

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. Hepar**

#### **2.1.1. Anatomi, Fisiologi, dan Histologi**

Hepar merupakan kelenjar yang beratnya sekitar 1,4 kg pada dewasa. Hepar terletak inferior dari diafragma, menempati sebagian besar ruang hipokondrium kanan dan sebagian regio epigastrikum dalam kavitas abdominopelvikum. Hepar dibagi oleh ligamen falsiformis menjadi 2 lobus utama, yaitu lobus dekstra dan sinistra. Pada lobus dekstra terdapat lobus kuadratus di bagian inferior serta lobus kaudatus di bagian posterior (Tortora dan Derrickson, 2012).

Hepar adalah organ yang sangat penting untuk mengatur metabolisme tubuh. Fungsi hepar bagi sistem pencernaan di antaranya adalah sekresi garam empedu yang membantu mencerna dan mendigesti lemak. Fungsi lain hepar yaitu, memetabolisme nutrisi setelah diabsorbsi oleh traktus digestivus; detoksifikasi tubuh; mensintesis plasma protein; menyimpan glikogen, lipid, besi, dan vitamin; mengaktivasi vitamin D; mengeleminasi bakteri dan mendegradasi eritrosit tua; mensekresi hormon trombopoietin, hepsidin, dan *insulin-like growth factor*;

memproduksi protein inflamasi fase akut; dan mengekskresi kolesterol serta bilirubin (Sherwood, 2010).

Hepar mensintesis juga memproses substansi-substansi yang kemudian disalurkan ke organ tubuh lain. Oleh karena itu, disiplin biokimia tergantung oleh reaksi metabolik yang terjadi di hepar. Hepar berfungsi sebagai organ penyimpanan vitamin, dengan kuantitas terbanyak adalah vitamin A, D, dan B12. Selain itu, hepar juga menyimpan besi dalam bentuk feritin dan mensintesis substansi-substansi yang diperlukan dalam proses pembekuan darah. Hepar memiliki kemampuan detoksifikasi obat dan hormon, termasuk sulfonamid, penisilin, ampisilin, eritromisin, tiroksin, dan hormon steroid (Guyton dan Hall, 2006).

Unit fungsional hepar adalah hepatosit, yang berbentuk polihedral besar, dengan enam atau lebih permukaan, dan berdiameter 20-30  $\mu\text{m}$ . Hepatosit memiliki inti sferis besar dengan nukleolus. Sel-sel tersebut sering memiliki dua atau lebih nukleolus dan sekitar 50% darinya bersifat poliploid, dengan 2,4,8, atau melebihi jumlah kromosom diploid normal. Inti poliploid ditandai dengan ukuran yang lebih besar, yang proporsional dengan sifat ploidnya. Permukaan setiap hepatosit berkontak dengan dinding sinusoid melalui celah Disse dan dengan permukaan hepatosit lain. Di tempat dua hepatosit berkontak terbentuk suatu celah tubular di antara kedua sel ini yang disebut kanalikulus biliaris (Mescher, 2011).

Dari kanalikuli, empedu dialirkan ke duktulus empedu dan duktus empedu. Duktus empedu bergabung dan membentuk duktus hepatikus dekstra dan sinistra dan bergabung keluar dari hepar dalam duktus hepatikus komunis. Sinusoid adalah kapiler yang sangat permeabel, menerima darah teroksigenasi dari cabang-cabang arteri hepatica dan darah mengandung nutrisi dari vena porta hepatica. Pada sinusoid juga terdapat sel Kupfer yang mendestruksi eritrosit dan leukosit tua, bakteri, dan benda asing lainnya (Tortora dan Derrickson, 2012).

Berbagai zat dan obat yang berpotensi toksik dapat dinonaktifkan melalui oksidasi, metilasi, atau konjugasi. Enzim yang berpartisipasi dalam proses ini terutama berada pada Retikulum Endoplasma (RE) halus hepatosit. Pada keadaan tertentu, obat yang dinonaktifkan dalam hepar dapat menginduksi penambahan RE halus dalam hepatosit sehingga kapasitas detoksifikasi hepar meningkat (Mescher, 2011).

### **2.1.2. Hepatotoksisitas Akibat Obat (*Drug-Induced Hepatotoxicity*)**

Hepar adalah pusat metabolisme setiap substansi asing yang masuk ke dalam tubuh. Kebanyakan obat dan xenobiotik bersifat lipofilik sehingga mampu melewati membran sel usus. Obat diubah menjadi bentuk yang lebih hidrofilik oleh proses biokimia di dalam hepar, menjadikannya produk larut air yang akan diekskresikan lewat urin ataupun empedu. Proses biotransformasi ini meliputi reaksi oksidatif, secara primer oleh sistem enzim *cytochrome P-450 (CYP450)* (Lee, 2003).

Biotransformasi obat di hepar meliputi reaksi Fase I dan Fase II. Fase I meliputi jalur oksidatif, reduktif, hidrosilasi, dan demetilasi. Fase ini secara primer dilakukan oleh sistem enzim CYP450 yang berlokasi di retikulum endoplasma hepar (Singh *et al.*, 2011). Amoksisilin dimetabolisme oleh CYP2C19 yang merupakan subfamily atau isoform dari CYP450 (Preissner *et al.*, 2012). Sebagai hasil biotransformasi Fase I, terbentuk molekul reaktif yang mungkin lebih toksik dibandingkan *parent molecule*. Jika molekul reaktif ini tidak dimetabolisme lebih lanjut pada Fase II, molekul ini akan menyebabkan kerusakan pada protein, RNA, dan DNA sel (Liska, 1998). Fase II biotransformasi obat di hepar meliputi reaksi konjugasi bahan kimia dengan molekul hidrofilik, seperti glukuronida, sulfat, atau asam amino. Reaksi konjugasi ini akan membentuk metabolit larut air sehingga obat dapat diekskresi. Reaksi lain yang juga terjadi yaitu konjugasi secara kovalen antara toksik dengan glutation oleh glutation-S-transferase (Singh *et al.*, 2011).

Biotransformasi obat dapat diinduksi atau diinhibisi dengan berbagai macam makanan atau obat yang dikonsumsi, umur, jenis kelamin, genetik, dan gaya hidup. Ketika tubuh terpapar oleh xenobiotik dosis tinggi, enzim-enzim yang terlibat dalam proses biotransformasi obat Fase I dan II akan terinduksi, sehingga proses menjadi lebih cepat. Inhibisi proses biotransformasi obat terjadi jika ada kompetisi antara dua senyawa atau lebih yang dibiotransformasi pada satu enzim yang sama. Selain itu, peningkatan kadar toksik yang tinggi dapat juga

menyebabkan inhibisi biotransformasi karena sistem tidak mampu bekerja (Liska, 1998).

Lebih dari 900 obat-obatan, racun, dan herbal telah dilaporkan menjadi penyebab kerusakan hepar. Terdapat bermacam-macam jenis kerusakan hepar karena obat, misalnya *acute-dose dependent liver damage*, infiltrasi lemak akut, *cholestatic jaundice*, granuloma hepar, hepatitis kronik aktif, sirosis hepar, tumor hepar, dan lain-lain (Pandit *et al.*, 2012).

Hepatotoksisitas adalah kerusakan hepar karena bahan kimia. Agen tertentu jika dikonsumsi dalam dosis berlebihan, kadang-kadang juga dalam dosis terapeutik, mungkin merusak hepar. Bahan kimia yang dapat menyebabkan kerusakan hepar disebut hepatotoksin. Hepatotoksin sering menyebabkan kerusakan yang subklinis, yaitu hanya bermanifestasi pada hasil enzim hepar yang abnormal (Pandit *et al.*, 2012).

Efek samping kerusakan hepar oleh obat dapat dikatakan *predictable* dengan tingkat insidensi tinggi atau *unpredictable* dengan tingkat insidensi rendah. Obat dengan insidensi tinggi misalnya parasetamol, yang memberikan efek dalam beberapa hari dan menyebabkan hepatotoksisitas secara langsung atau dari metabolitnya. Obat dengan insidensi rendah dapat muncul dalam jangka waktu sedang (1-8 minggu), misalnya fenitoin, atau jangka waktu panjang (1 tahun), misalnya isoniazid (Kaplowitz, 2004).

Secara umum, kerusakan hepar karena obat diklasifikasikan menjadi hepatotoksisitas intrinsik dan idiosinkratik. Hepatotoksisitas intrinsik tergantung dengan dosis obat dan dapat terjadi jika dosis diberikan melebihi batas aman, sedangkan hepatotoksisitas idiosinkratik terjadi tanpa ketergantungan yang jelas terhadap dosis obat dan insidennya cenderung tidak terduga. Hepatotoksisitas idiosinkratik dibagi menjadi alergik dan non-alergik. Alergik ditandai dengan adanya gejala dan tanda yang signifikan terhadap reaksi imun, termasuk demam, reaksi kulit, eosinofilia, pembentukan autoantibodi, dan adanya paparan berulang (Russmann *et al.*, 2009).

Patogenesis hepatotoksisitas karena obat biasanya melibatkan partisipasi metabolit obat yang akan mengaktifkan sistem imun ataupun secara langsung merusak biokimia sel. Kedua mekanisme perusakan akan berujung pada kematian sel yang dapat bermanifestasi menjadi hepatitis. Metabolit obat dapat bersifat elektrofilik atau radikal bebas yang akan menginduksi berbagai macam reaksi kimia, seperti depleksi glutation tereduksi; berikatan secara kovalen dengan protein, lipid, atau asam nukleat; atau menginduksi peroksidasi lipid. Konsekuensi dari proses-proses tersebut bersifat langsung kepada organel-organel seperti mitokondria, retikulum endoplasma, sitoskeleton, mikrotubulus, ataupun nukleus. Proses ini juga dapat memengaruhi sel secara tidak langsung melalui aktivasi dan inhibisi sinyal kinase, faktor transkripsi, dan profil ekspresi gen. Stres intraselular akan terjadi dan menyebabkan kematian sel karena pengerutan sel dan pemisahan nuklear (apoptosis)

ataupun pembengkakan dan lisis (nekrosis). Kematian hepatosit adalah target utama proses ini. Namun, kerusakan juga dapat terjadi pada sel endotelial sinusoid dan epitel duktus empedu (Kaplowitz, 2004).

## **2.2. Hepatotoksisitas dan Malondialdehid**

### **2.2.1. Hepatotoksisitas, *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan Malondialdehid**

Hepatotoksisitas karena obat dapat terjadi melalui berbagai mekanisme. Obat dimetabolisme di hepar dan menghasilkan metabolit obat. Baik metabolit obat maupun obat itu sendiri dapat menyebabkan stres langsung terhadap mitokondria ataupun memicu reaksi imun spesifik. Metabolit obat yang reaktif ini dapat menimbulkan stres pada sel dengan bermacam-macam cara, misalnya dengan mendepleksi glutation, berikatan dengan enzim, lipid, asam nukleat, maupun struktur sel lain. Ketika metabolit obat ini merusak mitokondria, proses respirasi sel akan terganggu, sehingga terjadi inhibisi oksidasi, kerusakan DNA mitokondria, terganggunya replikasi DNA, perubahan permeabilitas mitokondria, depleksi ATP dan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) (Rusmann *et al.*, 2009).

*Reactive oxygen species* merupakan molekul kimia reaktif mengandung oksigen yang menjadi reaktif karena adanya elektron tidak berpasangan. Termasuk di dalam ROS adalah peroksida dan ion oksigen bebas yang dihasilkan dari proses metabolisme normal lewat

*diverse enzymatic pathways*. Kadar ROS berlebih dalam tubuh dapat dikarenakan adanya stresor, seperti paparan toksik, radiasi, dan penyakit yang akan menyebabkan stres oksidatif (Deavall *et al.*, 2012).

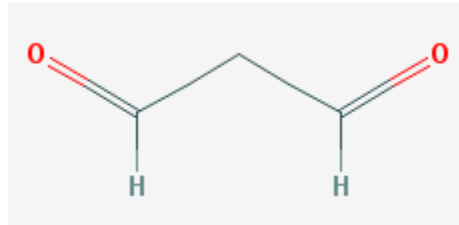
Sumber utama ROS endogen adalah mitokondria, membran plasma, retikulum endoplasma, dan peroksisom, sedangkan stimuli eksogen didapat dari radiasi ionisasi, sinar ultraviolet, asap tembakau, infeksi patogen, toksik, dan paparan herbisida/insektisida. Kadar ROS yang berlebih dapat menyebabkan kerusakan pada lipid (Ayala *et al.*, 2014).

Stres oksidatif dapat menginduksi kerusakan yang disebabkan efek radikal bebas terhadap biomembran selular. Reaksi ini akan menghasilkan peroksidasi lipid yang mengkonversi lipid tidak tersaturasi menjadi lipid hidroksiperoksida polar. Peroksidasi lipid juga menyebabkan generasi berbagai produk teroksidasi, termasuk elektrofil reaktif, seperti epoksida dan aldehid, yang mampu memodifikasi DNA, protein, dan makromolekul lain. Contohnya adalah malondialdehid (MDA) yang dapat diukur sebagai indeks tidak langsung stres oksidatif (Deavall *et al.*, 2012).

Peroksidasi lipid dideskripsikan sebagai proses dimana oksidan seperti radikal bebas atau spesies nonradikal menyerang lipid rantai ganda, terutama *polyunsaturated fatty acids* (PUFA). Proses peroksidasi lipid terdiri dari tahap inisiasi, propagasi, dan terminasi (Ayala *et al.*, 2014).



Struktur kimia MDA ditunjukkan dalam gambar berikut.



**Gambar 1.** Struktur Kimia Malondialdehid (Open Chemistry Database, 2015).

Malondialdehid yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid adalah salah satu substansi yang *reliable* dan sering digunakan untuk mengukur indeks oksidatif (Yang *et al.*, 2011). Sebagai produk hasil oksidasi ROS, MDA memberikan gambaran kerusakan yang terjadi jika antioksidan tubuh tidak dapat mengatasi peningkatan zat-zat oksidan. Jika kadar MDA tidak berbeda, berarti antioksidan tubuh masih dapat mengatasi peningkatan ROS (Asni *et al.*, 2009).

Malondialdehid terbentuk secara *in vivo* sebagai produk samping dari proses enzimatik dan dari proses nonenzimatik. Jalur biokimia untuk metabolisme MDA meliputi oksidasi oleh mitokondria aldehid dehidrogenase diikuti dekarboksilasi untuk memproduksi asetaldehid yang akan dioksidasi oleh aldehid dehidrogenase menjadi asetat dan lebih lanjut menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O (Ayala *et al.*, 2014). Malondialdehid bersifat mutagenik dan karsinogenik (Yang *et al.*, 2011).

### **2.2.2. Penelitian Terkait Pengukuran Kadar Malondialdehid Pada Keadaan Kerusakan Hepar**

Müller *et al.* meneliti kadar MDA pada 50 orang sehat dan 160 orang pasien dengan penyakit liver alkoholik dan non-alkoholik. Hasil menunjukkan bahwa pasien alkoholik tanpa kerusakan hepar memiliki kadar plasma MDA yang normal. Pasien dengan *alcoholic fatty liver*, *alcoholic* hepatitis, dan *alcoholic* sirosis hati memiliki kadar MDA yang meningkat. Konsentrasi MDA yang paling tinggi didapatkan pada pasien dengan hepatitis viral akut. Pada pasien dengan hepatitis noninfeksi dan *nonalcoholic* sirosis hati juga didapatkan kenaikan kadar MDA. Penelitian ini menyatakan bahwa kerusakan hepar dan peroksidasi lipid saling berhubungan (Müller *et al.*, 1992).

Abd-Allh pada penelitiannya menghitung kadar peroksidasi lipid dan gambaran histopatologi pada hepar dan ginjal. Hasil penelitian menunjukkan adanya kenaikan kadar MDA pada hepar tikus pada kelompok perlakuan yang diberikan merkuri tanpa diberikan *Ginkgo biloba* dibandingkan kelompok kontrol. Kenaikan kadar MDA hepar ini sejalan dengan pemeriksaan histopatologi hepar tikus. Hepar tikus yang diberikan merkuri tanpa pemberian *Ginkgo biloba* menunjukkan adanya vakuolasi pada beberapa hepatosit, kongesti vena sentral dan beberapa sinusoid, area fokal nekrosis hepatik yang berhubungan dengan infiltrasi sel mononuklear dan degenerasi hepatosit (Abd-Allh, 2014).

## 2.3. Antibiotik

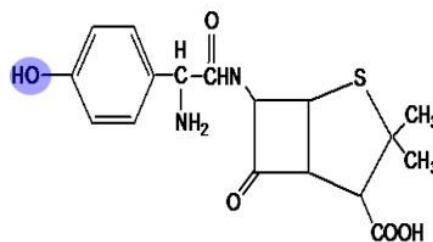
### 2.3.1. Pengertian dan Klasifikasi

Antibiotik adalah substansi antibakterial yang diproduksi oleh berbagai spesies mikroorganisme, seperti bakteri; fungi; dan aktinomicetes, yang berfungsi menyupresi pertumbuhan mikroorganisme lain. Golongan antibiotik berdasarkan struktur kimia dan mekanisme kerjanya yaitu, agen penghambat sintesis dinding sel, misalnya golongan betalaktam seperti penisilin, sefalosporin, dan karbapenem, serta agen lain seperti vankomisin; agen yang bekerja langsung meningkatkan permeabilitas dan menyebabkan kebocoran komponen intraselular, misalnya polimiksin, agen antifungi *polyene*; agen yang mengganggu fungsi ribosom 30S atau 50S dan menghambat sintesis protein secara reversibel sehingga bersifat bakteriostatik, misalnya kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, dan klindamisin; agen yang berikatan dengan ribosom 30S dan mengganggu sintesis protein sehingga bersifat bakterisidal, misalnya golongan aminoglikosida; agen yang mempengaruhi metabolisme asam nukleat bakteri, misalnya rifampin, yang menghambat RNA polimerase, dan kuinolon yang menghambat topoisomerase; dan agen antimetabolit, termasuk trimetoprim dan sulfonamid, yang memblokir enzim esensial pada metabolisme folat (Brunton, 2006).

### 2.3.2. Amoksisilin

Amoksisilin adalah antibiotik semi sintetik amino penisilin golongan betalaktam yang memiliki spektrum luas terhadap bakteri Gram positif maupun negatif (Oricha dan Umar, 2010). Amoksisilin bersifat bakterisidal melawan mikroorganisme dengan cara menghambat biosintesis dinding sel mukopeptida saat multiplikasi bakteri. Amoksisilin berikatan dengan *penicillin-binding protein* 1A (PBP-1A) yang ada di dalam bakteri. Amoksisilin mengaksilasi domain C-terminal transpeptidase yang sensitif terhadap penisilin dengan membuka cincin laktam sehingga terjadi inaktivasi enzim dan menghambat formasi *cross-link* kedua peptidoglikan. Proses tersebut menghambat proses sintesis dinding sel pada tahap ketiga dan terakhir. Lisis sel dimediasi oleh enzim autolitik, seperti autolisin. Sintesis dinding sel yang tidak sempurna membuat bakteria mengabsorpsi air dengan cara osmosis (Kaur *et al.*, 2011).

Struktur kimia amoksisilin ditunjukkan pada gambar berikut.



**Gambar 2.** Struktur Kimia Amoksisilin (Kaur *et al.*, 2011).

Konsentrasi plasma puncak amoksisilin 2-2,5 kali lebih tinggi dibandingkan ampisilin pada administrasi oral dan dicapai dalam 2 jam pada dosis 250 mg. Absorpsi obat ini tidak terganggu oleh makanan. Sekitar 20% amoksisilin berikatan dengan protein dalam plasma. Sebagian besar obat diekskresikan dalam bentuk aktif dalam urin (Brunton, 2006). Sebanyak 10-25% obat dimetabolisme di hepar menjadi *penicilloic acid*. Waktu paruh obat adalah 1-1,5 jam (Kaur *et al.*, 2011).

### **2.3.3. Penelitian Terkait Amoksisilin dan Malondialdehid**

Amoksisilin memiliki *side chain* yang sangat elektronegatif sehingga dapat mengambil elektron dari grup karbonil dan membentuk formasi radikal. Selain itu, cincin betalaktam milik amoksisilin dapat menyerang grup *thiol* pada membran dan enzim (Adesanoye *et al.*, 2014).

Penelitian oleh Adesanoye *et al.* dilakukan untuk meneliti kadar enzim mikrosomal dan peroksidasi lipid pada hepar tikus Wistar yang diinduksi kloramfenikol dan amoksisilin. Penelitian dilakukan dengan pemberian amoksisilin 10,71 mg/kgBB selama 10 hari. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan kadar MDA antara kelompok kontrol dan perlakuan dengan amoksisilin. Kelompok kontrol memiliki kadar  $0,31 \pm 0,01$   $\mu\text{mol}$  MDA/mg protein, sedangkan kelompok amoksisilin

memiliki kadar  $0,52 \pm 0,07$   $\mu\text{mol MDA/mg protein}$  (Adesanoye *et al.*, 2014).

## 2.4. Obat Generik Berlogo dan Generik Bermerek

### 2.4.1. Pengertian

Obat yang beredar terbagi menjadi obat paten dan obat generik. Obat paten atau obat inovator adalah obat yang ditemukan berdasarkan penelitian dan memiliki masa paten. Perusahaan farmasi yang memproduksi obat paten mengeluarkan biaya besar guna penelitian dan pengembangan obat. Oleh karena itu, harga obat paten lebih mahal (Raini *et al.*, 2010).

Obat generik adalah obat yang identik dalam hal dosis, keamanan, kekuatan, rute administrasi, kualitas, karakteristik dan performa, serta kegunaan obat terhadap obat paten. Obat generik memiliki harga yang lebih murah dibandingkan obat paten karena pihak perusahaan farmasi tidak perlu mengeluarkan biaya pengembangan obat yang mahal (United States Food and Drug Administration, 2015).

Obat generik dibedakan menjadi obat generik berlogo dan generik bermerek. Obat generik berlogo merupakan obat generik yang dijual menggunakan nama generik, sedangkan obat generik bermerek menggunakan nama sesuai produsen masing-masing (Raini *et al.*, 2010). Obat generik bermerek (*branded medicines*) memiliki harga

yang lebih mahal dibandingkan obat generik berlogo. Hal ini disebabkan adanya biaya promosi yang cukup tinggi. Selain itu, harga obat ini juga ditetapkan berdasarkan mekanisme pasar dan tidak ditetapkan oleh pemerintah (Yunarto, 2010).

#### **2.4.2. Penelitian Terkait Perbandingan Obat Generik Berlogo dan Generik Bermerek**

Penelitian tentang perbandingan antara obat generik berlogo dan obat generik bermerek sudah banyak dilakukan. Namun, hal ini menimbulkan keraguan perihal keefektivan obat generik berlogo dan obat generik bermerek (Adnyana *et al.*, 2013).

Banyak yang menganggap bahwa obat generik berlogo merupakan produk identik dari obat bermerek. Pada kenyataannya, komposisi kimiawi keduanya mungkin berbeda. Kedua obat mungkin memiliki bahan aktif yang sama dengan bentuk kimiawi yang berbeda, misalnya garam, ester, dan lain-lain. Pada antibiotik, perbedaan *pharmaceutical properties* dapat menyebabkan perbedaan profil farmakokinetik antar obat generik berlogo dan generik bermerek, sehingga akan terjadi alterasi hubungan farmakokinetik/farmakodinamik yang akan menyebabkan variasi dalam efikasi obat (Del Tacca *et al.*, 2009).

Ameri *et al.* melakukan penelitian dengan uji pelarutan in-vitro (*in-vitro dissolution testing*) antara obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Hasil penelitian menunjukkan hasil yang bervariasi. Meloksikam 15 mg generik berlogo menunjukkan kelarutan yang lebih

lambat dibandingkan obat generik bermereknya, sedangkan Amoksisilin 500 mg generik berlogo larut lebih cepat dibandingkan generik bermereknya. Pada penelitian ini, 85% obat larut dalam 60 menit atau kurang dari itu. Ini sesuai dengan petunjuk dari *European Medicines Agency* (EMA) dan *Food and Drug Administration* (FDA). Namun, beberapa obat generik berlogo dalam penelitian ini tidak larut sempurna dan yang lainnya larut lebih cepat atau lambat daripada obat generik bermerek yang diperkirakan dapat berdampak pada efektivitas dan efek samping obat (Ameri *et al.*, 2012).

Penelitian lain dilakukan oleh Adnyana *et al.* untuk mengevaluasi aktivitas Amoksisilin generik berlogo dan generik bermerek. Penelitian dilakukan menggunakan Amoksisilin 500 mg generik berlogo dan generik bermerek terhadap bakteri *S.aureus*, *E. coli*, dan *S. pneumonia*. Hasil menunjukkan bahwa baik Amoksisilin generik berlogo maupun generik bermerek sama-sama aktif melawan bakteri-bakteri tersebut (Adnyana *et al.*, 2013).

## **2.5. Hewan Coba**

Penelitian ini dilakukan menggunakan hewan coba tikus putih *Rattus norvegicus* galur *Sprague-Dawley*. Tikus ini dipilih karena memiliki metabolisme yang mirip dengan manusia, ukurannya kecil, perilakunya tidak agresif, dan tidak memiliki respon emetik (Hayes dan Kruger, 2014).



Berikut ini adalah taksonomi dari *Rattus norvegicus*.

Kingdom : *Animalia*

Phylum : *Chordata*

Class : *Mammalia*

Order : *Rodentia*

Family : *Muridae*

Genus : *Rattus*

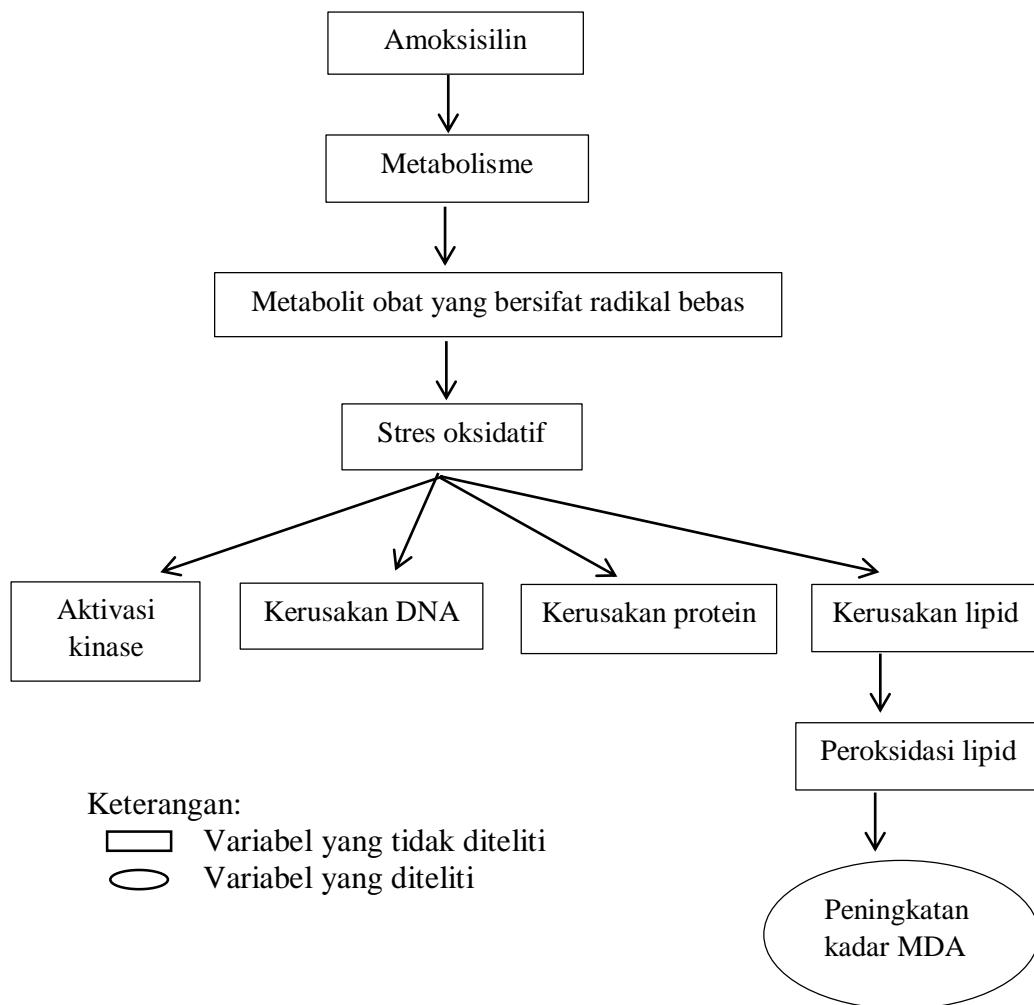
Species : *Rattus norvegicus* (Suckow *et al.*, 2006).

## 2.6. Kerangka Teori

Obat generik adalah obat “tiruan” dari obat paten yang masa patennya sudah habis. Saat ini, Pemerintah dalam Peraturan Menteri Kesehatan Nomor HK.02.02/MENKES/068/I/2010 mengeluarkan kewajiban penggunaan obat generik. Obat generik dibagi menjadi obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Obat generik berlogo memiliki harga lebih murah dibandingkan dengan obat bermerek sehingga lebih mudah dijangkau oleh masyarakat. Namun, timbul keraguan apakah obat generik berlogo sama efektifnya dengan obat bermerek. Penelitian akan dilakukan dengan membandingkan dosis antara Amoksisilin generik berlogo dan bermerek dilihat dari kadar MDA hepar *Rattus norvegicus*. Sebagian besar obat dimetabolisme di hepar oleh sistem enzim CYP450. Metabolisme obat akan menghasilkan metabolit dan akan mengaktifkan sistem imun ataupun secara langsung merusak biokimia sel. Metabolit obat dapat bersifat radikal bebas dan akan menginduksi stres oksidatif di dalam sel. Munculnya ROS akan

mengakibatkan kerusakan lipid, protein, DNA, dan pengaktifan kinase. Rusaknya lipid akan menimbulkan peroksidasi lipid dan hasil akhirnya adalah MDA. Malondialdehid merupakan substansi yang sering digunakan untuk mengukur indeks oksidatif.

Kerangka teori penelitian digambarkan sebagai berikut.



**Gambar 3.** Kerangka Teori Penelitian

## 2.7. Kerangka Konsep

Kerangka konsep akan menjelaskan tentang variabel-variabel yang dapat diukur dalam penelitian ini. Variabel-variabel tersebut adalah sebagai berikut.

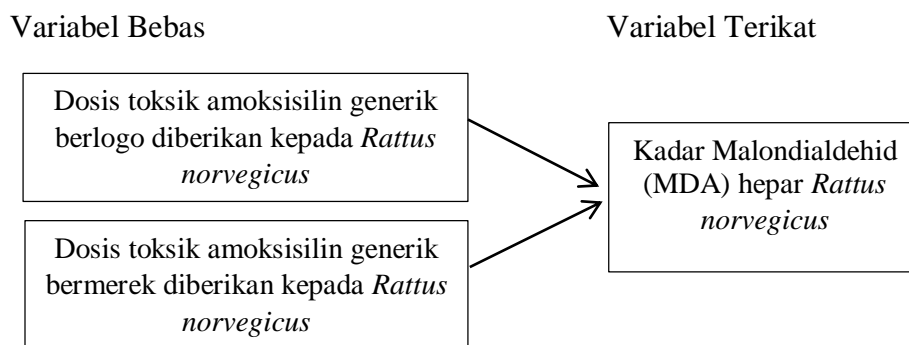
### 2.7.1. Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar Malondialdehid (MDA) hepar *Rattus norvegicus*.

### 2.7.2. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis toksik amoksisilin generik berlogo dan amoksisilin generik bermerek yang diberikan secara oral kepada *Rattus norvegicus*.

Kerangka konsep penelitian digambarkan sebagai berikut.



**Gambar 4.** Kerangka Konsep Penelitian

## 2.8. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar malondialdehid (MDA) hepar antara *Rattus norvegicus* galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi amoksisilin generik berlogo dan amoksisilin generik bermerek.