

**PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH
TOMAT (*Solanum lycopersicum.*) TERHADAP
KONSENTRASI PLASMA SIKLOSPORIN PADA
MENCIT (*Mus musculus*)**

**THE EFFECT OF TOMATO FRUIT (*Solanum
lycopersicum.*) CONCENTRATE ON THE MAXIMUM
PLASMA CONCENTRATION OF CYCLOSPORINE IN
MICE (*Mus musculus*)**

AISYATUL ISLAMIYAH RIDWAN

N011 19 1061



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum.*) TERHADAP KONSENTRASI PLASMA SIKLOSPORIN PADA MENCIT (*Mus musculus*)

THE EFFECT OF TOMATO FRUIT (*Solanum lycopersicum.*) CONCENTRATE ON THE MAXIMUM PLASMA CONCENTRATION OF CYCLOSPORINE IN MICE (*Mus musculus*)

SKRIPSI

Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

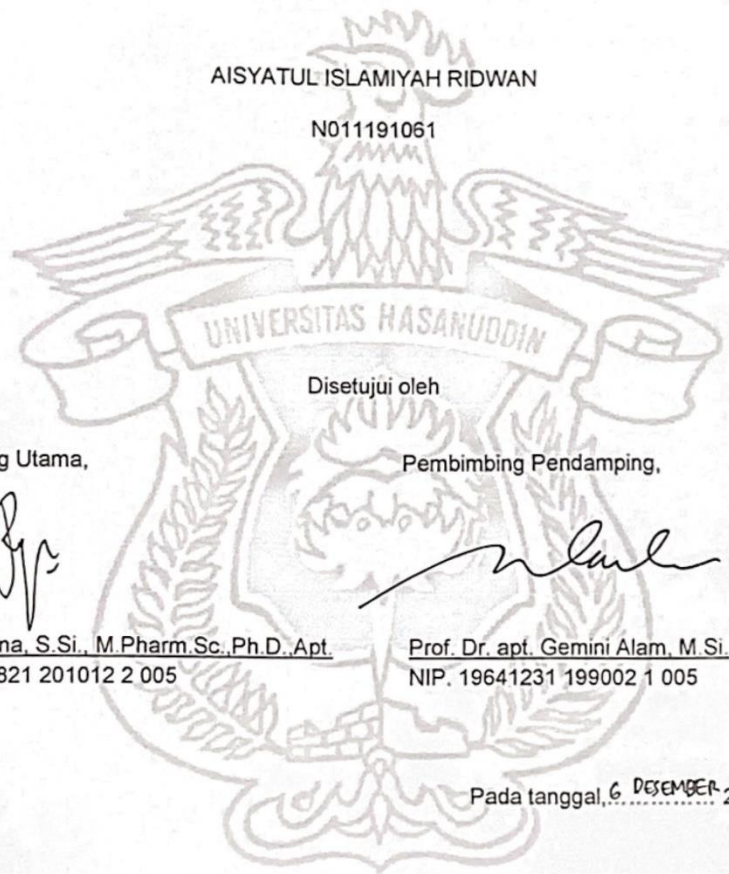
**AISYATUL ISLAMIYAH RIDWAN
N011191061**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum.*) TERHADAP KONSENTRASI PLASMA SIKLOSPORIN PADA MENCIT (*Mus musculus*)

AISYATUL ISLAMIYAH RIDWAN

N011191061



Disetujui oleh

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

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

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

Pada tanggal, 6 ~~DESEMBER~~ 2023

SKRIPSI
PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum*.) TERHADAP KONSENTRASI PLASMA SIKLOSPORIN PADA MENCIT (*Mus musculus*)

**THE EFFECT OF TOMATO FRUIT (*Solanum lycopersicum*.)
CONCENTRATE ON THE MAXIMUM PLASMA CONCENTRATION OF
CYCLOSPORINE IN MICE (*Mus musculus*)**

Disusun dan diajukan oleh :

AISYATUL ISLAMIYAH RIDWAN
N011191061

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal April 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

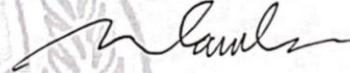
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



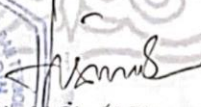
Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19840821 201012 2 005

Pembimbing Pendamping,



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

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Aisyatul Islamiyah Ridwan
Nim : N011 19 1061
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya dengan judul "Pengaruh Pemberian Konsentrat Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum.*) Terhadap Konsentrasi Plasma Siklosporin Pada Mencit (*Mus Musculus*)" adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atau perbuatan tersebut.

Makassar, 30 November 2023

Yang menyatakan,



Aisyatul Islamiyah Ridwan

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Konsentrat Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum*.) Terhadap Konsentrasi Plasma Siklosporin Pada Mencit (*Mus Musculus*)” dengan baik.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari terdapat berbagai hambatan dan rintangan, namun berkat bantuan dari berbagai pihak atas segala doa, dukungan moril, materil, serta selalu memberikan semangat kepada penulis, skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu apt. Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D. selaku pembimbing utama dan Bapak Prof Dr. apt. Gemini Alam, M.Si. selaku pembimbing pendamping dengan ikhlas dan sabar telah meluangkan waktu, tenaga, serta ilmu dan arahan dalam penelitian dan membimbing penulis dalam penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Prof. Dr. apt. Elly Wahyudin, DEA. dan apt. Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini

3. Bapak Prof Dr. apt. Gemini Alam, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik penulis atas segala ilmu dan arahan selama penulis menjalani studi.
4. Dekan dan para Wakil Dekan, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Diri saya sendiri Aisyatul Islamiyah Ridwan untuk menjadi kuat dan selalu semangat serta tetap waras dalam menjalankan studi selama ini meskipun masih sering mengeluh.
6. Teman-teman Ravensive, khususnya “anak afra” yang selalu memberikan dukungan dan semangat, serta tempat meluangkan waktunya untuk berbagi keluh-kesah, suka maupun duka selama proses perkuliahan dan dalam penyusunan skripsi ini.
7. Teman-teman Korps Asisten Biofarmasi dan Farmakologi-Toksikologi, atas segala dukungan, ilmu, dan bantuan yang telah banyak diberikan kepada penulis. Terkhusus laboran tercinta Ibu Syamsiah atas nasihat, arahan, serta motivasi yang diberikan kepada penulis selama melakukan penelitian dan menempuh studi di Fakultas Farmasi.
8. Teman Teman perangkat becus Taffya Salsabil Nurmajidah Harahap dan Putri Wulandari Resky Ananda yang telah direpotkan

selama bersama sama semenjak MABA dan juga selama penyusunan skripsi yang begitu genting tapi tetap semangat pantang menyerah.

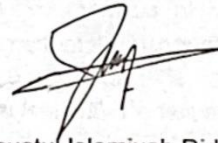
9. Teman-teman pejuang penelitian, Aulia Zahraeni, Husnul Amalia Aksa, Fira Amaliah, Evany Miranda Tangkeallo, dan Hendrianto Fandi yang telah membantu dan memberikan dukungan kepada penulis selama proses penelitian serta dalam penyusunan skripsi ini.
10. Teman-teman DEX19EN, Angkatan 2019 Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, atas dukungan, ilmu, serta kebersamaan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Ucapan terima kasih tak hentinya penulis sampaikan kepada Ayahanda luar biasa, apt. Muhammad Ridwan, S.Si., M.Sc. dan wanita hebat, Ibunda Hikmah Darisah Umar, S.Kg., M.A. untuk semua sokongan doa, dukungan, energi positif, dan hangatnya kasih sayang kepada penulis. Kepada adik saya, Muhammad Rayhan Iskandar Ridwan dan Muhammad Rafa Az-Ziqra Ridwan yang juga menjadi pendukung setia penulis.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan adanya saran maupun tanggapan dari berbagai pihak sehingga dapat menjadikan skripsi ini ke arah yang lebih baik.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat demi pengembangan ilmu pengetahuan dan dipergunakan sebaik - baiknya.

Makassar, 30 November 2023



Aisyatul Islamiyah Ridwan

ABSTRAK

AISYATUL ISLAMIYAH RIDWAN, *Pengaruh Pemberian Konsentrat Buah Tomat (*Solanum lycopersicum*.) terhadap Konsentrasi Plasma Siklosporin pada Mencit (*Mus musculus*) (dibimbing oleh Rina Agustina dan Gemini Alam)*

Interaksi obat dan herbal merupakan aspek penting dalam farmakokinetika obat yang dipegaruhi salah satunya oleh penghambatan transporter P-gp. Esculeoside A merupakan salah satu senyawa utama dalam buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) yang didalam tubuh dihidrolisis menjadi Esculeogenin A yang dilaporkan memiliki aktivitas penghambat P-gp. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian konsentrat buah tomat (*Solanum lycopersicum*) terhadap konsentrasi plasma siklosporin pada mencit (*Mus musculus*). Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan 25 ekor mencit jantan yang dibagi secara acak dalam lima kelompok selama 7 hari; 1) Kontrol negatif NaCMC, 2) Konsentrat tomat 50 mg/kgBB, 3) Konsentrat tomat 150 mg/kgBB, 4) Konsentrat tomat 600 mg/kgBB dan 5) Kontrol positif elacridar, yang kemudian diberi siklosporin satu jam setelah pemberian pada hari ke-7. Sampel darah diambil melalui vena pada ekor pada waktu ke 0,25; 0,5; 1; 2,5; 5; 10; dan 24 jam. Pengukuran kadar siklosporin dilakukan menggunakan instrumen *high performance liquid chromatography* (HPLC) dan dianalisis menggunakan analisis statistik *one-way ANOVA* yang dilanjutkan dengan uji *Dunnet Multiple Comparison* menggunakan *software Graphpad Prism 8*. Hasil penelitian menunjukkan pemberian konsentrat buah tomat dapat meningkatkan C_{max} dan AUC pada pemberian konsentrat buah tomat pada dosis 50 mg/kgBB dibanding dengan kontrol tetapi tidak bisa dikatakan bahwa konsentrat buah tomat menghambat transporter p-gp karena tidak diperoleh data yang memadai.

Kata kunci: tomat, siklosporin, farmakokinetika

ABSTRACT

AISYATUL ISLAMIYAH RIDWAN, *Effect of Tomato Fruit (Solanum Lycopersicum) Concentrate on the Maximum Plasma Concentration of Cyclosporine in Mice (Mus musculus)* (supervised by Rina Agustina and Gemini Alam)

Drug and herbal interactions are an important aspect in drug pharmacokinetics, one of which is influenced by inhibition of the P-gp transporter. Tomato fruit (Solanum lycopersicum L.) contains Esculeoside A which in the body is hydrolyzed to become Esculeogenin A which is reported to have P-gp inhibitory activity. This study aims to determine the effect of administering tomato fruit concentrate (Solanum lycopersicum) on the plasma concentration of cyclosporine in mice (Mus musculus). This research is an experimental study using 25 male mice divided randomly into five groups; 1) Negative control NaCMC, 2) Tomato concentrate 50 mg/kgBW, 3) Tomato concentrate 150 mg/kgBW, 4) Tomato concentrate 600 mg/kgBW and 5) Positive control elacridar, for 7 days and then given cyclosporine one hour after administration on 7th day. Blood samples were taken via the tail vein at time 0.25; 0.5; 1; 2.5; 5; 10; and 24 hours. Cyclosporine levels were measured using a high performance liquid chromatography (HPLC) instrument and analyzed using one-way ANOVA statistical analysis followed by the Dunnet Multiple Comparison test using Graphpad Prism 8 software. The results showed that giving tomato fruit concentrate could increase C_{max} and AUC when giving concentrate. tomato fruit at a dose of 50 mg/kgBW compared to the control but it cannot be said that tomato fruit concentrate inhibits the p-gp transporter because adequate data was not obtained.

Keyword: tomato, cyclosporin, pharmacokinetics

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xx
BAB I	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II	4
II.1 Interaksi Obat	4
II.2 Transporter P-glikoprotein	4
II.2.1 Fungsi Transporter P-glikoprotein	4
II.2.2 Mekanisme P-glikoprotein	6
II.3 Tomat (<i>Solanum lycopersicum.</i>)	8

II.3.1 Klasifikasi Tomat (<i>Solanum lycopersicum.</i>)	8
II.3.2 Morfologi Tomat (<i>Solanum lycopersicum.</i>)	8
II.3.3 Kandungan Kimia Tomat (<i>Solanum lycopersicum.</i>)	10
II.4 Esculeoside A	10
II.5 Farmakokinetika	11
II.6 Siklosporin	12
II.6.1 Farmakologi Siklosporin	12
II.6.2 Farmakokinetika Siklosporin	14
BAB III	16
III.1 Lokasi Penelitian	16
III.2 Alat dan Bahan	16
III.3 Pengolahan Sampel Tomat	16
III.3.1 Pengumpulan Sampel Tomat	16
III.4 Pembuatan Sediaan Uji	17
III.4.1 Pembuatan Suspensi NaCMC 0,5%	17
III.4.2 Pembuatan Suspensi Konsentrat Tomat	17
III.4.3 Pembuatan Suspensi Siklosporin	17
III.4.4 Pembuatan Suspensi Elacridar	18
III.5 Pemilihan Hewan Uji	18
III.6 Perlakuan Hewan Uji	18

