

Perbandingan Efek Dosis Toksik Amoksisilin Generik Berlogo dengan Amoksisilin Generik Bermerek terhadap Kadar *Malondialdehid* (MDA) Renal Tikus (*Rattus novergicus*) Galur *Sprague*

Ade Marantika¹, Asep Sukohar², Muhammad Ricky Ramadhian³, Novita Carolia²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Insidensi gangguan fungsi ginjal akibat antibiotik mencapai 36%. Amoksisilin merupakan antibiotik yang paling sering digunakan masyarakat Indonesia, bahkan tanpa resep dokter. Terdapat dua macam produk amoksisilin yang tersedia di masyarakat, yakni amoksisilin generik berlogo dan generik bermerek. Amoksisilin dapat menyebabkan stress oksidatif dalam tubuh dimana keadaan ini dapat diukur dengan kadar *malondialdehid* (MDA). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan efek dosis toksik amoksisilin generik berlogo dengan amoksisilin generik bermerek terhadap kadar MDA renal dan mengidentifikasi amoksisilin yang lebih menyebabkan peningkatan kadar MDA renal. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang terdiri atas 36 hewan coba yang dibagi menjadi 9 kelompok dengan 3 kelompok kontrol dan 6 kelompok perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar MDA renal kelompok, yakni kelompok kontrol (Kn=1,356 nmol/mg, KA=6,090 nmol/mg dan KB=6,922 nmol/mg), kelompok generik berlogo (A1=3,513 nmol/mg, A2=5,372 nmol/mg dan A3=10,246 nmol/mg), dan kelompok generik bermerek (B1=4,279 nmol/mg, B2=6,520 nmol/mg dan B3=11,655 nmol/mg). Hasil uji perbandingan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara amoksisilin generik berlogo dan amoksisilin generik bermerek terhadap kadar MDA renal hewan coba pada dosis 822,4 mg/kgBB dan amoksisilin generik bermerek menyebabkan peningkatan kadar MDA renal lebih tinggi daripada amoksisilin generik berlogo.

Kata kunci: amoksisilin, obat generik berlogo, obat generik bermerek, *malondialdehid*

Comparison Of Toxic Dose Effects Of Generic Amoxicillin And Branded Amoxicillin On Renal Malondialdehid (MDA) Levels Of Sprague Dawley Strain Rats (*Rattus novergicus*)

Abstract

The incidence of renal dysfunction due to antibiotic reaches 36%. Amoxicillin is an antibiotic that is most commonly used by the people of Indonesia, even without a prescription. There are two kinds of amoxicillin products available in the community, which are generic amoxicillin and branded amoxicillin. Amoxicillin can cause oxidative stress in the body where this state can be measured by the levels of malondialdehyde (MDA). The purpose of this study was to determine differences in the effects of the toxic dose of generic amoxicillin and branded amoxicillin on renal MDA levels and identify which amoxicillin cause higher increase of renal MDA levels. This study is an experimental study consisting of 36 test animals which were divided into 9 groups with 3 control groups and six treatment groups. The results showed average group levels of MDA renal, namely the control groups (Kn=1.356 nmol/mg, KA=6.090 nmol/mg and KB=6.922 nmol/mg), the generic groups (A1=3.513 nmol/mg, A2=5.372 nmol/mg and A3=10.246 nmol/mg), and the branded groups (B1=4.279 nmol/mg, B2=6.520 nmol/mg and B3=11.655 nmol/mg). Comparison test results showed that there was a statistically significant difference between generic amoxicillin and branded amoxicillin on renal MDA levels of experimental animals at a dose of 822.4 mg/kg and branded amoxicillin increase renal MDA levels higher than generic amoxicillin.

Keywords: amoxicillin, branded drug, generic drug, malondialdehid

Korespondensi: Ade Marantika | 081274119709 | ara.dea123@gmail.com

Pendahuluan

Insidensi gangguan fungsi ginjal akibat antibiotik mencapai 36%.¹ Antibiotik merupakan salah satu pilihan terapi yang banyak digunakan di Indonesia. Hasil survei di Indonesia menunjukkan bahwa dari total 2996 populasi yang diteliti, 486 (26%) individu mengkonsumsi antibiotik pada bulan dimana wawancara dilakukan. Empat ratus tujuh belas

(93%) individu dapat menyebutkan secara spesifik nama dan dosis antibiotik yang mereka terima dan 71% antibiotik tersebut adalah amoksisilin atau ampisilin, dimana pemberian amoksisilin menempati urutan tertinggi (46-61%).² Survei lain menunjukkan bahwa amoksisilin merupakan antibiotik yang paling sering digunakan (77%) untuk pengobatan mandiri (tanpa resep dokter) untuk mengobati

beberapa gejala ringan, seperti batuk, sakit tenggorokan dan sakit kepala.³

Amoksisilin merupakan antibiotik spektrum luas turunan penisilin yang termasuk dalam golongan beta laktam. Obat ini menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu reaksi transpeptidasi dalam sintesis dinding sel bakteri.⁴ Amoksisilin diabsorpsi baik di dalam saluran cerna (75-90%) dan tidak terhambat dengan adanya makanan.⁵ Terdapat dua macam produk amoksisilin yang beredar di masyarakat, yakni amoksisilin generik berlogo dan generik bermerek. Penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan farmakokinetik antara kedua macam obat tersebut.⁶

Studi bioekivalensi amoksisilin generik berlogo dan nama dagang (generik bermerek) menggunakan matriks urin menunjukkan bahwa terdapat perbedaan farmakokinetik antara kedua macam produk amoksisilin tersebut. Amoksisilin nama dagang lebih cepat diabsorpsi dan lebih lambat diekskresi dibandingkan amoksisilin generik berlogo sehingga dapat diperkirakan bahwa amoksisilin generik bermerek lebih lama berada dalam tubuh dibandingkan amoksisilin generik berlogo.⁶ Antibiotik tidak hanya memberikan efek antimikrobanya di dalam tubuh, tetapi juga dapat menimbulkan efek samping, salah satunya adalah stress oksidatif pada ginjal.⁷

Antibiotik (bakterisidal) dapat menyebabkan kerusakan dan stress oksidatif dalam sel tubuh. Antibiotik golongan beta laktam dapat menginduksi peningkatan superoksida mitokondria dalam dosis atau jangka waktu pemberian yang melebihi penggunaan terapeutiknya.⁸ Kombinasi amoksisilin dapat mempengaruhi profil antioksidan dan enzimatis dan non-enzimatis yang merupakan mekanisme pertahanan intraseluler terhadap stress oksidatif.⁹

Stress oksidatif merupakan suatu keadaan dimana pembentukan *reactive oxygen species* (spesies oksigen berpotensi toksik) meningkat dengan pesat ataupun terjadi penurunan kadar antioksidan.⁵ *Biomarker* yang efektif dalam mendeteksi stress oksidatif adalah *malondialdehid* (MDA).¹⁰ *Malondialdehid* telah digunakan dalam beberapa penelitian terhadap tikus sebagai *biomarker* stress oksidatif pada kerusakan ginjal.¹¹⁻¹⁴ Setelah mempertimbangkan hal tersebut, peneliti

ingin mengetahui dan mengidentifikasi perbandingan efek dosis toksik amoksisilin generik berlogo dengan amoksisilin generik bermerek terhadap kadar MDA renal tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*.

Metode

Penelitian dilaksanakan selama tiga bulan (Oktober-Desember 2015) di Laboratorium Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *post test only group design*, yaitu pengukuran dilakukan setelah penelitian selesai.

Penelitian ini terdiri atas dua tahap yaitu uji pendahuluan dan uji lanjutan yang memiliki alur penelitian yang sama. Uji pendahuluan dilakukan untuk mengetahui dosis yang menyebabkan kerusakan bermakna pada ginjal tikus berdasarkan kadar *malondialdehid* (MDA) ginjal tikus. Dosis yang digunakan yaitu satu kali, dua kali, dan empat kali dari dosis maksimal oral amoksisilin pada manusia yang sudah dikonversi menjadi dosis tikus sehingga didapatkan dosis 102,8 mg/kgBB, 205,6 mg/kgBB dan 411,2 mg/kgBB.¹⁵ Dosis yang diberikan kepada kelompok kontrol positif pada uji lanjutan merupakan dosis yang terbukti mampu menyebabkan peningkatan MDA bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif pada penelitian sebelumnya, yakni 10,71 mg/kgBB.¹⁶ Dari kelipatan dosis tersebut, dosis yang menyebabkan kerusakan tertinggi dipilih sebagai dosis toksik acuan pada uji lanjutan. Selanjutnya digunakan kelipatan ½-1-2 dari dosis toksik acuan tersebut pada uji lanjutan.¹⁵

Tikus yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas 36 tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* bobot 100-200 g berumur umur 6-7 minggu yang terbagi menjadi 9 kelompok; yaitu 3 kelompok kontrol dan 6 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol terdiri atas kelompok kontrol negatif (kelompok yang diberikan aquades selama masa penelitian), kelompok kontrol positif A (kelompok yang diberikan amoksisilin generik berlogo dosis 411,2mg/kgBB, kelompok generik bermerek dan kelompok kontrol positif B (kelompok yang diberikan amoksisilin generik bermerek dosis 411,2mg/kgBB). Kelompok perlakuan terdiri atas 6 kelompok, yaitu kelompok yang mendapatkan amoksisilin generik berlogo (A1, A2 dan A3) dan kelompok-kelompok yang mendapatkan

amoksisilin (B1, B2 dan B3). Tingkatan dosis yang diterima sebesar 205,6mg/kgBB, 411,2mg/kgBB dan 822,4mg/kgBB. Perlakuan diberikan tiga kali sehari selama 14 hari dengan menggunakan sonde lambung.

Pada hari ke-15 tikus diterminasi dengan agen disosiatif dan dilakukan laparatomi untuk mengambil jaringan ginjal. Ginjal selanjutnya dicuci dengan NaCl 0,9 % dan ditimbang sesuai kebutuhan. Pengukuran kadar MDA dilakukan dengan *Thiobarbituric Acid (TBA) assay*. Pembacaan dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer pada serapan panjang gelombang 530 nm.¹⁷ Pengukuran dilakukan dengan prinsip triplo (tiga kali pengulangan) untuk memperkecil kemungkinan terjadi kesalahan dalam penghitungan.

Data hasil penelitian dianalisis secara statistik menggunakan analisis univariat untuk menilai normalitas dan homogenitas data. Analisis univariat yang digunakan adalah uji normalitas Shapiro-Wilk dikarenakan jumlah sampel kurang dari 50 dan uji homogenitas Levene. Data juga akan dianalisis menggunakan analisis bivariat untuk menilai tingkat perbedaan antara variabel independen (dosis amoksisilin generik berlogo dan dosis amoksisilin generik bermerek) dan variabel dependen (kadar malondialdehid). Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji parametrik *One Way ANOVA* apabila varians data berdistribusi normal dan homogen. Namun, apabila distribusi data tidak normal dan tidak homogen dilanjutkan dengan analisis non-parametrik Kruskal-Wallis.

Hasil

Hasil rerata konsentrasi MDA ginjal pada uji pendahuluan terdapat pada tabel 1. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan varian data homogen dengan nilai $p = 0,1$. Hasil pengukuran pada uji pendahuluan menunjukkan bahwa terdapat peningkatan konsentrasi MDA pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Tabel 1. Rerata konsentrasi MDA sampel jaringan uji pendahuluan.

Kelompok Sampel	Rerata konsentrasi MDA (nmol/mg \pm SD)
Kn	1,440 \pm 0,303
KA	1,655 \pm 0,508
KB	1,814 \pm 0,382
A1	1,908 \pm 0,466
A2	3,187 \pm 0,551
A3	4,989 \pm 1,182
B1	2,010 \pm 0,514
B2	4,176 \pm 0,546
B3	6,174 \pm 1,242

Keterangan:

Kn = aquades

A1 = amoksisilin generik berlogo 102,8 mg/kgBB

A2 = amoksisilin generik berlogo 205,6 mg/kgBB

A3 = amoksisilin generik berlogo 411,2 mg/kgBB

B1 = amoksisilin generik bermerek 102,8 mg/kgBB

B2 = amoksisilin generik bermerek 205,6 mg/kgBB

B3 = amoksisilin generik bermerek 411,2 mg/kgBB

KA = amoksisilin generik berlogo 10,71 mg/kgBB

KB = amoksisilin generik bermerek 10,71 mg/kgBB

Selanjutnya dilakukan uji komparatif untuk mengetahui dosis toksik acuan untuk digunakan pada uji lanjutan, yakni dosis yang dapat menyebabkan kerusakan bermakna ($p < 0,05$) dilihat dari peningkatan konsentrasi MDA dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (tabel 2).

Berdasarkan hasil uji komparatif antar kelompok, kelompok A2, B2, A3 dan B3 menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Dosis yang menyebabkan peningkatan MDA paling tinggi dan bermakna dipilih menjadi dosis toksik acuan sehingga dosis yang digunakan pada kelompok A3 dan B3 menjadi dosis toksis acuan pada uji lanjutan, yakni 411,2mg/kgBB.

Tabel 2. Hasil perbandingan kadar MDA antar kelompok pada uji pendahuluan.

Perbandingan Kelompok	<i>p Value</i>
A1 dengan Kn	0,243
A1 dengan KA	0,522
A2 dengan Kn	0,000
A2 dengan KA	0,001
A3 dengan Kn	0,000
A3 dengan KA	0,000
B1 dengan Kn	0,158
B1 dengan KB	0,371
B2 dengan Kn	0,000
B2 dengan KB	0,000
B3 dengan Kn	0,000
B3 dengan KB	0,000
KA dengan Kn	0,585
KB dengan Kn	0,346

Keterangan :

Kn = aquades

A1 = amoksisilin generik berlogo 102,8 mg/kgBB

A2 = amoksisilin generik berlogo 205,6 mg/kgBB

A3 = amoksisilin generik berlogo 411,2 mg/kgBB

B1 = amoksisilin generik bermerek 102,8 mg/kgBB

B2 = amoksisilin generik bermerek 205,6 mg/kgBB

B3 = amoksisilin generik bermerek 411,2 mg/kgBB

KA = amoksisilin generik berlogo 10,71 mg/kgBB

KB = amoksisilin generik bermerek 10,71 mg/kgBB

Pada uji lanjutan, dilakukan prosedur yang sama dengan uji pendahuluan dan didapatkan hasil rerata konsentrasi MDA seperti pada tabel 3.

Tabel 3. Rerata konsentrasi MDA sampel jaringan uji lanjutan.

Kelompok Sampel	Rerata konsentrasi MDA (nmol/mg ±SD)
Kn	1,356 ± 0,252
KA	6,090 ± 1,003
KB	6,922 ± 0,872
A1	3,513 ± 0,719
A2	5,372 ± 0,985
A3	10,246 ± 1,106
B1	4,279 ± 1,007
B2	6,520 ± 0,825
B3	11,655 ± 0,883

Keterangan :

Kn = aquades

A1 = amoksisilin generik berlogo 205,6 mg/kgBB;

A2 = amoksisilin generik berlogo 411,2 mg/kgBB

A3 = amoksisilin generik berlogo 822,4 mg/kgBB

B1 = amoksisilin generik bermerek 205,6 mg/kgBB

B2 = amoksisilin generik bermerek 411,2 mg/kgBB

B3 = amoksisilin generik bermerek 822,4 mg/kgBB

KA = amoksisilin generik berlogo 411,2 mg/kgBB

KB = amoksisilin generik bermerek 411,2 mg/kgBB

Data pada uji lanjutan juga terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan varian data homogen dengan nilai $p = 0,389$. Selanjutnya dilakukan uji komparatif untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara konsentrasi MDA ginjal tikus kelompok A yang diinduksi amoksisilin generik berlogo dan tikus kelompok B yang diinduksi amoksisilin bermerek (tabel 4).

