matriks mesangial dan disuplai oleh arteriol aferen yang memasuki kapsul Bowman. Kapsul Bowman adalah ujung tubulus renal yang terekspansi dan invaginasi ke glomerulus. Kapsul dilapisi epitel pipih selapis dibagian luar (parietal) dan di sisi viseral (juktakapiler) tersusun atas epitel khusus podosit (Glass dan Mundy, 2005).

Tubulus renal adalah saluran yang dilalui oleh filtrat dan menjadi tempat sekresi dan reabsorpsi substansi-substansi dalam filtrat. Tubulus renal terdiri dari pertemuan kapsul dengan tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus proksimal, ansa Henle, tubulus kontortus distal, dan tubulus koligentes (Mescher, 2009).

2.2.3. Fisiologi Ginjal

Sistem perkemihan terdiri atas sepasang ginjal dan ureter, kandung kemih dan uretra. Sistem ini berperan memelihara homeostasis melalui

proses rumit yang meliputi hal-hal yaitu filtrasi limbah sel dari darah, reabsorpsi selektif air dan zat terlarut, serta ekskresi limbah dan kelebihan air berupa urin (Mescher, 2009). Fungsi filtrasi dilakukan oleh glomerulus dengan menerima darah dari arteriol aferen dan darah tersebut akan melewati membran filtrasi yang akan menyaring protein dan sel-sel darah. Fungsi sekresi dan reabsorpsi dilakukan oleh tubulus-tubulus ginjal (Tortora dan Derrickson, 2012).

Kedua ginjal menghasilkan sekitar 125 mililiter (ml) filtrat per menit. Dari jumlah ini, 124 ml direabsorpsi dalam organ tersebut dan 1 ml dilepaskan ke dalam ureter sebagai urin. Sekitar 1500 ml urin dibentuk setiap 24 jam. Ginjal juga mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh dan merupakan tempat pembuatan hormon renin, suatu protease yang berpartisipasi dalam pengaturan tekanan darah dengan membelah angiotensin yang beredar menjadi angiotensin I. Eritropoietin, suatu glikoprotein yang merangsang produksi eritrosit, juga dihasilkan di ginjal. Prohormon steroid vitamin D, yang awalnya dibentuk di keratinosit, mengalami hidroksilasi dalam ginjal menjadi bentuk aktif (1,25-dihidroksivitamin D₃ atau kalsitriol) (Mescher, 2009).

2.2.4. Nefrotoksisitas

Drug-induced nephrotoxicity adalah kondisi yang sering terjadi dan dapat muncul sebagai berbagai efek patologis. Hal ini diartikan sebagai penyakit atau disfungsi ginjal yang muncul sebagai hasil langsung atau

tak langsung dari paparan obat. Insidensi *drug-induced nephrotoxicity* semakin meningkat dengan bertambahnya penggunaan obat-obatan dan mudahnya untuk mendapatkan obat melalui pembelian obat *over-the-counter*, terutama obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS), antibiotik, dan lain-lain (Dhodi *et al.*, 2014).

Adapun faktor-faktor yang meningkatkan kerentanan ginjal terhadap nefrotoksin. Faktor tersebut dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu faktor pasien, faktor ginjal, dan faktor obat. Faktor pasien adalah usia lanjut (lebih dari 65 tahun), sindroma nefrotik, *jaundice* obstruktif, penyakit ginjal akut maupun kronik, depleksi volume darah, perturbasi metabolik, genetik. Faktor ginjal meliputi hantaran darah yang tinggi (20-25% dari curah jantung), peningkatan konsentrasi toksin di medula renal dan interstisium, biotransformasi substansi menjadi ROS, tingkat metabolisme sel tubulus yang tinggi (ansa Henle), dan *uptake* toksin oleh tubulus kontortus proksimal. Yang ketiga adalah faktor obat, yaitu durasi dan periode paparan toksin yang lama, efek nefrotoksik langsung dari suatu senyawa, kombinasi obat yang memicu nefrotoksisitas, kompetisi antara transporter toksin endogen dan eksogen yang meningkatkan akumulasi toksin di sel tubulus, dan komponen dan metabolit tak larut yang terpresipitasi sebagai kristal di dalam tubulus (Dhodi *et al.*, 2014).

2.3. Oksidan dan Antioksidan

2.3.1. Oksidan

Oksidan dapat berasal dari sumber eksogen maupun endogen. Sumber endogen berupa *reactive oxygen species* (ROS) dari oksigen molekular sebagai hasil metabolisme sel normal. *Reactive oxygen species* dibagi 2 menjadi radikal bebas dan nonradikal (Birben *et al.*, 2012). Sedangkan adanya juga yang disebut *reactive nitrogen species* (RNS) yang berarti senyawa oksidan yang dihasilkan dari nitrit oksida (NO) (Turrens, 2003). Ada tiga sumber ROS utama yang bermakna signifikan yaitu anion superoksida (O_2^-), hidroksil radikal (-OH), dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Sedangkan oksidan eksogen didapat dari berbagai sumber, seperti asap rokok, paparan ozon, keadaan hiperoksia, radiasi pengion, dan ion logam berat (Birben *et al.*, 2012).

Stress oksidatif adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan proses merusak akibat ketidakseimbangan antara penghasilan ROS dan RNS yang terlalu banyak serta terbatasnya pertahanan antioksidan. Terbentuknya ROS di mitokondria melalui proses interaksi beberapa zat xenobiotik dengan rantai traspor elektron mitokondria, yang meningkatkan produksi oksigen melalui 2 mekanisme. Yang pertama karena zat-zat ini menghambat transpor elektron, dan yang kedua adalah dengan penerimaan elektron dari karier dan mentransfer ke oksigen molekular. Proses ini disebut juga dengan *redox cycling* yang dapat

memicu O_2^- terbentuk tanpa harus menghambat rantai respiratorik. Sedangkan terbatasnya kemampuan pertahanan antioksidan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti faktor genetik dan faktor penuaan yang menyebabkan konsentrasi ROS yang dalam keadaan tetap di mitokondria (Turrens, 2003).

Kerusakan yang diakibatkan oleh stress oksidatif dapat merusak basa nukleat (DNA), lipid, dan protein. Kerusakan zat radikal dapat menyebabkan berbagai seperti mutasi, kanker, penyakit autoimun, dan atherosclerosis (Murray *et al.*, 2009). Senyawa-senyawa seperti hidrogen peroksida, superoksida radikal, glutathion teroksidasi (GSSG), malondialdehid, isoprostan, karbonil, dan nitrotirosin dapat dengan mudah diukur dari plasma, darah, atau cairan bronkoalveolar sebagai biomarker atau penanda terjadinya oksidasi melalui metode yang telah terstandarkan (Birben *et al.*, 2012).

2.3.2. Antioksidan

Terdapat beberapa mekanisme yang berbeda sebagai pertahanan terhadap kerusakan radikal. Terdapat beberapa senyawa yang memiliki sifat antioksidan larut air yang dapat menangkap radikal bebas seperti askorbat, asam urat, dan berbagai senyawa polifenol dari tanaman. Sedangkan ada senyawa antioksidan larut lemak seperti ubiquinon dan karoten (Murray *et al.*, 2009). Antioksidan berfungsi sebagai *counterbalance* terhadap efek-efek yang dihasilkan oksidan.

Antioksidan diklasifikasikan menjadi dua jenis; enzimatik dan nonenzimatik.

Glutation (γ -glutamil-sisteinglisin) adalah senyawa tripeptida terdiri dari asam glutamat, sistein, dan glisin. Glutation (GSH) adalah salah satu antioksidan selular nonenzimatik yang paling banyak diteliti antioksidan ini disintesis secara endogen di seluruh tubuh dan dapat ditemui di semua sel, kadang pada konsentrasi yang tinggi (Kerksick dan Willoughby, 2005). Senyawa ini dapat mengikat senyawa xenobiotik toksik sehingga menjadi mekanisme pertahanan yang penting terhadap komponen toksik tertentu, seperti obat-obatan dan karsinogen. Bila kadar GSH pada suatu jaringan menurun maka jaringan tersebut lebih rentan terhadap stres oksidatif (Murray *et al.*, 2009).

Metabolisme xenobiotik yang dilakukan oleh tubuh terbagi menjadi dua fase, yaitu fase hidrosilasi dan konjugasi. Hidrosilasi terjadi dengan dikatalis oleh enzim-enzim, contohnya enzim mono-oksigenase atau sitokrom P450 (CYP450) untuk menghentikan kerja suatu obat. Fase konjugasi adalah pengolah senyawa yang telah terhidrosilasi menjadi metabolit. Konjugasi dapat dilakukan oleh asam glukuronat, sulfat, asetat, glutation, atau asam amino tertentu (Murray *et al.*, 2009). Sistem sitokrom berperan dalam memetabolisme berbagai jenis obat dan proses tersebut dilaksanakan oleh enzim sitokrom yang berbeda. Seperti

contohnya, amoksisilin yang dimetabolisme oleh sitokrom 2C19 (Preissner, Kuzman, & Pischon, 2012).

Proses konjugasi yang kemudian dilakukan oleh glutathion melibatkan enzim glutathion S-transferase. Bila zat xenobiotik tidak diikat dengan GSH, zat tersebut akan bebas berikatan dengan DNA, RNA, atau protein sel sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel (Murray et al., 2009).

Sistem antioksidan dependen GSH meliputi glutathion peroksidase (GPx) dan glutathion reduktase (GR). Glutathion reduktase mengkatalis reduksi glutathion teroksidasi (GSSG) menjadi GSH (Hussain dan Jakoniuk, 2004). Adapun fungsi lain dari GSH mengurai hidrogen peroksida dengan dikatalis oleh enzim glutathion peroksidase, berperan sebagai reduktan intrasel agar beberapa senyawa tetap dalam keadaan tereduksi, sebagai karier dalam transpor asam amino tertentu melewati membran ginjal (Murray *et al.*, 2009).

Stress oksidatif pada suatu jaringan akan memicu peningkatan oksidasi GSH menjadi GSSG dan terbentuknya protein tertentu. Sebagian besar stress oksidatif tersebut timbul melalui mekanisme peroksidasi membran lipid sel sehingga terjadi peningkatan penggunaan antioksidan seperti GSH, GPx, superoksida dismutase, katalase, dan vitamin E (Adesanoye *et al.*, 2014).

Nilai GSH pada suatu jaringan dapat menggambarkan adanya keadaan stress oksidatif pada jaringan tersebut. Deplesi kadar GSH jaringan merupakan suatu hasil dari adanya gangguan dari reduksi GSSG menjadi GSH atau adanya peningkatan pemakaian glutation jaringan (Candra *et al.*, 2007). Ginjal memanfaatkan GSH dengan mengekspor GSH oleh sel renal dan diutilisasikan melalui enzim transpeptidase dan dipeptidase.

2.4. Hewan Coba

Hewan percobaan adalah setiap hewan yang dipergunakan pada sebuah penelitian biologis dan biomedis yang dipilih berdasarkan syarat atau standar dasar yang diperlukan dalam penelitian tersebut (Ridwan, 2013). Tikus *Sprague Dawley* adalah salah satu jenis tikus *Rattus norvegicus* yang sering digunakan untuk menjadi hewan coba penelitian medis. Tikus ini memiliki rata-rata berat badan 250-300 gram untuk betina, dan 450-520 gram untuk jantan. Salah satu alasan banyaknya penggunaan galur ini untuk penelitian adalah karena tikus ini lebih tenang dan lebih mudah untuk ditangani. Berikut adalah taksonomi dari spesies *Rattus norvegicus* (Suckow *et al.*, 2006)

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia

Subkelas	: Theria
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur	: <i>Sprague Dawley</i>

2.5. Kerangka Penelitian

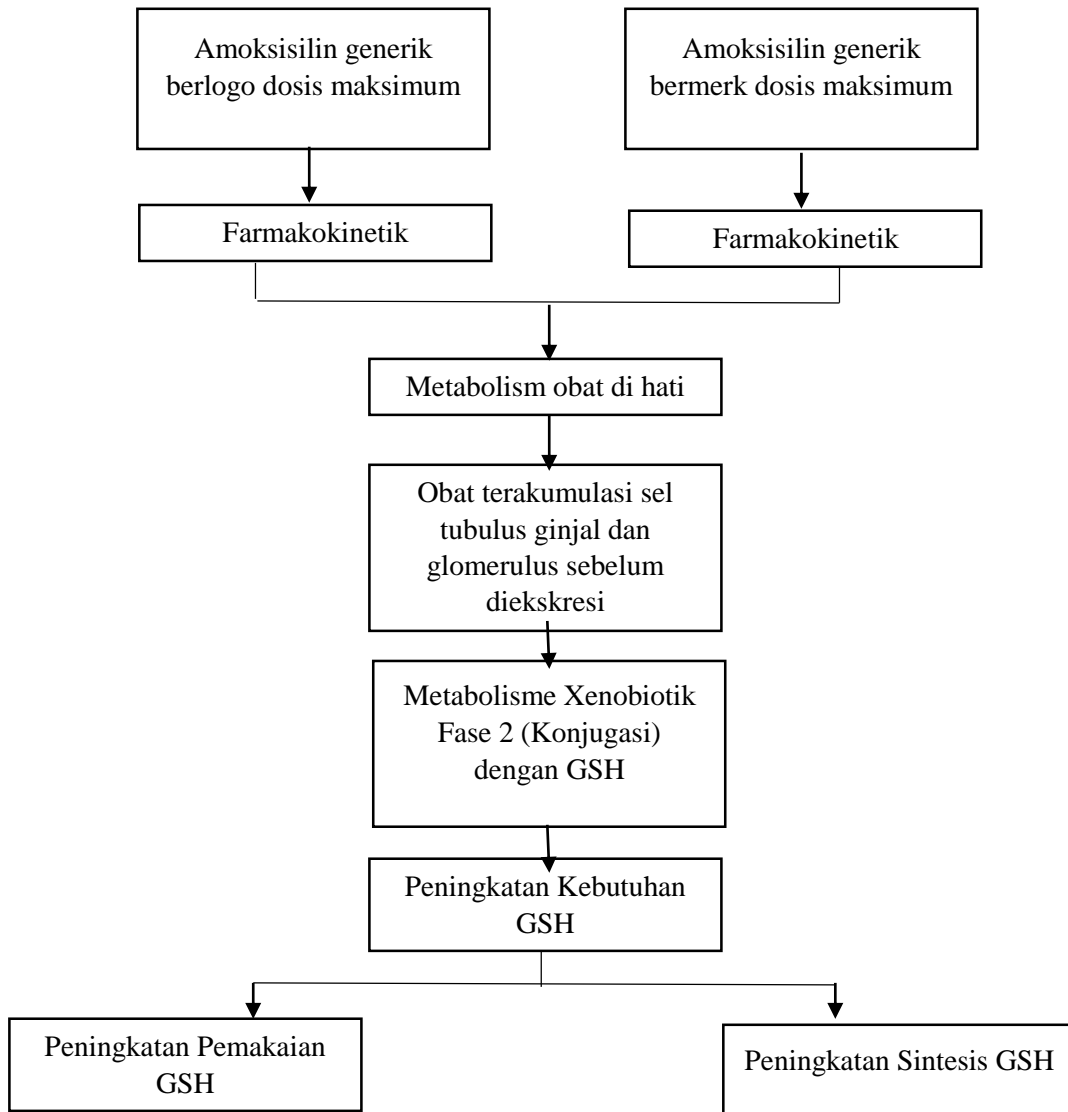
2.5.1. Kerangka Teori

Obat generik juga dapat diartikan sebagai obat tiruan dari obat-obatan yang telah melebihi siklus hidupnya (*mature drugs*) yang dapat dipasarkan dengan harga yang lebih rendah apabila masa patennya telah habis dan dipasarkan menggunakan nama dari zat aktif yang sudah tidak diproteksi sehingga dapat diproduksi oleh berbagai perusahaan obat. Tujuan dari pengembangan obat generik adalah untuk mengurangi harga obat di pasaran (Del Tacca *et al.*, 2009).

Obat *branded* adalah obat yang dibuat sesuai dengan komposisi obat paten setelah masa patennya dan dipasarkan dengan merek dagang dari produsennya. Obat generik bermerk dan obat generik harus memiliki persamaan atau bioekivalensi yang setara dalam bidang farmakokinetik. Bioekivalensi dapat diketahui melalui melakukan penelitian lebih lanjut

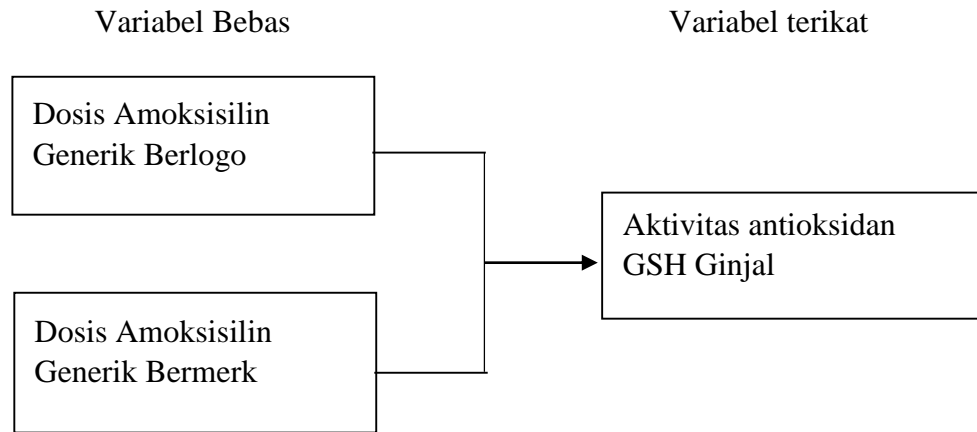
dan membandingkan dari kedua obat dari segi farmakokinetik dan farmakodinamik karena akan mempengaruhi *safety* dan efikasi obat.

Pemberian substansi tertentu dalam dosis toksik dapat menimbulkan terbentuknya radikal bebas, salah satunya melalui terjadinya peroksidasi membran lipid sel (Adesanoye *et al.*, 2014). Radikal bebas atau oksidan tersebut akan diatasi oleh mekanisme endogen tubuh yaitu dengan adanya peningkatan pemakaian antioksidan tubuh, salah satunya glutathion dalam bentuk tereduksi (GSH). Dengan adanya peningkatan pemakaian GSH sebagai mekanisme pertahanan dari radikal bebas maka kadar GSH akan menurun.



Gambar 4. Kerangka Teori Penelitian

2.5.2. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep Penelitian

2.6. Hipotesis

- H0 : Tidak terdapat perbedaan efek pemberian dosis maksimum amoksisilin generik berlogo dengan amoksisilin generik bermerk terhadap kadar antioksidan glutathion ginjal *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley*
- H1 : Terdapat perbedaan efek pemberian dosis maksimum amoksisilin generik berlogo dengan amoksisilin generik bermerk terhadap kadar antioksidan glutathion ginjal *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley*