

**PENGARUH PEMBERIAN KURKUMIN DAN LAMOTRIGIN TERHADAP  
KADAR MDA OTAK MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN  
PENTYLENETETRAZOLE**



**VALENT GRACE BITTIKAKA  
N011201050**

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



**PENGARUH PEMBERIAN KURKUMIN DAN LAMOTRIGIN  
TERHADAP KADAR MDA OTAK MENCIT YANG DIINDUKSI  
DENGAN PENTYLENETETRAZOLE**

**VALENT GRACE BITTIKAKA  
N011201050**



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

**PENGARUH PEMBERIAN KURKUMIN DAN LAMOTRIGIN  
TERHADAP KADAR MDA OTAK MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN  
PENTYLENETETRAZOLE**

VALENT GRACE BITTIKAKA

N011201050

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

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

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN KURKUMIN DAN LAMOTRIGIN TERHADAP  
KADAR MDA OTAK MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN  
PENTYLENETETRAZOLE**

**VALENT GRACE BITTIKAKA**  
**N011201050**


Skripsi


telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 24 April  
2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
pada

Program Studi Farmasi  
Departemen Farmasi  
Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin  
Makassar

Mengesahkan:  
Pembimbing Utama

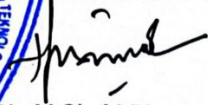
Pembimbing Pendamping

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

  
Prof. Dr. Gemini Alam M.Si., Apt.  
NIP. 19641231 199002 1 005



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 MDA Otak Mencit yang Diinduksi dengan *Pentylene tetrazole*" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc.Ph.D., Apt dan Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt.). 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, 24-04-2024



*Valent Grace Bittikaka*  
N011201050



## Ucapan Terima Kasih

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

1. Ibu Rina Agustina, S.Si.,M.Pharm.Sc.Ph.D.,Apt selaku pembimbing utama dan dan Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping, saya mengucapkan berlimpah terima kasih atas segala bimbingan dan arahan yang telah diberikan kepada penulis dengan penuh keikhlasan dan kesabaran hingga penulisan skripsi ini dapat selesai.
2. 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.
3. Kedua orangtua penulis, Bapak Yermia Angkasa Bittikaka dan Ibu Yenny Frederika Ewy. Bimbingan, doa, dan dukungan tanpa henti dari orang tua penulis adalah sumber inspirasi dan kekuatan saya. Semua jerih payah dan pengorbanan tidak akan pernah terlupakan. Terima kasih, atas cinta dan dukungan tanpa batas.
4. Teman tim penelitian Almira dan Aaf, sahabat seperjuangan selama menempuh perkuliahan di farmasi Aulya dan Jessica, serta teman-teman lainnya yaitu Irsad, Fikri, Diah, Vina, dan saudara Alfaujan yang telah membantu dalam pengerjaan dan penyusunan skripsi saya. Bimbingan, dukungan, dan semangat yang diberikan telah menjadi pendorong utama dalam menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih juga kepada teman-teman HEROIN (Angkatan 2020) yang ikut serta dalam perjalanan ini.

Penulis,



Valent Grace Bittikaka

## ABSTRAK

VALENT GRACE BITTIKAKA. **Pengaruh Pemberian Kurkumin dan Lamotrigin Terhadap Kadar MDA Otak Mencit yang Diinduksi dengan *Pentylenetetrazole*** (dibimbing oleh Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt dan Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt.).

**Latar belakang.** Lamotrigin adalah salah satu obat antiepilepsi yang telah digunakan selama lebih dari dua dekade dan merupakan substrat dari transporter *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) yang bertanggung jawab atas resistensi terhadap beberapa obat antiepilepsi. Kurkumin dilaporkan sebagai inhibitor BCRP namun kombinasinya dengan lamotrigin belum diketahui. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan Mengetahui bagaimaa pengaruh pemberian kurkumin dengan lamotrigin berpengaruh terhadap kadar malondialdehida (MDA) otak mencit yang diinduksi dengan *pentylenetetrazole*. **Metode.** Pada penelitian ini dilakukan pengukuran MDA pada otak mencit (*Mus musculus*) sebanyak 22 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok, kelompok I (kontrol 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. Kelompok II - V diinduksi dengan PTZ 35 mg/kgBB setiap dua hari sekali dengan total 10 suntikan dari hari ke-1 hingga hari ke-19; Analisis data hasil penelitian dilakukan menggunakan dilakukan menggunakan program Graphpad Prism. **Hasil.** Rata – rata kadar MDA kelompok perlakuan tertinggi ke rendah secara berurutan yaitu pada KII (PTZ 35 mg/KgBB)  $1,094 \pm 0,188 \mu\text{g/ml}$ , KIII (LTG 10 mg/KgBB + PTZ 35 mg/KgBB)  $0,843 \pm 0,013 \mu\text{g/ml}$ , KIV (Kurkumin 300 mg/KgBB + PTZ 35 mg/KgBB)  $0,557 \pm 0,106 \mu\text{g/ml}$ , KV (Kurkumin 300 mg/KgBB + LTG 10 mg/KgBB) + PTZ 35 mg/kgBB)  $0,216 \pm 0,049 \mu\text{g/ml}$ , dan KI (Pakan Standar)  $1,094 \pm 0,188 \mu\text{g/ml}$ . Berdasarkan analisis *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *Tukey's Multiple Comparison*, terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar MDA kontrol sehat dan KII yang mengalami peningkatan kadar MDA, selain itu didapatkan perbedaan yang sangat signifikan antara KII dengan KII, KIV dan KV yang mengalami penurunan kadar MDA. Hal ini menunjukkan terjadi penurunan kadar MDA otak mencit yang diberi Kurkumin, Lamotrigin, dan kombinasi keduanya. **Kesimpulan.** Pemberian Kurkumin 300 mg/kgBB , Lamotrigin 10 mg/kgBB, dan kombinasi dari keduanya selama 19 hari secara signifikan dapat menurunkan kadar MDA Otak mencit yang diinduksi dengan *Pentylenetetrazole*.

Kata kunci: Lamotrigin; Kurkumin; BCRP; Malondialdehida

## ABSTRACT

VALENT GRACE BITTIKAKA. **Effect of Curcumin and Lamotrigine Administration on Brain MDA Levels of Pentylenetetrazole-induced Mice** (supervised by Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt and Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt.).

**Background.** Lamotrigine is one of the antiepileptic drugs that has been used for more than two decades and is a substrate of the Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) transporter responsible for resistance to several antiepileptic drugs. Curcumin is reported to be a BCRP inhibitor but its combination with lamotrigine is unknown. **Aim.** This study aims to determine how the effect of curcumin administration with lamotrigine affects malondialdehyde (MDA) levels in the brain of mice induced with pentylenetetrazole. **Methods.** In this study, MDA was measured in the brain of 22 mice (*Mus musculus*) which were divided into 5 groups, group I (healthy control), group II (pentylenetetrazole 35 mg / kgBB), group III (lamotrigine 10 mg / kgBB + pentylenetetrazole 35 mg / kgB), group IV (curcumin 300 mg/kgBB + pentylenetetrazole 35 mg/kgBB) and group VI (curcumin 300 mg/kgBB + lamotrigine 10 mg/kgBB + pentylenetetrazole 35 mg/kgBB) with each group totaling 3-5 heads. Groups II - V were induced with PTZ 35 mg/kgBB every other day with a total of 10 injections from day 1 to day 19; Data analysis of the results of the study was carried out using the Graphpad Prism program. **Results.** Average MDA levels of the highest to lowest treatment groups in order are in KII (PTZ 35 mg/KgBB) 1,094±0,188 µg/ml, KIII (LTG 10 mg/KgBB + PTZ 35 mg/KgBB) 0,843±0,013µg/ml, KIV (Curcumin 300 mg/KgBB + PTZ 35 mg/KgBB) 0,557±0,106 µg/ml, KV (Curcumin 300 mg/KgBB + LTG 10 mg/KgBB) + PTZ 35 mg/kgBB) 0,216±0,049 µg/ml, and KI (Standard feed) 1,094±0,188 µg/ml. Based on One Way ANOVA analysis followed by Tukey's Multiple Comparison test, there was a significant difference between the MDA levels of healthy controls and KII which experienced an increase in MDA levels, besides that there was a very significant difference between KII when compared to KII, KIV and KV which experienced a decrease in MDA levels. This indicates a decrease in brain MDA levels of mice given Curcumin Lamotrigine, and combination of both. **Conclusion.** Administration of Curcumin 300 mg/kgBB with Lamotrigine 10 mg/kgBB for 19 days can significantly reduce brain MDA levels of mice induced with Pentylenetetrazole.

Keywords: Lamotrigine; curcumin; BCRP; Malondialdehyde



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar belakang .....	1
1.2. Tujuan dan manfaat .....	2
BAB II METODE PENELITIAN.....	3
2.1 Bahan dan alat.....	3
2.2 Metode penelitian.....	3
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	6
4.1 Hasil.....	6
4.2 Pembahasan.....	8
BAB IV KESIMPULAN .....	11
DAFTAR PUSTAKA.....	12
LAMPIRAN.....	14

**DAFTAR TABEL**

Nomor urut	Halaman
1. Hasil Pengukuran Kadar MDA .....	14
2. Hasil Pengukuran Kadar MDA di Spektrofotometer .....	14
3. Hasil One-Way Anova Pengukuran Kadar MDA .....	19
4. Hasil Tukey.s Multiple Comparisons pengukuran Kadar MDA.....	19

**DAFTAR GAMBAR**

Nomor urut	Halaman
1. Kurva Standar MDA .....	7
2. Hasil Pengukuran Kadar MDA Otak Mencit .....	8
3. Proses aklimatisasi hewan uji .....	15
4. Proses pemberian sediaan uji .....	15
5. Proses pembedahan hewan uji .....	15
6. Pembuatan Campuran Kurva Standar MDA .....	15
7. Gradasi warna sampel MDA .....	15
8. Proses Pemanasan Campuran Kurva Standar MDA .....	15
9. Bahan Lamotrigin .....	26
10. Bahan Kurkumin .....	26