Tabel 4. Hasil perbandingan kadar MDA antar kelompok pada uji lanjutan.

Perbandingan Kelompok	<i>p Value</i>
A1 dengan Kn	0,001
A2 dengan Kn	0,000
A3 dengan Kn	0,000
B1 dengan Kn	0,000
B2 dengan Kn	0,000
B3 dengan Kn	0,000
KA dengan Kn	0,000
KB dengan Kn	0,000
A1 dengan B1	0,182
A2 dengan B2	0,052
A3 dengan B3	0,020
KA dengan KB	0,149

Keterangan:

Kn = aquades

A1 = amoksisilin generik berlogo 205,6 mg/kgBB

A2 = amoksisilin generik berlogo 411,2 mg/kgBB

A3 = amoksisilin generik berlogo 822,4 mg/kgBB

B1 = amoksisilin generik bermerek 205,6 mg/kgBB

B2 = amoksisilin generik bermerek 411,2 mg/kgBB

B3 = amoksisilin generik bermerek 822,4 mg/kgBB

KA = amoksisilin generik berlogo 411,2 mg/kgBB

KB = amoksisilin generik bermerek 411,2 mg/kgBB

Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar MDA ginjal antara *Rattus norvegicus* yang diinduksi amoksisilin generik berlogo dan yang diinduksi amoksisilin generik bermerek. Pada penelitian ini, dilakukan perbandingan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan serta antara kelompok perlakuan yang diinduksi amoksisilin generik berlogo dan kelompok perlakuan yang diinduksi generik bermerek dalam dosis sama.

Hasil pengukuran menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (Kn) memiliki kadar MDA terendah dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini dapat terjadi karena tikus kelompok Kn tidak mendapatkan dosis amoksisilin, melainkan hanya diberi aquades selama masa perlakuan. Amoksisilin merupakan salah satu obat yang bisa menyebabkan kerusakan pada ginjal. Kerusakan ginjal dapat disebabkan oleh proses yang saling berhubungan, yakni proses inflamasi, stress oksidatif dan disfungsi mitokondria. Amoksisilin dapat memicu proses inflamasi akut pada sel ginjal dengan bertindak sebagai antigen yang terdeposit di dalam intersitium dan memicu sistem imun tubuh, seperti neutrofil.⁷

Neutrofil berperan penting dalam perkembangan dan manifestasi inflamasi dan sel ini dapat juga menjadi sumber produksi

radikal bebas pada area inflamasi. Radikal bebas ini dapat bereaksi dengan molekul lain dan menyebabkan stress oksidatif.¹⁸ Sel imun lain yang juga dapat menjadi sumber radikal bebas adalah makrofag. Makrofag merupakan sel fagosit yang mampu melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) sebagai respon terhadap proses fagositosis atau stimulasiagen.¹⁹

Sumber ROS lainnya adalah mitokondria. Amoksisilin juga dapat mengganggu rantai transfer elektron pada mitokondria yang merupakan salah satu sumber ROS intraselular. Metabolisme energi mitokondria sangat berhubungan dengan fungsi organel sel sehingga gangguan pada rantai transfer elektron akan menyebabkan penurunan potensial membran mitokondria, jumlah *adenosine triphosphate* (ATP) dan aktivitas metabolik secara keseluruhan. Gangguan homeostatik antara fisi dan fusi mitokondria dapat mengubah morfologi dan fungsi mitokondria. Ketidakseimbangan ini berakibat pada produksi ROS. Pembentukan ROS akan menyebabkan kerusakan DNA, protein dan lemak.⁸

Selain itu, amoksisilin memiliki ikatan yang bersifat elektronegatif sehingga mampu menarik elektron dari molekul lain. Hal tersebut akan mengakibatkan pembentukan radikal dan terjadi peroksidasi lipid pada *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang menyusun membran sel.¹⁶ Asam arakhidonat merupakan asam lemak omega-6 tak jenuh ganda di membran sel yang mengandung banyak ikatan metilen ganda yang dapat menjadi sebagai sumber atom hidrogen bagi radikal bebas. Asam arakhidonat selanjutnya akan terurai menjadi *malondialdehid* (MDA).¹⁰ Kadar MDA kelompok perlakuan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif sesuai dengan teori-teori tersebut. Kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan akuades kemungkinan memiliki kadar radikal bebas di dalam tubuh lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang menerima dosis amoksisilin sehingga kadar MDA yang didapatkan juga lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan.

Hasil penelitian ini juga didukung dengan hasil penelitian sebelumnya dimana amoksisilin terbukti sebagai salah satu obat yang dapat menyebabkan nefritis akut. Ginjal dapat terkena dampak ini akibat kemampuannya dalam mengatur konsentrasi

dan reabsorpsi filtrat glomerular sehingga membuat ginjal memiliki kemungkinan besar untuk terpapar substansi toksin yang tinggi dalam sirkulasi.⁷ Pada penelitian lainnya disebutkan bahwa amoksisilin dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS dengan lama penggunaan ataupun besar dosis yang melebihi batas terapetiknya.⁸

Hasil analisis statistik pada uji pendahuluan menunjukkan bahwa tidak semua kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan kadar MDA yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, seperti kelompok A1, B1, KA, dan KB. Hasil tidak bermakna pada kelompok KA dan KB yang dibandingkan dengan kelompok Kn tidak sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya dimana dosis amoksisilin sebesar 10,71mg/kgBB sudah dapat menyebabkan peningkatan kadar MDA bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.¹⁶ Hal ini dapat diakibatkan oleh adanya perbedaan interfensi yang diberikan. Pada penelitian sebelumnya, peneliti memuaskan tikus. Puasa dapat menginduksi respon stress pada tubuh, baik secara psikologis maupun fisiologis.¹⁶ Salah satu bentuk kompensasi tubuh terhadap stress adalah dengan menghasilkan endorfin. Puasa dapat menginduksi respon stress pada makrofag dan menyebabkan pelepasan endorfin makrofag. Endorfin akan memodulasi pelepasan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan *interferon-gamma* (INF- γ) yang menyebabkan reaksi inflamasi dan produksi.²⁰ Peningkatan MDA bermakna pada tikus penelitian sebelumnya dapat disebabkan oleh penambahan efek stress oksidatif akibat puasa.

Perbandingan antara kadar MDA kelompok Kn dengan kelompok A1 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini dapat dikarenakan dosis yang diterima oleh kelompok A1 belum cukup untuk menimbulkan stress oksidatif yang bermakna. Amoksisilin dapat memicu peningkatan jumlah *reactive oxygen species* (ROS) tubuh pada lama waktu pemberian ataupun jumlah dosis tertentu dimana dosis ini biasanya merupakan dosis yang melebihi penggunaan terapetik atau dalam dosis toksik.⁸ Selain itu, tubuh juga melakukan mekanisme kompensasi terhadap keadaan stress oksidatif yang terjadi, salah satunya dengan menghasilkan antioksidan. Antioksidan mampu menghambat oksidasi lemak, termasuk menghambat peroksidasi lipid, melindungi DNA,

lipid dan protein dengan memerangkap radikal bebas.²¹ Antioksidan merupakan substansi yang mampu menghambat kerusakan oksidatif pada molekul target. Molekul antioksidan cukup stabil untuk menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan elektronnya. Peningkatan jumlah ROS tidak hanya menyebabkan peroksidasi lipid, tetapi juga konsumsi antioksidan di tubuh dan cadangannya pada organ.²²

Pada uji pendahuluan, uji perbandingan kelompok A2, A3, B2 dan B3 dengan kelompok Kn menunjukkan hasil yang bermakna. Hal ini dapat dikarenakan dosis amoksisilin yang diberikan pada keempat kelompok tersebut telah cukup untuk menyebabkan stress oksidatif dan peningkatan kadar MDA yang bermakna.^{8,22}

Selanjutnya, pada uji lanjutan dilihat perbandingan antara kadar MDA kelompok tikus A yang diberi amoksisilin generik berlogo dan kelompok tikus B yang diinduksi amoksisilin generik bermerek. Uji komparatif antara A1 dan B1 menunjukkan bahwa kelompok B memiliki kadar MDA lebih tinggi namun hasil tersebut tidak bermakna secara statistik, begitu juga pada A2 dan B2, walaupun kelompok-kelompok tersebut menunjukkan hasil bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hasil perbandingan tersebut menunjukkan bahwa kadar MDA kelompok B yang diinduksi amoksisilin generik bermerek lebih tinggi dibandingkan kelompok A yang diinduksi amoksisilin generik berlogo, akan tetapi perbandingan antar keduanya dalam dosis tersebut tidak bermakna secara statistik akibat perbedaan kadar MDA yang tidak terlalu jauh antara keduanya. Hal ini dapat dikarenakan respon tubuh terhadap radikal bebas yang terbentuk karena amoksisilin masih bekerja untuk melawan kadar oksidan dalam tubuh sehingga perbedaan antara kedua kelompok tersebut tidak bermakna.²²

Hasil yang berbeda ditunjukkan pada hasil perbandingan antara kelompok A3 dan kelompok B3. Hasil didapatkan kadar MDA kelompok B3 lebih tinggi dibandingkan kelompok A3 dan hasil tersebut bermakna secara statistik dengan $p=0,02$. Perbedaan antara kelompok generik berlogo dan generik bermerek dapat dikarenakan adanya perbedaan waktu paruh absorpsi, laju absorpsi, waktu paruh eliminasi dan laju

eliminasi antara keduanya. Pada penelitian tersebut peneliti menyimpulkan bahwa amoksisilin generik bermerek kemungkinan berada lebih lama di dalam tubuh karena waktu paruh absorpsi yang lebih cepat dan waktu paruh eliminasi yang lebih lambat. Hal tersebut dapat dikaitkan bahwa tubuh lebih lama terpapar amoksisilin yang dapat menyebabkan stress oksidatif dan menyebabkan kadar MDA lebih tinggi pada kelompok yang diinduksi amoksisilin generik bermerek.⁶

Faktor lain yang dapat mendukung penjelasan ini adalah adanya perbedaan vehikulum masing-masing obat.²³ Vehikulum yang berbeda dapat menyebabkan perbedaan kemampuan kelarutan obat generik berlogo dan generik bermerek. Beberapa obat generik berlogo lebih cepat larut dibandingkan obat generik bermerek, begitupun sebaliknya dimana ada pula yang tidak larut secara sempurna. Hal ini akan menyebabkan profil efek samping yang berbeda juga.²⁴ Peran variasi individu juga menjadi salah satu faktor penting penyebab perbedaan kadar MDA. Variasi ini misalnya kondisi penyakit yang tidak terdeteksi di dalam tubuh hewan coba, perbedaan kemampuan *first-pass metabolism* tiap hewan coba dan kondisi gastrointestinal.²³ Perbedaan bermakna yang muncul pada dosis 822,4mg/kgBB dapat dikarenakan konsumsi antioksidan terus berlangsung ataupun terlalu tinggi hingga titik dimana tubuh tidak dapat lagi berkompensasi dalam waktu singkat sehingga terjadi peroksidasi lipid yang signifikan.²⁴

Simpulan

Terdapat perbedaan efek dosis toksik amoksisilin generik berlogo dengan amoksisilin generik bermerek terhadap kadar MDA renal tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* pada dosis 822,4 mg/kgBB. Amoksisilin generik bermerek dosis toksik lebih menyebabkan peningkatan kadar *malondialdehid* (MDA) renal tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*.

Daftar Pustaka

1. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *J Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(2):80–91.
2. Hadi U, Duerink DO, Lestari ES, Nagelkerke NJ, Werter S, Keuter M, et al. Survey of antibiotic use of individuals visiting public healthcare

- facilities in Indonesia. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):622–9.
3. Widayati A, Suryawati S, Crespigny CD, Hiller JE. Self medication with antibiotics in Yogyakarta city, Indonesia: A cross sectional population-based survey. *BMC Res Notes.* 2011;4(1):491.
 4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. Edisi ke-12. United States: The McGraw-Hill Companies. Inc; 2012.
 5. Gunawan SG, editor. Farmakologi dan Terapi. Edisi ke-5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI;2007.
 6. Wahyudin E, Naid T, Leboe DW. Studi bioekivalensi amoksisilin generik dan dagang. *J ST Kesehatan.* 2012;2(1):85–91.
 7. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *J Am Fam Physician.* 2008;78(6):743–50.
 8. Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, Liesa M, Ruben J, Morones-Ramirez, et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells. *J Sci Transl Med.* 2012;127(192):358–66.
 9. Olayinka ET, Olukowade IL, Oyediran O. Amoxycillin/Clavulanic acid combinations (augmentin® 375 and 625 tablets) induce -oxidative stress, and renal and hepatic damage in rats. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2012;6(33):2441–9.
 10. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Rupinder Kaur. review article use of malondialdehyde as a biomarkerfor assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iran J Public Health.* 2014;43(3):7–16.
 11. Rhoden EL, Lucas ML, Pereira-Lima L, Rhoden CR, Souto CA V. Effects of L-arginine on the kidney levels of malondialdehyde in rats submitted to renal ischaemia-reperfusion. *B J U Int.* 2001;88(3):273–7.
 12. Yazar E, Elmas M, Altunok V, Sivrikaya A, Oztekin E, Birdane YO, et al. Effects of aminoglycoside antibiotics on renal antioxidants, malondialdehyde levels, and some serum biochemical parameters. *Can J Vet Res.* 2003;67(3):239–40.
 13. Tirani SA, Pereshki Z, Nematbakhsh M, Nasri H, Talebi A. Effect of L-arginine and L-name on kidney tissue damage in rats after 24 h of bilateral ureteral obstruction. *Int J Prev Med.* 2015;6(60):1-11.
 14. Husain K, Suarez E, Isidro A, Hernandez W, Ferder L. Effect of paricalcitol and enalapril on renal inflammation/oxidative stress in atherosclerosis. *World J Biol Chem.* 2015;6(3):240–8.
 15. Arome D dan Chinedu E. The importance of toxicity testing. *Int J Pharm Bio Sci.* 2014;4:146–8
 16. Adesanoye OA, Ifezue AOC, Farombi EO. Influence of chloramphenicol and amoxicillin on rat liver microsomal enzymes and lipid peroxidation. *Afr J Biomed Res.* 2014;17:135–42.
 17. Susantingsih T. biokimia stress oksidatif dan prosedur laboratorium. Bandar Lampung: Aura Printing & Publishing;2015.
 18. Johar D, Roth JC, Bay GH, Walker JN, Krocak TJ, Los M, et al., Inflammatory response, reactive oxygen species, programmed (necrotic-like and apoptotic) cell death and cancer. *Rocz Akad Med Białymst.* 2004;49:31–9.
 19. Forman HJ dan Torres M. Redox signaling in macrophages. *J Mol Aspects Med.* 2001;22(4-5):189-216.
 20. Lahdimawan A, Handono K, Indra MR, Prawiro SR. Effect of ramadan fasting on classically activated, oxidative stress and inflammation of macrophage. *IOSR J Pharm.* 2013;3(4):14–22.
 21. Sukohar A, Setiawan, Wirakusumah FF, Sastramihardja H. Isolation and characterization cytotoxic compound caffeine and chlorogenic acid seeds of lampung coffee robusta. *J Planta Med.* 2011;1(4):11–26.
 22. Hundekari IA, Suryakar AN, Rathi DB. Oxidative stress and antioxidant status in acute organophosphorous pesticides poisoning cases of North Karnataka (India). *J Afr Health Sci.* 2013;11(1):39–44.
 23. Tacca MD, Pasqualetti G, Paolo AD, Viridis A, Massiometti G, Gorl G, et al., Lackof pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations: a post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(1):34–42.
 24. Ameri MNA, Nayuni N, Anil Kumar KG, Perrett D, Tucker A , Johnston A,et al., The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: in-vitro dissolution testing. *J Results Pharma Sciences.* 2012;2(1):1–8.