III.7 Pengambilan Sampel Darah	19
III.8 Pembuatan Larutan Standar	20
III.9 Analisis HPLC	20
III.10 Analisis Data	21
BAB IV	22
IV.1 Kurva Standar Siklosporin	22
IV.2 Hasil Uji Konsentrasi Plasma	23
IV.3 Pembahasan	24
BAB V	29
V.1 Kesimpulan	29
V.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	34

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
Tabel 1. Data parameter farmakokinetika siklosporin (\pm SD) dalam darah setelah pemberian siklosporin oral 2 mg/kgBB pada kelompok kontrol dan perlakuan	24
Tabel 2. Bobot badan mencit pada kelompok I	37
Tabel 3. Bobot badan mencit pada kelompok II	377
Tabel 4. Bobot badan mencit pada kelompok III	377
Tabel 5. Bobot badan mencit pada kelompok IV	377
Tabel 6. Bobot badan mencit pada kelompok V	377
Tabel 7. Luas Area Kromatogram Siklosporin Pada Beberapa Seri Kadar	388
Tabel 8. Kadar Siklosporin dalam darah pada kelompok I	4545
Tabel 9. Kadar Siklosporin dalam darah pada kelompok II	46
Tabel 10. Kadar Siklosporin dalam darah pada kelompok III	47
Tabel 11. Kadar Siklosporin dalam darah pada kelompok IV	48
Tabel 12. Kadar Siklosporin dalam darah pada kelompok V	49
Tabel 13. Perhitungan <i>Area Under Curve</i> (AUC)	50
Tabel 14. ANOVA <i>Summary</i>	51
Tabel 15. <i>Dunnett's Multiple Comparison</i>	51
Tabel 16. ANOVA <i>Summary</i> C_{\max}	51
Tabel 17. <i>Dunnett's Multiple Comparison</i> C_{\max}	51
Tabel 18. ANOVA <i>Summary</i> AUC	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
Gambar 1. Mekanisme efluks obat melalui pori utama pada pompa p-gp.	6
Gambar 2. Buah Tomat (<i>Solanum lycopersicum</i> .)	8
Gambar 3. Struktur esculeogenin dan esculeoside A	11
Gambar 4. Struktur Siklosporin	13
Gambar 5. Grafik Kurva Standar Siklosporin	22
Gambar 6. Kurva hubungan waktu (jam) vs konsentrasi siklosporin dalam plasma (ng/ml) setelah pemberian siklosporin oral 2 mg/kgBB, pada kelompok kontrol dan perlakuan.	233
Gambar 7. Kromatogram Standar Siklosporin pada Konsentrasi 24 ppm	39
Gambar 8. Kromatogram Standar Siklosporin pada Konsentrasi 72 ppm	39
Gambar 9. Kromatogram Standar Siklosporin pada Konsentrasi 240 ppm	40
Gambar 10. Kromatogram Standar Siklosporin pada Konsentrasi 720 ppm	40
Gambar 11. Kromatogram Standar Siklosporin pada Konsentrasi 2400 ppm	41
Gambar 12. Kromatogram Sampel Pegukuran Siklosporin pada Kelompok I	42
Gambar 13. Kromatogram Sampel Pegukuran Siklosporin pada Kelompok II	42
Gambar 14. Kromatogram Sampel Pegukuran Siklosporin pada	

Kelompok III	43
Gambar 15. Kromatogram Sampel Pegukuran Siklosporin pada	
Kelompok IV	43
Gambar 16. Kromatogram Sampel Pegukuran Siklosporin pada	
Kelompok V	44
Gambar 17. Konsentrat Buah Tomat	53
Gambar 18. Siklosporin	53
Gambar 19. Elacridar	53
Gambar 20. Aklimatisasi hewan uji	53
Gambar 21. Penimbangan hewan coba	53
Gambar 22. Penyiapan sediaan uji	53
Gambar 23. Pemberian perlakuan hewan coba	53
Gambar 24. Pengambilan darah hewan coba	53
Gambar 25. Sentrifugasi sampel darah	54
Gambar 26. Preparasi sampel plasma	54
Gambar 27. Pengukuran kadar siklosporin menggunakan HPLC	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
Lampiran 1. Skema Kerja	34
Lampiran 2. Perhitungan Dosis	355
Lampiran 3. Bobot Badan Mencit Pada Tiap Kelompok	377
Lampiran 4. