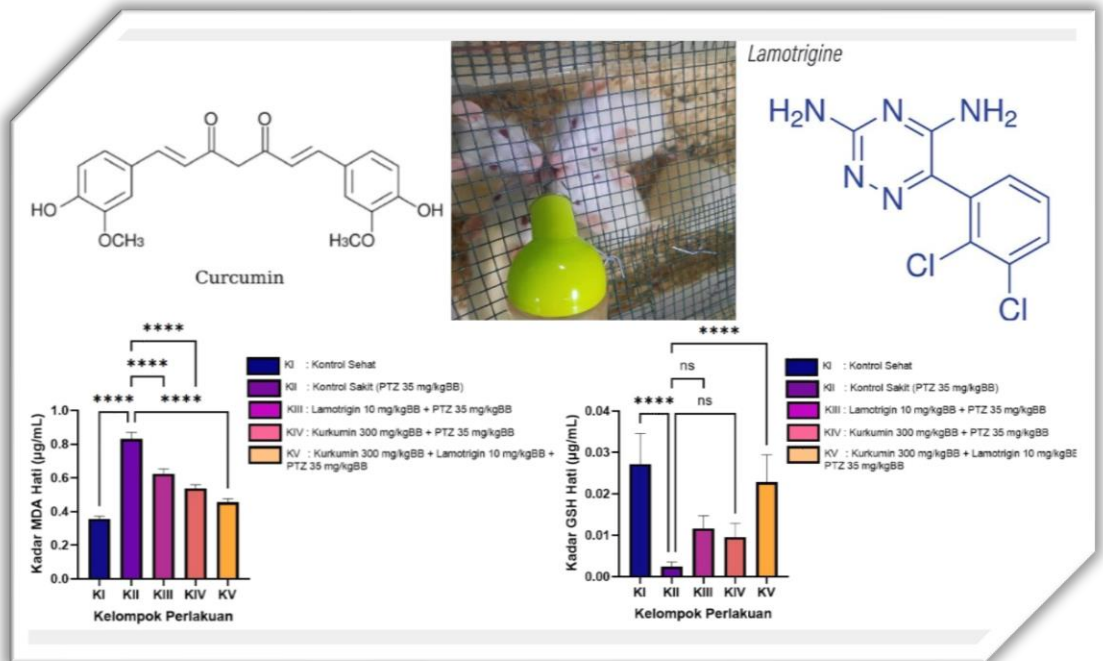


PENGARUH PEMBERIAN KURKUMIN DAN LAMOTRIGIN TERHADAP KADAR GSH DAN MDA HATI MENCIT YANG DIINDUKSI PENTYLENETETRAZOLE



**ALMIRANDA SHAFIRA SUBHAN
N011201053**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PENGARUH PEMBERIAN KURKUMIN DAN LAMOTRIGIN
TERHADAP KADAR GSH DAN MDA HATI MENCIT YANG
DIINDUKSI *PENTYLENETETRAZOLE***

**ALMIRANDA SHAFIRA SUBHAN
N011201053**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PENGARUH PEMBERIAN KURKUMIN DAN LAMOTRIGIN
TERHADAP KADAR GSH DAN MDA HATI MENCIT YANG DIINDUKSI
*PENTYLENETETRAZOLE***

ALMIRANDA SHAFIRA SUBHAN

N011201053

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN KURKUMIN DAN LAMOTRIGIN TERHADAP
KADAR GSH DAN MDA HATI MENCIT YANG DIINDUKSI
PENTYLENETETRAZOLE

ALMIRANDA SHAFIRA SUBHAN

N011201053

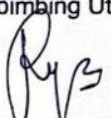
Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 18 April 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada



Program Studi Farmasi
Departemen Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

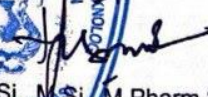
Mengesahkan:
Pembimbing Utama


Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19840821 201012 2 005

Pembimbing Pendamping


Abdul Rahim, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19771111 200812 1 001