**DAFTAR LAMPIRAN**

Nomor urut	Halaman
1. Skema kerja penelitian.....	16
2. Tabel hasil penelitian .....	17
3. Perhitungan .....	19
4. Dokumentasi .....	20
5. Rekomendasi persetujuan etik .....	21
6. Sertifikat analisis .....	23

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Epilepsi merupakan gangguan pada sistem saraf pusat (SSP) dengan kecenderungan aktivitas neuron yang menyimpang di otak dan diderita oleh lebih dari 50 juta orang di seluruh dunia (Pauletti et al., 2019). Epilepsi ditandai dengan transmisi neuron yang tidak normal di otak, dengan manifestasi klinis utama berupa kejang, kehilangan kesadaran, mioklonus, dll. (Bosco et al., 2020 ; Eyo et al., 2017).

Lamotrigin (LTG) adalah salah satu obat antiepilepsi (OAE) baru yang telah digunakan selama lebih dari dua dekade. Lamotrigin efektif untuk kejang tonik-klonik yang terjadi secara parsial dan kejang umum sekunder, kejang umum primer, kejang absen atipikal, dan kejang tonik/atonik. Salah satu keuntungan utama lamotrigin adalah obat ini menyebabkan lebih sedikit gangguan kognitif atau sedasi dibandingkan dengan obat antiepilepsi lainnya (Hosseini dan Faridadi, 2012; Mockenhaupt et al., 2005). Lamotrigin juga merupakan ko-substrat dari dua transporter utama di *Blood Brain Barrier* (BBB) yaitu P-glikoprotein (P-gp) dan *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP).

BCRP adalah transporter *efflux* yang diekspresikan pada permukaan apikal sel endotel otak manusia dari BBB, dimana BCRP mengontrol difusi otak dari banyak xenobiotik lipofilik untuk perlindungan otak sehingga bertanggung jawab atas resistensi terhadap beberapa obat SSP termasuk OAE. BCRP adalah transporter *efflux* yang paling melimpah jumlahnya di BBB manusia. BCRP diekspresikan sekitar 30% lebih tinggi daripada P-gp (Romermann et al., 2015; Gonçalves et al., 2021).

Stres oksidatif memiliki pengaruh yang signifikan dalam inisiasi dan perkembangan serangan epilepsi (Shehta et al., 2022). Lipid adalah biomolekul terpenting yang dipengaruhi oleh berbagai bentuk stres oksidatif. Malondialdehid (MDA) adalah produk akhir dari peroksidasi lipid yang dapat meningkatkan kerusakan oksidatif dan berpartisipasi dalam banyak reaksi dengan komponen nukleofilik dari berbagai biomolekul. Oleh karena itu, MDA digunakan sebagai ukuran stres oksidatif dalam studi klinis (Sun et al., 2022).

Kurkumin beserta metabolitnya adalah molekul antioksidan serta antiinflamasi yang kuat dan dapat membalikkan resistensi obat dalam sel yang mengekspresikan BCRP (Nayak et al., 2019). Menurut Agarwal et al. (2015) sebagai mana yang dikutip dalam Dhir (2018) kurkumin (200 mg/kg per oral) memiliki kemampuan untuk mengurangi kadar malondialdehid (MDA) pada mencit dengan model epilepsi *pentylenetetrazol* (PTZ). Berdasarkan penelitian lainnya dilaporkan bahwa konsentrasi plasma sulfasalazin meningkat dengan adanya kurkumin (300-400 mg/kg) pada semua titik waktu, menunjukkan bahwa kurkumin meningkatkan bioavailabilitas sulfasalazin dalam plasma dengan menghambat BCRP (Shukla, 2008). Kurkumin secara signifikan menghambat aktivitas penghasil *Reactive*

*Oxygen Species* (ROS) dari enzim seperti xantin hidrogenase dan siklooksigenase, yang sangat penting untuk menekan stres oksidatif (Park *et al.*, 2020). Studi-studi ini mendukung hipotesis bahwa kurkumin memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang bermanfaat untuk efek antiepilepsi.

Model epilepsi pada hewan coba dapat dilakukan dengan induksi *pentylenetetrazole* (PTZ). Mekanisme kerja dari obat ini yaitu mampu meningkatkan aktivitas saraf serta menyebabkan kejang umum pada hewan coba. Pada dosis 35 mg/kg PTZ yang diberikan secara intraperitoneal mampu meningkatkan frekuensi kejang dan menginduksi inflamasi yang ditandai dengan adanya nekrosis pada otak (Shimada dan Yamagata, 2018).

Berdasarkan uraian di atas, diperlukan penelitian untuk mengkaji pengaruh pemberian kurkumin dan lamotrigin terhadap kadar malondialdehida (MDA) otak mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi dengan *pentylenetetrazol*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian kurkumin dengan Lamotrigin berpengaruh terhadap kadar malondialdehida (MDA) otak mencit yang diinduksi dengan *pentylenetetrazole*?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Mengetahui bagaimana pengaruh pemberian kurkumin dengan lamotrigin berpengaruh terhadap kadar malondialdehida (MDA) otak mencit yang diinduksi dengan *pentylenetetrazole*