

Perbandingan Efek Pemberian Dosis Maksimum Amoksisilin Generik Berlogo Dan Amoksisilin Generik Bermerek Terhadap Kadar Glutation Ginjal Rattus Norvegicus Galur Sprague Dawley

By Rasmi Zakiah Oktarlina

1

Perbandingan Efek Pemberian Dosis Maksimum Amoksisilin Generik Berlogo Dan Amoksisilin Generik Bermerek Terhadap Kadar Glutathion Ginjal *Rattus Norvegicus* Galur *Sprague Dawley*

Pendahuluan

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terutama di bidang kesehatan, penggunaan obat semakin marak adamasasyarakat Indonesia, baik obat tersebut digunakan dengan atau tanpa resep dari dokter. Berdasarkan data *Intercontinental Medical Services* (IMS) nilai total penjualan obat di pasar farmasi nasional pada tahun 2011 telah mencapai 43,08 triliun rupiah atau mengalami

pertumbuhan sebesar 11,9% apabila dibandingkan pada tahun 2010 yang bernilai 38,498 triliun rupiah total tersebut didapatkan dari jumlah penjualan obat etikal (obat resep) sebesar 25,05 triliun rupiah serta obat *over-the-counter* sebesar 18,03 triliun.¹

Secara umum, obat tersedia dalam bentuk **1**ten dan generik. Obat generik terbagi menjadi dua yaitu generik berlogo dan generik

3

1

bermerk. Menurut persepsi masyarakat, terdapat perbedaan mutu antara generik berlogo dan generik bermerek.² Berdasarkan penelitian sebelumnya ditemukan bahwa amoksisilin generik berlogo dan generik bermerek dengan profil farmakologi yang tidak bioekivalen.³ Bioekivalensi obat berhubungan dengan tingkat keamanan dan efisiensi obat tersebut.⁴

Antibiotik amoksisilin dipreskripsikan untuk berbagai penyakit infeksi.⁵ Obat-obat golongan penisilin dalam tubuh manusia akan dengan cepat diekskresikan oleh ginjal dan dapat menimbulkan efek samping berupa hipersensitivitas karena dapat bereaksi silang dan juga beberapa jenis penisilin dapat menyebabkan *acute kidney injury* bila digunakan berlebihan.⁶ Secara umum, penggunaan antibiotik bakterisidal dapat menginduksi stress oksidatif dan merusak pada sel mamalia.⁷

Stress oksidatif adalah keadaan dimana terjadi perubahan keseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Stress oksidatif berperan dalam berbagai kondisi patologis.⁸ *Reactive Oxygen Species* (ROS) adalah mediator yang telah diketahui pada berbagai organ dalam tubuh manusia dapat menyebabkan jejas.⁹

Glutation (GSH) adalah salah satu peptida intraselular yang memiliki fungsi yang luas termasuk detoksifikasi xenobiotik dan metabolitnya, mengatur keseimbangan reduksi-oksidasi intraselular, dan sebagai antioksidan endogen utama yang diproduksi untuk melawan radikal bebas. Lebih dari 98% dari total glutation dalam tubuh manusia berada dalam bentuk GSH dan sisanya ditemukan dalam bentuk teroksidasi, glutation disulfid⁷ (GSSG) atau konjugat-konjugat glutation lain.¹⁰

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti ingin mengetahui adanya perbedaan efek dosis maksimum amoksisilin generik berlogo dan amoksisilin generik bermerek terhadap kadar antioksidan glutation (GSH) ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley*.

5 Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik eksperimental dengan *Post Test Only Control Group Design* dan membandingkan hasil pada kelompok yang diberi perlakuan dengan kelompok yang tidak diberi perlakuan.

Penelitian telah dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penelitian dilaksanakan selama 4 bulan, yaitu terhitung dari bulan September hingga Desember 2015.

Populasi penelitian ini adalah tikus *Rattus norvegicus* jantan berusia 6-7 minggu dengan berat antara 100-200 gram. Sampel adalah jaringan ginjal tikus populasi yang telah diberikan amoksisilin dosis toksik.

Penelitian ini menggunakan tikus jantan galur *Sprague Dawley*, dengan berat badan 100-200 gram, berusia sekitar 6-7 minggu. Dalam penelitian ini digunakan 35 ekor tikus yang dibagi dalam 7 kelompok yaitu: 1) Kelompok kontrol (K): tikus tidak diberikan perlakuan. 2) Kelompok A1: tikus diberikan amoksisilin generik berlogo A dengan dosis 102,8 mg/kg BB tikus. 3) Kelompok A2: tikus diberikan amoksisilin generik berlogo B dengan dosis 205,6 mg/kg BB tikus. 4) Kelompok A3: tikus diberikan amoksisilin generik berlogo C dengan dosis 411,2 mg/kg BB tikus. 5) Kelompok B1: tikus diberikan amoksisilin generik bermerek dengan dosis 102,8 mg/kg BB tikus. 6) Kelompok B2: tikus diberikan amoksisilin generik bermerek dengan dosis 205,6 mg/kg BB tikus. 7) Kelompok B3: tikus diberikan amoksisilin generik bermerek dengan dosis 411,2 mg/kg BB tikus. Pada enam kelompok yang diberikan perlakuan sebanyak tiga kali selama 14 hari.

Bahan yang digunakan adalah organ ginjal tikus, larutan *Phosphate Buffer Saline* 0,1 M pH 7,0, 7,4, dan 8,0, dan pereaksi untuk pengukuran kadar glutation yaitu GSH standar, asam trikloroasetat (TCA) 5%, dan ditio bisnitro benzoate (DTNB).

Pengukuran kadar glutation ginjal menggunakan metode *Ellman* dan pembacaan kadar glutation terhadap sampel dilakukan dengan spektrofotometri dengan panjang gelombang 412 nm.

Hasil

Telah dilakukan pembuatan kurva standar glutation yang berguna untuk mengetahui hubungan nilai serapan (absorbansi) dengan konsentrasi glutation sampel. Kurva standar ditentukan melalui analisis regresi linear nilai absorbansi sampel standar pada berbagai konsentrasi. Persamaan kurva standar glutation tersebut adalah $y = 250,9x - 2.3241$.

Setelah didapatkan persamaan kurva standar, dilakukan pengukuran terhadap

masing-masing sampel, kadar GSH ginjal pada tiap kelompok ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai Serapan dan Kadar Glutasion Ginjal
Kadar GSH Ginjal ($\mu\text{mol/mg}$) \pm

Kelompok	Standar Deviasi
A1	5,884 \pm 1,184
A2	2,497 \pm 0,466
A3	1,075 \pm 0,286
B1	5,236 \pm 0,853
B2	1,776 \pm 0,316
B3	1,107 \pm 0,74
KN	3,919 \pm 0,764

Nilai kadar yang dipaparkan pada Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata kadar glutasion ginjal kelompok KN yang diberi akuades tiga kali sehari selama 14 hari adalah 3,919 \pm 0,764 $\mu\text{mol/g}$. Kelompok A1 yang diberi amoksisilin generik berlogo dengan dosis 205,6 mg/kgBB/kali memiliki rerata kadar glutasion ginjal 5,884 \pm 1,184 $\mu\text{mol/g}$, sedangkan kelompok A2 dengan dosis 411,2 mg/kgBB/kali memiliki rerata kadar 2,497 \pm 0,466 $\mu\text{mol/g}$ dan kelompok A3 (diberi amoksisilin generik berlogo

dengan dosis 822,4 mg/kgBB/kali) memiliki kadar 1,075 \pm 0,286 $\mu\text{mol/g}$.

Kelompok B1 yang diberi perlakuan berupa amoksisilin generik bermerek dengan dosis 205,6 mg/kgBB/kali memiliki rerata kadar glutasion ginjal 5,236 \pm 0,853 $\mu\text{mol/g}$, kelompok B2 (perlakuan diberik amoksisilin generik bermerek dengan dosis 411,2 mg/kgBB/kali) memiliki rerata kadar 1,776 \pm 0,316 $\mu\text{mol/g}$, dan kelompok B3 yang dengan dosis 822,4 mg/kgBB/kali memiliki rerata kadar sebesar 1,107 \pm 0,74 $\mu\text{mol/g}$.

1

Tabel 2. Analisis *Post-Hoc LSD*.

Kelompok	Nilai p
KN dan A1	0,000*
KN dan A2	0,000*
KN dan A3	0,000*
KN dan B1	0,000*
KN dan B2	0,000*
KN dan B3	0,000*
A1 dan B1	0,019*
A2 dan B2	0,000*
A3 dan B3	0,904

6 dari hasil analisis *Post Hoc LSD* ditemukan tidak semua kelompok memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$). Adanya perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok A3 dan B3 ($p = 0,904$). Perbedaan antara kelompok A1 dengan B1 ditemukan bermakna ($p = 0,019$) dan antara kelompok A2 dan B2 juga bermakna ($p = 0,000$). Kemudian ditemukan perbedaan antara kelompok KN terhadap kelompok lainnya ditemukan perbedaan yang signifikan ($p = 0,000$) yang menunjukkan adanya perubahan kadar glutasion ginjal tikus pada kelompok perlakuan

baik amoksisilin generik berlogo maupun generik bermerek.

Pembahasan

Hasil pengukuran kadar GSH ginjal menunjukkan bahwa perbedaan kelompok KN dengan 6 kelompok lainnya bermakna secara statistik. Kelompok KN memiliki nilai rerata kadar GSH yaitu 3,919 \pm 0,764 $\mu\text{mol/mg}$. Nilai kelompok KN bukan nilai kadar tertinggi yang ditemukan diantara 7 kelompok tersebut. Terdapat 2 kelompok yang mengalami peningkatan dibandingkan dengan KN yaitu

kelompok A1 dan B1 sedangkan kelompok lainnya mengalami penurunan kadar GSH. Rerata kadar terendah dimiliki oleh kelompok A3 dengan kadar $1,075 \pm 0,286 \mu\text{mol/mg}$ dan diikuti oleh kadar terendah kedua yaitu kelompok B3. Perubahan kadar GSH menunjukkan adanya gangguan keseimbangan oksidan dan antioksidan pada jaringan ginjal yang diinduksi amoksisilin.

Nilai kadar GSH yang lebih tinggi pada kelompok A1 dan B1 dibandingkan dengan kelompok KN menunjukkan bahwa terdapat peningkatan sintesis GSH yang lebih besar daripada konsumsi antioksidan nonenzimatik. Hal itu menunjukkan adanya kompensasi sintesis GSH lebih baik daripada kebutuhannya.

Ditemukan pada kelompok A2, A3, B2 dan B3 terjadi penurunan GSH dapat dikarenakan oleh banyaknya pelepasan antioksidan seluler untuk melawan produk radikal bebas.¹¹ Gangguan keseimbangan GSH tersebut dihasilkan oleh adanya produk radikal bebas yang menimbulkan proses peroksidasi lipid.¹²

Berdasarkan penelitian sebelumnya yaitu, adanya perubahan aktivitas GSH apabila adanya induksi reaksi oksidatif yang menggunakan substansi yang berbeda sebagai senyawa oksidan. Penurunan kadar GSH di mitokondria dan sitosol juga terjadi pada penelitian terhadap tikus yang diberikan etanol jangka panjang.¹³ Selain itu juga terjadi penurunan kadar GSH pada penelitian terhadap kelinci yang mengalami talasemia dan terhadap subjek yang mengalami diabetes.¹⁴

Hasil pada kelompok A1, A2, B1, dan B2 berbeda pada penelitian lainnya dimana terjadi peningkatan GSH pada pemberian chlorfenvinphos.⁹ Perubahan kadar GSH yang tak selalu bisa diprediksi dapat dipengaruhi oleh pergeseran homeostasis GSH.

Mekanisme perubahan homeostasis GSH berhubungan dengan siklus reduksi-oksidasi dalam pertahanan melawan stres oksidatif.⁹ Penurunan kadar glutatoin jaringan dapat menjadi bukti bahwa glutatoin intrasel sudah digunakan untuk melakukan metabolisme xenobiotik sedangkan peningkatan kadar glutatoin menandakan adanya peningkatan sintesis antioksidan.^{8,15}

Rerata kadar glutatoin juga dibandingkan antara kelompok yang diberikan amoksisilin generik berlogo dengan amoksisilin generik

bermerek pada dosis yang sama. Perbandingan dilakukan pada A1 dengan B1, A2 dengan B2, dan kelompok A3 dengan B3. Tidak seluruh perbandingan tersebut bermakna secara statistik. Ditemukan adanya perbedaan yang signifikan pada kelompok A1 dengan B1 dan pada kelompok A2 dengan B2. Kelompok amoksisilin generik bermerek memiliki nilai kadar GSH yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok amoksisilin generik berlogo. Nilai farmakokinetik antara amoksisilin generik berlogo dan generik bermerek yang berbeda diperkirakan mempengaruhi reaksi oksidatif yang ditimbulkan terhadap kadar GSH.^{4,9}

Perbandingan A1 dengan B1 dan A2 dengan B2 yang bermakna secara statistik sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa antara berbagai obat generik berlogo dan generik bermerek memiliki karakteristik obat yang berbeda dari segi tingkat kelarutan yang disebabkan oleh berbagai faktor.¹⁶ Perbedaan juga ditemukan pada amoksisilin generik berlogo dan generik bermerek yang ditemukan adanya perbedaan konsentrasi maksimum dan waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum tersebut.³

Perbedaan kadar glutatoin ginjal ditemukan tidak bermakna pada kelompok A3 dengan B3. Kelompok A3 adalah kelompok yang diberikan perlakuan amoksisilin generik berlogo dengan dosis $822,4 \text{ mg/kgbb}$ sehari tiga kali selama 14 hari sedangkan kelompok B3 adalah kelompok yang diberi amoksisilin generik bermerek dosis $822,4 \text{ mg/kgbb}$ sehari tiga kali selama 14 hari. Perbedaan antar kedua kelompok tidak signifikan dikarenakan karena kedua kelompok memiliki selisih yang cukup kecil.

Menurut uji bioekivalensi oleh Wahyudin *et al.*, amoksisilin generik bermerek terdistribusi secara sistemik lebih lama dibandingkan dengan amoksisilin generik berlogo. Perbedaan bioavailabilitas antara obat generik berlogo dan generik bermerek juga mempengaruhi efektivitas dan profil efek samping dari obat tersebut.¹⁶ Perbedaan farmakokinetik yang ditemukan pada kedua jenis obat ini dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti pengaruh formulasi yang berbeda menimbulkan perbedaan pada konsentrasi maksimal yang dicapai dalam tubuh.³ Terdapat juga faktor lain seperti produsen, tipe apparatus, luas permukaan

obat, surfaktan, penyimpanan, serta tipe eksipien yang mempengaruhi tingkat kelarutan obat itu sendiri.¹⁶

Radikal bebas atau substansi xenobiotik dapat bereaksi dengan makromolekul dalam sel, contohnya asam lemak tak jenuh rantai ganda (*polynunsaturated fatty acids/PUFA*).¹⁵ Senyawa radikal bebas dapat diekskresi secara utuh maupun dalam bentuk metabolit.¹⁷

Terdapat berbagai jalur metabolisme yang melibatkan senyawa antioksidan yang berbeda. Kerja antioksidan saling berkesinambungan untuk menyeimbangkan adanya stres oksidatif dalam sel. Kerja antioksidan sangat dipengaruhi oleh beberapa keadaan seperti kurangnya asupan antioksidan, banyaknya asupan pro-oksidan, paparan sinar UV atau zat kimia tertentu, cedera jaringan, dan lain-lain.¹⁵ Bila ada pemberian substansi yang dapat menimbulkan produk radikal bebas, kadar GSH

akan mengalami penurunan kadar, baik secara spontan melalui reaksi dengan radikal bebas maupun secara enzimatik melalui kerja peroksidase GSH dan S-transferase.¹⁸ Walaupun demikian, kerja antioksidan GSH yang belum dapat diprediksi dengan baik masih menjadi kontroversi.

Simpulan

Dapat disimpulkan bahwa amoksisilin generik bermerek menimbulkan penurunan kadar GSH ginjal yang lebih besar dibandingkan dengan amoksisilin generik berlogo. Selain itu juga terjadi penurunan kadar GSH ginjal pada *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* yang diberikan dosis maksimum amoksisilin generik berlogo. Kami juga menemukan penurunan kadar GSH ginjal pada *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* yang diberikan dosis maksimum amoksisilin generik bermerek.

Perbandingan Efek Pemberian Dosis Maksimum Amoksisilin Generik Berlogo Dan Amoksisilin Generik Bermerek Terhadap Kadar Glutation Ginjal Rattus Norvegicus Galur Sprague Dawley

ORIGINALITY REPORT

18%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	repository.lppm.unila.ac.id Internet	151 words — 8%
2	id.123dok.com Internet	53 words — 3%
3	idoc.pub Internet	21 words — 1%
4	text-id.123dok.com Internet	19 words — 1%
5	core.ac.uk Internet	18 words — 1%
6	jurnal.untan.ac.id Internet	17 words — 1%
7	es.scribd.com Internet	16 words — 1%
8	www.scribd.com Internet	16 words — 1%
9	lib.ui.ac.id Internet	13 words — 1%
10	eprints.uns.ac.id Internet	

10 words — 1%

11 bioone.org
Internet

9 words — < 1%

12 repository.usd.ac.id
Internet

6 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE MATCHES OFF