Mengetahui:
Ketua Program Studi,


Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Pengaruh Pemberian Kurkumin dan Lamotrigin Terhadap Kadar GSH dan MDA Hati Mencit yang Diinduksi *Pentylene-tetrazole*" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama dan Abdul Rahim, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 18-04-2024

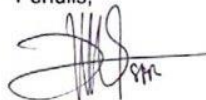

401ALX138073801
Administrasi Shafira Subhan
N011201005

Ucapan Terima Kasih

Puji dan syukur peneliti ucapkan kehadiran Allah SWT, atas segala berkah, rahmat, dan karunia-Nya yang telah memberikan ilmu pengetahuan, pengalaman, kekuatan, kesabaran, dan kesempatan kepada peneliti sehingga mampu menyelesaikan skripsi ini. Akan tetapi sesungguhnya penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, maka penyusunan skripsi ini tidak dapat berjalan dengan baik. Sehubungan dengan itu, maka pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua penulis H.Subhan Lahi dan Hj.Herawati Djafar telah menjadi orang tua yang sangat luar biasa untuk penulis, mengorbankan waktu, tenaga, dan materi dari awal taman kanak-kanak (TK) hingga ke perguruan tinggi, selalu mendukung, mendoakan, dan memberikan kasih sayang yang luar biasa sehingga selalu ada motivasi untuk mengerjakan dan menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Rina Agustina, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. selaku dosen pembimbing utama sekaligus dosen pembimbing akademik serta Bapak Abdul Rahim, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping, yang selalu membimbing dengan baik, memberikan masukan dan pemecahan masalah yang tepat, serta membimbing dengan sepenuh hati kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya.
3. Ibu Prof. Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan Bapak Muhammad Raihan, S.Si., M.Sc.Stud., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan yang membangun kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya.
4. Dekan dan wakil dekan, seluruh dosen dan staf pegawai serta laboran laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kontribusi serta fasilitas kepada penulis, sehingga penulis dapat melakukan penelitian dan menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya.
5. Keluarga penulis sekaligus anak rantau, Zahra, Dinda, Tania, Hardiyanti, Naura, Winda, Windi, dan Dini, atas dukungan dan kasih sayang kepada penulis.
6. Teman-teman penulis sejak bangku SMP, Awal, Isti, Icha, Wilda, dan Pute yang selalu menjadi *support system* dan tempat berbagi keluh kesah kepada penulis.
7. Teman-teman PT, Gusni, Tari, Novi, Catlyea, Risna, Aqilah, Jihan, Suge, Aliyyah, Irsad, Adit, dan Firdaus yang telah menemani berjuang bersama dan melewati segala proses sejak menjadi mahasiswa baru.
8. Teman-teman korps Farmakognosi-Fitokimia, Lamotrigin Group, serta angkatan 2020 (HE20IN) yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis,



Almiranda Shafira Subhan

ABSTRAK

ALMIRANDA SHAFIRA SUBHAN. **Pengaruh Pemberian Kurkumin dan Lamotrigin Terhadap Kadar GSH dan MDA Hati Mencit yang Diinduksi *Pentylenetetrazole*** (dibimbing oleh Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. dan Abdul Rahim, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.).

Latar belakang. Lamotrigin merupakan substrat dari transporter BCRP yang memiliki efek samping gagal hati dengan melihat salah satu tandanya yaitu tingginya kadar MDA dan turunnya kadar GSH pada hati. Kurkumin merupakan senyawa yang memiliki aktivitas biologis dan farmakologis yang sangat luas seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker serta telah dilaporkan dapat menghambat kerja dari transporter BCRP. Pemberian bersama lamotrigin dan kurkumin dapat meningkatkan akumulasi obat tersebut dihati, sehingga menyebabkan peningkatan aktivitas ataupun toksisitasnya.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kurkumin dan lamotrigin terhadap kadar GSH dan MDA hati mencit yang diinduksi *pentylenetetrazole*.

Metode. Pada penelitian ini digunakan hewan uji berupa mencit (*Mus musculus*) sebanyak 22 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok, diantaranya kelompok I (kelompok sehat), kelompok II (*pentylenetetrazole* 35 mg/kgBB), kelompok III (lamotrigin 10 mg/kgBB + *pentylenetetrazole* 35 mg/kgBB), kelompok IV (kurkumin 300 mg/kgBB + *pentylenetetrazole* 35 mg/kgBB) dan kelompok VI (kurkumin 300 mg/kgBB + lamotrigin 10 mg/kgBB + *pentylenetetrazole* 35 mg/kgBB) dengan masing-masing kelompok berjumlah 3-5 ekor. Semua kelompok kecuali kelompok 1 diinduksi PTZ 35 mg/kgBB setiap dua hari sekali dengan total 10 suntikan dari hari ke-1 hingga hari ke-19. Setelah 4 jam perlakuan pada hari ke-19, dilakukan pengambilan organ hati serta pengukuran kadar MDA dan GSH. **Hasil.** Berdasarkan hasil pengukuran yang dianalisis menggunakan *Tukey's Multiple Comparisons Test*, terdapat penurunan kadar GSH dan peningkatan kadar MDA kelompok II jika dibandingkan dengan kelompok I yang sangat signifikan ($p < 0,0001$). Serta, terdapat penurunan kadar MDA kelompok III, IV, dan V jika dibandingkan dengan kelompok II yang sangat signifikan ($p < 0,0001$). Selain itu, terdapat peningkatan kadar GSH kelompok III, IV, dan V jika dibandingkan dengan kelompok II, namun, tidak signifikan ($p < 0,0001$) pada kelompok III dan IV.

Kesimpulan. Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi obat LTG 10 mg/kgBB dengan kurkumin 300 mg/kgBB yang diinduksi PTZ 35 mg/kgBB selama 19 hari, secara sangat signifikan dapat menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar GSH pada hati mencit.

Kata Kunci: Lamotrigin, Kurkumin, Hepatoksisitas, Malondialdehida, Glutathione, *Breast Cancer Resistance Protein*

ABSTRACT

ALMIRANDA SHAFIRA SUBHAN. **The Effect of Giving Curcumin and Lamotrigine on *Pentylentetrazole*-Induced Liver GSH and MDA Levels of Mice** (supervised by Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. dan Abdul Rahim, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.).

Background. Lamotrigine is a substrate of the BCRP transporter which has side effects of liver failure, one of the signs of which is high levels of MDA and decreased levels of GSH in the liver. Curcumin is a compound that has very broad biological and pharmacological activities such as antioxidant, anti-inflammatory and anticancer and has been reported to inhibit the action of the BCRP transporter. Coadministration of lamotrigine and curcumin can increase the accumulation of these drugs in the liver, thereby causing increased activity or toxicity. **Aim.** This study aims to determine the effect of administering curcumin and lamotrigine on GSH and MDA levels in the liver of mice induced by *pentylentetrazole*. **Methods.** In this study, 22 mice (*Mus musculus*) were used as test animals which were divided into 5 groups, including group I (healthy group), group II (*pentylentetrazole* 35 mg/kgBB), group III (lamotrigine 10 mg/kgBB + *pentylentetrazole* 35 mg/kgBB), group IV (curcumin 300 mg/kgBB + *pentylentetrazole* 35 mg/kgBB) and group VI (curcumin 300 mg/kgBB + lamotrigine 10 mg/kgBB + *pentylentetrazole* 35 mg/kgBB) with each group numbering 3- 5 tails. All groups except group 1 were induced by PTZ 35 mg/kgBB every two days for a total of 10 injections from day 1 to day 19. After 4 hours of treatment on the 19th day, the liver was taken and MDA and GSH levels were measured. **Results.** Based on the measurement results analyzed using Tukey's Multiple Comparisons Test, there was a very significant decrease in GSH levels and an increase in MDA levels in group II when compared with group I ($p < 0.0001$). Also, there was a very significant decrease in MDA levels in groups III, IV, and V when compared with group II ($p < 0.0001$). In addition, there was an increase in GSH levels in groups III, IV, and V when compared with group II, however, it was not significant ($p < 0.0001$) in groups III and IV. **Conclusion.** Based on the research results obtained, it can be concluded that giving a combination of LTG 10 mg/kgBB with curcumin 300 mg/kgBB induced by PTZ 35 mg/kgBB for 19 days, can very significantly reduce MDA levels and increase GSH levels in the liver of mice.

