

Perbandingan Dosis Toksik Amoksisilin Generik Berlogo dengan Bermerek terhadap Kadar Reduced Gluthathione Hepar Tikus *Rattus Norvegicus* Galur *Sprague Dawley*

Andika Yusuf Ramadhan, Asep Sukohar, Evi Kurniawaty, Novita Carolia
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Amoksisilin merupakan antibiotik golongan beta laktam yang efektif mengeradikasi bakteri gram positif dan negatif. Amoksisilin banyak diresepkan oleh dokter dan digunakan secara bebas oleh masyarakat. Penggunaan amoksisilin secara bebas dikhawatirkan dapat menyebabkan hepatotoksitas. Sediaan amoksisilin terdiri atas amoksisilin generik berlogo dan bermerek. Idealnya kedua obat tersebut harus memiliki sifat yang sama. Tetapi, terdapat perbedaan dalam farmakokinetik pada kedua obat tersebut yang mempengaruhi perbedaan toksisitas obat tersebut. Metode yang digunakan untuk mengukur kerusakan organ adalah *reduced glutathione* (GSH). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan dosis toksik amoksisilin generik berlogo dengan bermerek yang dinilai dari kadar GSH jaringan hepar. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang terdiri atas 27 ekor tikus yang terbagi dalam 9 kelompok. Kelompok generik berlogo (A=205,6 mg/kgBB, B=411,2 mg/kgBB, C=822,4 mg/kgBB) dan kelompok generik bermerek (D=205,6 mg/kgBB, E=411,2 mg/kgBB, F=822,4 mg/kgBB) dan 3 kelompok kontrol yang diberikan perlakuan selama 14 hari dalam 3 kali pemberian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada dosis toksik amoksisilin generik berlogo dengan bermerek dengan $p < 0,05$ pada kelompok uji A-D dan B-E. Sedangkan kelompok uji C-F tidak menunjukkan perbedaan dengan $p > 0,05$. Simpulan, terdapat perbedaan bermakna antara amoksisilin generik berlogo dengan bermerek pada kelompok uji A-D dan B-E. [JK Unila. 2016; 1(1):1-6]

Kata kunci: amoksisilin, obat generik berlogo, obat generik bermerek, *reduced glutathione*

Comparison of Toxic Dose between Generic and Branded Amoxicillin Againsts Reduced Gluthathione Level in Rat Liver *Rattus Norvegicus* Sprague Dawley Strains

Abstract

Amoxicillin is beta lactam groups antibiotics that effective to eradicate gram positive and negative bacteria. Therefore, amoxicillin widely prescribed by doctors and used by society. The usage of amoxicillin without prescription could give rise the risk of hepatotoxicity. Amoxicillin consist of amoxicillin generic and branded. Drugs should has the same characteristic. But, there is a few differences between those drugs especially in pharmacokinetics, so that it could affect the toxicity and efficacy of the drugs. To measure the degree of organ damages is reduced glutathione level (GSH). The aim of this research is to find if there any different toxic dose between amoxicillin generic with branded measured by reduced glutathione in rat liver (*Rattus norvegicus*) strain Sprague Dawley. These studies is experimental that consist 27 rats which divided into 9 groups. There are 6 treatment groups: generic (A=205,6 mg/kgBW, B=411,2 mg/kgBW, C=822,4 mg/kgBW) and branded groups (D=205,6 mg/kgBW, E=411,2 mg/kgBW, F=822,4 mg/kgBW) and 3 control groups. There is differences between toxic dose in generic and branded groups: A-D groups and B-E groups with $p < 0,05$. While groups C-F groups there is no significances differences with the $p > 0,05$. There is a meaningful difference between generic and branded Amoxicillin on the test groups A-D and B-E. [JK Unila. 2016; 1(1):1-6]

Keywords: amoxicillin, branded drug, generic drug, reduced glutathione

Korespondensi: Andika Yusuf Ramadhan | Jl. Soematri Brodjonegoro No. 1 | HP. 082298336306
e-mail: andikayusfr@gmail.com

Pendahuluan

Amoksisilin adalah antibiotik golongan beta laktam yang banyak diresepkan oleh para dokter. Amoksisilin merupakan antibiotik berspektrum luas yang dapat mengeradikasi bakteri gram positif dan gram negatif.¹ Amoksisilin juga berperan sebagai antibiotik lini pertama untuk mengatasi berbagai penyakit infeksi

seperti otitis, rhinitis, faringitis, dan laringitis.² Akibat penggunaannya yang luas amoksisilin menjadi terkenal di kalangan masyarakat sehingga penggunaan amoksisilin tanpa resep pun menjadi meningkat. Penggunaan amoksisilin secara berlebihan dapat menjadi masalah, salah satunya adalah kekhawatiran terjadinya risiko jangka

panjang berupa hepatoksisitas imbas obat.³

Hepatotoksisitas yang diakibatkan penggunaan obat dosis toksik dapat menyebabkan terjadinya *acute liver injury* yang meliputi sekitar 50% kasus dari *acute liver failure* di Amerika Serikat.⁴ Hepatotoksisitas imbas obat memiliki mekanisme berupa stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan tingkat seluler berupa kerusakan mitokondria. Obat akan termetabolisme di dalam hepar melalui enzim sitokrom P450 (CYP) dengan melibatkan proses oksidatif. Proses oksidatif yang tinggi menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas yang tinggi yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS). *Reactive oxygen species* yang bertindak sebagai radikal akan berinteraksi dengan *glutathione* yang bertindak sebagai *scavenging* di dalam mitokondria hepar, sehingga *glutathione* akan membentuk *oxidized glutathione* (GSSG) dan *reduced glutathione* (GSH).⁵

Amoksisilin merupakan salah satu obat yang telah habis masa patennya, sehingga amoksisilin dapat ditemukan dalam bentuk generik berlogo dan generik bermerek.⁶ Dengan demikian maka bermunculan nama obat generik berlogo dan generik bermerek di Indonesia. Di Indonesia, obat dapat diklasifikasikan berdasarkan golongan-golongan tertentu, salah satunya berdasarkan siklus obat atau masa paten. Berdasarkan hal tersebut terbagilah jenis obat menjadi obat generik dan paten. Obat generik adalah golongan obat yang dikenal sebagai obat tiruan atau obat imitasi dari obat yang telah melebihi siklus hidupnya (*mature drugs*). Obat generik pun dibagi menjadi dua yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Obat generik berlogo adalah obat generik yang dipasarkan menggunakan nama dari zat aktif yang sudah tidak diproteksi sehingga dapat diproduksi oleh berbagai perusahaan obat. Obat generik bermerek adalah obat generik yang dibuat sesuai dengan komposisi obat paten setelah masa patennya atau siklus obatnya berakhir dipasarkan dengan merek dagang dari produsennya.⁶

Berdasarkan analisis perilaku konsumen obat didapat bahwa masyarakat belum mengetahui dengan jelas perbedaan antara obat generik berlogo dan generik bermerek. Akibatnya asumsi masyarakat

akan efikasi dan reaksi toksik obat generik berlogo dan bermerek berbeda.⁷

Pada penelitian Wahyudin *et al.* (2010)⁸ ditemukan bahwa terdapat perbedaan pada farmakokinetik antara obat amoksisilin generik berlogo dan bermerek yang mencakup laju absorpsi, laju eliminasi, ekskresi, waktu paruh, dan konsentrasi puncak. Hal tersebut menyebabkan obat generik berlogo dan obat generik bermerek yang dikonsumsi akan menimbulkan perbedaan dalam efikasi dan toksisitas. Berdasarkan uraian di atas terlihat bahwa perbedaan yang terjadi antara amoksisilin generik berlogo dan bermerek dapat menimbulkan tingkat toksisitas yang berbeda dinilai dari kadar GSH. Oleh sebab itu penulis ingin meneliti perbandingan dosis toksik amoksisilin generik dan generik berlogo terhadap kadar *reduced glutathione* pada jaringan hepar tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*.

Metode

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium biokimia dan biologi molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan jangka waktu selama 3 bulan. Penelitian ini menggunakan desain penelitian rancangan acak lengkap dengan *post test only group design*, yaitu pengukuran dilakukan setelah penelitian selesai. Penelitian ini terdiri atas 2 tahap yaitu uji pendahuluan dan uji lanjutan yang memiliki prosedur yang sama. Uji pendahuluan bertujuan untuk menilai apakah dosis yang digunakan dapat memberikan kerusakan yang bermakna. Hasil uji pendahuluan dijadikan dasar dosis uji lanjutan yaitu 411,2 mg/kgBB.

Tikus yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas 27 tikus yang terbagi menjadi 9 kelompok; yaitu 3 kelompok kontrol dan 6 kelompok uji. Kelompok kontrol terdiri atas kelompok kontrol negatif (KN) yakni kelompok yang mendapatkan aquades selama masa penelitian; kelompok kontrol positif A (KA) yakni kelompok kontrol generik berlogo yang menerima amoksisilin generik berlogo dengan dosis 411,2 mg/kgBB; dan kelompok kontrol positif B (KB) yakni kelompok kontrol generik bermerek yang menerima amoksisilin generik bermerek dengan dosis 411,2 mg/kgBB. Sedangkan kelompok uji terdiri atas 6 kelompok utama

yang terbagi dalam 2 klasifikasi besar, yaitu kelompok yang menerima obat generik berlogo (A, B, dan C) dan kelompok generik bermerek (D, E dan F). Kelompok A kelompok yang menerima amoksisilin generik berlogo dosis 205,6 mg/kgBB. Kelompok B kelompok yang menerima amoksisilin generik berlogo dosis 411,2 mg/kgBB. Kelompok C kelompok yang menerima amoksisilin generik berlogo dosis 822,4 mg/kgBB. Kelompok D kelompok yang menerima amoksisilin generik bermerek dosis 205,6 mg/kgBB. Kelompok E kelompok yang menerima amoksisilin generik bermerek dosis 411,2 mg/kgBB. Kelompok F kelompok yang menerima amoksisilin generik bermerek dosis 822,4 mg/kgBB. Masing-masing kelompok diberikan perlakuan selama 14 hari dengan frekuensi 3 kali dalam sehari.

Setelah perlakuan selesai tikus diterminasi dengan agen disosiatif dan dilakukan laparatomi untuk mengambil jaringan hepar. Organ hepar yang diambil dicuci dengan NaCl 0,9% dan ditimbang. Setelah diterminasi tikus diukur kadar GSH-nya menggunakan metode Ellman.⁹

Bahan utama penelitian ini adalah jaringan hepar tikus *Rattus norvegicus* galur *sprague dawley* dengan bobot 100-200 gr dan umur 6-7 minggu yang telah diinduksi amoksisilin generik berlogo dan bermerek selama 14 hari dengan frekuensi 3 kali. Selain itu, penelitian ini menggunakan metode Ellman yang menggunakan reagen utama berupa: DNTB, TCA 5%, PBS 0,1 M pH 7,0 dan PBS 0,1 M pH 8,0.⁹

Alat yang digunakan berupa kandang, tempat minum dan makan, timbangan digital, sonde lambung berujung *Nasogastric tube* (NGT), alat-alat bedah minor, blender, evaporator, kertas saring, tips pH meter, tabung erlenmeyer 500 ml, tabung penyimpanan, *upright freezer* - 800C Kaltis, gelas ukur 100 ml, *micropestle*, sentrifugator Eppendorf 5417R, tabung eppendorf ukuran 1,5 ml dan spektrofotometer.⁹

Hasil

Dari penelitian yang telah dilakukan terlihat bahwa terdapat perbedaan rerata kadar GSH pada masing-masing kelompok uji. Nilai rerata kadar GSH kelompok uji terangkum pada Tabel 1. Setelah didapatkan nilai dari masing-masing

perlakuan maka perlu dilakukan uji-uji *post hoc LSD* disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 1. Rerata kadar GSH

Kelompok	Rerata Kadar GSH ($\mu\text{mol/gr}$)
A	8,07 \pm 1,526
B	5,85 \pm 0,959
C	3,43 \pm 0,436
D	6,15 \pm 0,217
E	3,72 \pm 0,635
F	2,67 \pm 0,567
KN	15,34 \pm 2,195
KA	4,32 \pm 0,609
KB	2,531 \pm 0,545

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa data rerata kadar GSH bersifat normal dan homogen dengan nilai $p > 0,05$. Sedangkan hasil analisis komparatif *one way ANOVA* menunjukkan nilai $p < 0,05$ dan dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD*. Hasil uji *post hoc LSD* disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Uji *post hoc LSD*