Keywords: Lamotrigine, Curcumin, Hepatotoxicity, Malondialdehyde, Glutathione, *Breast Cancer Resistance Protein*

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan masalah	2
1.3 Tujuan dan manfaat penelitian	3
2.1 Alat dan Bahan	3
2.2 Metode Kerja	3
2.3 Analisis Data dan Penarikan Kesimpulan	7
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	8
3.1 Hasil	8
3.2 Pembahasan	11
BAB IV KESIMPULAN	13
4.1 Kesimpulan	13
4.2 Saran	13
DAFTAR PUSTAKA	14
LAMPIRAN	18

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Hasil pengukuran kurva standar GSH.....	21
2. Hasil pengukuran kadar GSH hati mencit.....	21
3. Hasil pengukuran kurva standar MDA.....	23
4. Hasil pengukuran kadar MDA hati mencit.....	23
5. Hasil <i>One-Way ANOVA</i> pengukuran kadar GSH.....	24
6. Hasil <i>Tukey's Multiple Comparisons Test</i> pengukuran kadar GSH.....	24
7. Hasil <i>One-Way ANOVA</i> pengukuran kadar MDA.....	24
8. Hasil <i>Tukey's Multiple Comparisons Test</i> pengukuran kadar MDA.....	25

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Kurva standar GSH.....	8
2. Hasil analisis kadar GSH hati mencit menggunakan <i>Tukey's Multiple Comparisons Test</i> (**** $p < 0,0001$).....	9
3. Kurva standar MDA.....	10
4. Hasil analisis kadar GSH hati mencit menggunakan <i>Tukey's Multiple Comparisons Test</i> (**** $p < 0,0001$).....	10
5. Penyiapan hewan coba.....	26
6. Perlakuan hewan coba.....	26
7. Penimbangan organ hati.....	26
8. Pengukuran PBS pH 7,6.....	26
9. Sentrifugasi pengukuran kadar MDA.....	26
10. Sentrifugasi pengukuran kadar GSH.....	26
11. Pemanasan menggunakan <i>hotplate</i>	27
12. Setelah pemanasan menggunakan <i>hotplate</i>	27
13. Gradasi warna pencampuran bahan pengukuran GSH.....	27
14. Gradasi warna pencampuran bahan pengukuran MDA.....	27
15. Pengukuran kadar GSH dan MDA menggunakan spektrofotometri UV-Vis.....	27
16. Bahan lamotrigin.....	32
17. Bahan kurkumin.....	32

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema kerja perlakuan uji.....	16
2. Perhitungan dosis.....	17
3. Data hasil spektrofotometri UV-Vis.....	20
4. Data statistik.....	24
5. Dokumentasi.....	26
6. Rekomendasi persetujuan etik.....	28
7. Sertifikat analisis.....	30

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi merupakan gangguan sistem saraf pusat yang ditandai dengan *seizure* (kejang) berulang akibat lepasnya muatan listrik pada neuron otak secara berlebihan. Hingga saat ini diperkirakan ada sekitar 50 juta orang penderita epilepsi di dunia, bahkan di Indonesia sendiri ada sekitar 1,5-2,4 juta orang dengan prevalensi 0,5-0,6% dari penduduk Indonesia (Novinae & Sumarno, 2020).

Pengobatan epilepsi telah ditemukan banyak kemajuan dalam dekade terakhir, termasuk banyak agen farmakologis baru. Di Indonesia obat antiepilepsi terdiri dari 3 generasi, obat-obat ini memiliki beberapa efek samping yang memberikan dampak negatif terhadap kualitas hidup pasien. Lamotrigin merupakan agen antiepilepsi generasi kedua yang memblokir saluran natrium yang bergantung pada tegangan, sehingga mencegah pelepasan neurotransmitter glutamat. Bukti klinis menunjukkan bahwa lamotrigin direkomendasikan sebagai salah satu pilihan pertama pada epilepsi karena efektif melawan kejang tonik-klonik umum parsial dan sekunder, serta epilepsi umum idiopatik (primer), tolerabilitas dan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan pengobatan anti epilepsi yang lain. Selain itu, lamotrigin memiliki aktivitas antioksidan yang berkontribusi pada efek neuroprotektifnya dengan mengurangi stress oksidatif (Costa & Vale, 2023; Hossein & Faridadin, 2012).

Umumnya lamotrigin memiliki efek samping yaitu mual, pusing, mengantuk, rhinitis, diplopia, mulut kering, ataksia, sembelit, ruam, dan gagal hati (Serwetman *et al.*, 2008). Pada tahun 2004 hingga 2022 telah dilaporkan oleh *Food Drug Administration* (FDA) terdapat 211 kasus gagal hati akibat penggunaan lamotrigin dengan 28% kematian (Deng *et al.*, 2022). Lamotrigin juga merupakan substrat ganda dari dua transporter P-glikoprotein (P-gp) dan *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP), namun aktivitas transporter BCRP lebih tinggi dibandingkan transporter P-gp (Romermann *et al.*, 2015)

Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) adalah transporter yang memiliki fungsi transportasi obat untuk membatasi penetrasi substratnya ke organ seperti otak, hati, ginjal, dan di seluruh saluran pencernaan (GIT) (Engdahl *et al.*, 2021; Mao & Unadkat, 2015). Oleh karena itu, pemberian bersama obat lamotrigin yang merupakan substrat dan kurkumin yang merupakan inhibitor BCRP dapat meningkatkan akumulasi obat substrat dihati, sehingga dapat meningkatkan aktivitas ataupun toksisitasnya.

Kurkumin merupakan senyawa sekunder kelompok fenol berwarna kuning yang berasal dari keluarga *Zingiberaceae*. Kurkumin telah dilaporkan dapat menghambat kerja dari transporter BCRP. Menurut Sianipar dkk (2018) penghambatan transporter efluks BCRP oleh kurkumin pada mencit yang diberikan sulfasalazin menunjukkan peningkatan absorpsi dan distribusi obat sulfasalazin (Sianipar dkk., 2018). Kurkumin memiliki aktivitas biologis dan farmakologis yang sangat luas seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker. Berbagai penelitian dalam literatur menunjukkan aktivitas antioksidan dari kurkumin bermanfaat untuk antikejang atau antiepilepsi (Dhir, 2018).

Dalam penelitian ini, *pentylentetrazole* (PTZ) digunakan untuk melihat proses epileptogenesis karena memberikan model kejang epilepsi tonik-klonik umum, menghasilkan peningkatan stress oksidatif serta kerusakan neuron (Tambe *et al.*, 2015). Stres oksidatif merupakan keadaan ketidakseimbangan dalam produksi oksigen, reaktif, dan nitrogen disebabkan oleh berbagai macam faktor. Banyak faktor risiko yang menyebabkan stres oksidatif pada hati, salah satunya efek toksik obat-obatan dapat menyebabkan perubahan degeneratif pada hepatosit, termasuk nekrosisnya (Allameh *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2015). Untuk mengurangi stress oksidatif yang bisa menyebabkan kerusakan hati, tubuh membutuhkan antioksidan yang dapat diperoleh dari luar (*eksogen*) atau diproduksi oleh tubuh sendiri (*endogen*). Stres oksidatif salah satu mekanisme untuk melihat cedera pada organ hati, yang dapat dilihat melalui peningkatan kadar MDA serta penurunan kadar GSH (Insani dkk., 2020).

Berdasarkan uraian di atas, diperlukan penelitian untuk mengkaji pengaruh pemberian kurkumin dan lamotrigin terhadap kadar GSH dan MDA hati mencit yang diinduksi *pentylentetrazole*.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian kurkumin dan lamotrigin terhadap kadar GSH dan MDA hati mencit yang diinduksi *pentylentetrazole*?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian kurkumin dan lamotrigin terhadap kadar GSH dan MDA hati mencit yang diinduksi *pentylentetrazole*.