Kelompok	Nilai p
KN dengan A	0
KN dengan B	0
KN dengan C	0
KN dengan D	0
KN dengan E	0
KN dengan F	0
KN dengan KA	0
KN dengan KB	0
A dengan B	0,017
A dengan C	0
B dengan C	0,011
D dengan E	0,01
D dengan F	0,001
E dengan F	0,023
A dengan D	0,036
B dengan E	0,022
C dengan F	0,378

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan kelompok KN dibandingkan dengan kelompok A, B, C, D, E, F, KA, dan KB menunjukkan perbedaan kadar GSH yang signifikan dengan nilai $p < 0,05$. Kelompok KN memiliki jumlah GSH yang tinggi apabila dibandingkan dengan kelompok uji lainnya. Hal tersebut dikarenakan kelompok KN tidak menerima paparan amoksisilin yang bertindak sebagai toksin, sehingga kelompok KN tidak mendapatkan radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif. Akibatnya, komponen thiol dalam

GSH tidak teroksidasi di dalam sel dan GSH tidak terkonversi menjadi GSSG, sehingga kadar GSH pada kelompok kontrol tetap tinggi. Pada kelompok perlakuan yaitu kelompok A, B, C, D, E, F, KA, dan KB terlihat kadar GSH lebih rendah dari KN. Kadar yang rendah berkaitan dengan reaksi yang ditimbulkan oleh amoksisilin berupa generasi ROS yang akan bereaksi dengan GSH, sehingga kadar GSH akan terus turun.¹⁰

Penurunan jumlah GSH selain dimediasi oleh amoksisilin yang berperan sebagai *hepatotoxicant* juga dimediasi oleh beberapa mekanisme yang menyebabkan terjadinya akumulasi ROS. Menurut Salvo *et al.*¹¹ dan Kim *et al.*¹² Generasi ROS di dalam hepatosit dapat diakibatkan oleh *choleostatic* pada duktus biliaris, *immuno-allergy* dan jalur oksidasi metabolisme obat via sitokrom P450. *Choleostatic* merupakan suatu keadaan stasis pada aliran duktus biliaris, sehingga asam empedu tidak dapat diekskresikan ke lumen duodenum. Akibatnya terjadi refluks aliran ke organ hepar yang menyebabkan asam empedu berinteraksi dengan hepatosit dalam waktu yang lama. Paparan asam empedu menyebabkan generasi ROS intraselular hepatosit melalui disfungsi mitokondria. Sedangkan mekanisme *immuno-allergy* amoksisilin terhadap kerusakan hepar berhubungan dengan HLA (*Human Leukocyte Antigen*).^{11,12} *Human leukocyte antigen* merupakan suatu lokus gen pada kromosom 6 yang mengode protein pada permukaan sel yang berperan dalam regulasi sistem imun pada tubuh manusia. *Human leukocytes antigen* berperan dalam memfragmentasikan suatu hapten/antigen yang akan dipresentasikan melalui MHC II (*Major Histocompatibility Complex II*), sehingga leukosit dapat mengenali hapten/antigen yang berada dalam tubuh. Amoksisilin yang telah dikenali oleh tubuh akan bereaksi dengan sistem imun dan mengaktifasi sitokin-sitokin proinflamasi sehingga terjadilah hepatitis imbas obat.¹¹

Kelompok amoksisilin generik berlogo (A, B, dan C) jika dibandingkan dengan amoksisilin generik bermerek (D, E, dan F) menunjukkan perbedaan pada kelompok A dengan D dan kelompok B dengan E sesuai Tabel 2. Kelompok A dengan D merupakan kelompok yang menerima paparan amoksisilin generik bermerek dan berlogo dalam kurun waktu 2

minggu dengan dosis 205,6 mg/kgBB. Sedangkan kelompok B dan F merupakan kelompok yang menerima paparan amoksisilin generik berlogo dan bermerek dengan dosis 411,2 mg/kgBB dalam kurun waktu 2 minggu. Keduanya menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p < 0,05$. Perbedaan kadar GSH yang terjadi pada kelompok A dengan D dan B dengan E dikarenakan kelompok tersebut menerima jenis amoksisilin yang berbeda, yaitu amoksisilin generik bermerek dan generik berlogo. Hal tersebut sesuai dengan postulat Haber yang menyatakan bahwa perbedaan karakteristik suatu bahan toksik dapat menimbulkan perbedaan reaksi toksik. Dalam penelitian ini, perbedaan reaksi toksik terlihat pada rendahnya kadar GSH pada kelompok uji yang menerima amoksisilin generik bermerek. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan reaksi toksisitas antara amoksisilin generik bermerek dengan amoksisilin generik berlogo. Amoksisilin generik bermerek lebih memberikan efek toksik dibandingkan dengan amoksisilin generik berlogo.^{12,13}

Perbedaan kadar GSH yang terjadi antara kelompok generik berlogo dan bermerek dapat dijelaskan oleh Wahyudin *et al.* (2010)⁸ yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan antara farmakokinetik antara obat generik berlogo dan bermerek, sehingga obat generik bermerek lebih lama di dalam tubuh dibandingkan dengan obat generik berlogo. Perbedaan tersebut meliputi kecepatan absorpsi obat, kecepatan ekskresi obat, waktu paruh serta konsentrasi maksimal obat. Oleh sebab itu, obat generik bermerek memiliki waktu yang lebih lama untuk kontak dengan sel dibandingkan dengan obat generik berlogo.⁸

Perbedaan reaksi toksik yang muncul dapat dijelaskan pada penelitian Del Tacca *et al.* (2013)¹⁴ yang menunjukkan bahwa obat generik berlogo dan bermerek dapat bersifat tidak bioekivalen. Perbedaan tersebut diakibatkan oleh komposisi produk obat yang berbeda yaitu pada bahan excipien dan pembuat obat. Pada dasarnya obat generik berlogo dan bermerek harus memiliki bahan aktif yang sama, tetapi sifat fisik-kimia dapat berbeda seperti konversi asam atau basa menjadi garam. Perbedaan fisik-kimia inilah yang dapat merujuk pada keadaan tidak bioekivalen

dan berpengaruh terhadap kinetik dan aktivitas biologi dari obat.¹⁴

Perbedaan reaksi toksik antara obat generik berlogo dan bermerek juga dapat diakibatkan bahwa terdapat perbedaan waktu disolusi obat. Perbedaan pada uji disolusi menunjukkan bahwa 85% obat generik berlogo gagal mengalami disolusi pada waktu 60 menit dibandingkan dengan obat generik bermerek. Apabila obat gagal dalam disolusi dalam kurun waktu tertentu bentuk obat tidak dapat berubah menjadi granul, granul tidak dapat berubah menjadi partikel. Tentunya obat akan mengalami kegagalan dalam disolusi yang menyebabkan obat tidak dapat diabsorpsi oleh tubuh secara maksimal.^{15,16}

Pada kelompok uji dengan dosis 822,4 mg/kgBB tidak ditemukan perbedaan reaksi toksisitas antara obat generik berlogo maupun generik bermerek dengan nilai *significancy* sebesar 0,378 sesuai Tabel 2. Reaksi toksik yang sama dapat diakibatkan dari mekanisme *dose response relation* mencapai puncak, sehingga pada dosis 822,4 mg/kgBB sel-sel hepar mengalami kegagalan dalam adaptasi dan perbaikan sel, sehingga sel mengalami kematian yang menyebabkan deplesi kadar GSH yang signifikan. Sel-sel yang mengalami nekrosis akan digantikan dengan jaringan ikat hingga terbentuk fibrosis. Hal tersebut menyebabkan komponen thiol dalam jaringan menurun pada tahap tidak dapat diregenerasi kembali, sehingga paparan toksin yang tinggi tidak dapat memberikan respon penurunan kembali.^{13,17}

Fase *plateu* atau fase ketika kadar suatu biomarker mencapai fase datar dapat diakibatkan oleh pemberian amoksisilin secara berulang menyebabkan deplesi GSH secara ekstrim dan menyebabkan kejenuhan pada jalur metabolisme *glucoronidation* dan *sulfation*. Kejenuhan yang terjadi menyebabkan kerusakan pada jaringan hepar sehingga terjadi transisi proses *repair*, *cell killing*, dan tingkat replikasi sel yang menyebabkan *dose-dependent transition*. *Dose dependent transition* adalah keadaan ketika pemberian dosis bertingkat tidak memberikan suatu perbedaan terhadap kadar biokimia di dalam tubuh, khususnya GSH. Hal tersebut diakibatkan ketidakmampuan sel untuk membentuk komponen thiol dan struktur

glutathione yang adekuat akibat kerusakan pada DNA.¹⁷

Dalam penelitian ini pembeda atau karakteristik dari kelompok uji adalah perbedaan dosis paparan bahan toksin dan jenis bahan toksin. Perbedaan dosis berupa pemberian amoksisilin dengan dosis sebesar 205,6 mg/kgBB, 411,2 mg/kgBB, dan 822,4 mg/kgBB. Sedangkan jenis bahan toksin terdiri atas obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Kelompok yang memiliki kadar GSH paling tinggi merupakan kelompok A yaitu kelompok amoksisilin generik berlogo dengan dosis 205,6 mg/kgBB. Kelompok yang memiliki kadar GSH paling rendah merupakan kelompok generik bermerek dengan dosis 822,4 mg/kgBB. Kadar GSH paling tinggi pada kelompok A diakibatkan kelompok A merupakan kelompok yang menerima paparan paling kecil baik dosis maupun interaksi antara sel dengan amoksisilin, sedangkan kelompok F merupakan kelompok yang menerima paparan amoksisilin dengan dosis paling tinggi dan memiliki interaksi antara sel dengan amoksisilin yang lama.^{13,17}

Simpulan

Terdapat perbedaan reaksi toksisitas obat generik berlogo dengan generik bermerek terhadap kadar *reduced glutathione* hepar tikus *Rattus norvegicus* galur spregue dawley pada kelompok uji A-D dan B-E.

Daftar Pustaka

1. Kaur SP, Rao R, Nanda S. Amoxicillin: a broad spectrum antibiotic. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011; 3(3):30-7.
2. Bullock S, Manias E. *Fundamental of pharmacology*. Edisi ke-7. Australia: Pearson; 2014.
3. Murtini S, Roni A, Wardani IGA. Evaluation of antibacterial activity and determination amoxicillin. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2013; 5(3):1-5.
4. Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG. *Yamada's textbook of gastroenterology*. Edisi ke-5. Michigan: A John Wiley and Son, Ltd; 2009.
5. Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, et al. Bacteriocidal antibiotics induces mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells. *Sci Transl Med*. 2013; 5(192):192ra85.

6. Sarnianto. Profil penggunaan obat generik berlogo dan obat generik bermerek (branded generic) anti diabetik oral di instalasi rawat inap rumah sakit umum daerah Dr. Moewardi Surakarta [disertasi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2010.
7. Sabarijah W, Transitawuri F. Perbandingan mutu dan harga tablet amoksisilin 500 mg generik dengan non generik. *Maj Ilmu Kefarmasian*. 2006; 3(3):127-42.
8. Wahyudin E, Naid T, Leboe DW. Bioequivalent study of generic and branded amoxicillin using matrix urine [tesis]. Makasar: Unhas; 2010.
9. Widowati L, Sadikin M, Wahjoedi B. Aktivitas antioksidan ekstrak biji klabet: pengukuran kadar glutathion tikus diabetes. *Media Litbang Kesehatan*. 2004; 15(4):7-13.
10. Balatonyi B. The role of the endogenous antioxidant enzyme, glutathione s-transferase on cultured cardiomyocytes under oxidative stress conditions [thesis]. Hungaria: University of Pécs; 2013.
11. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60(1):121-6.
12. Kim JS, Jang YR, Lee JW. A case of amoxicillin-induced hepatocellular liver injury with bile-duct damage. *Korean J Hepatol*. 2011; 17:229-32.
13. Doull J. Casarett & Doulls toxicology the basic science of poisons. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill; 2013.
14. Del Tacca M, Pasqualetti G, Gori G, et al. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of branded and generic formulations of meloxicam in healthy male volunteers. *Ther Clin Risk Manag*. 2013; 9:303-11.
15. Ameri MN Al, Nayuni N, Anil Kumar KG, et al. The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. *Results Pharma Sci*. 2012; 2:1-8.
16. Saptarini NM. Evaluation of content and dissolution profile of generic amoxicillin tablets. 2012; 3(12):64-6.
17. Haye AW, Claire LK. Haye's principles methods of toxicology. Edisi ke-6. London: CRC Press; 2014.

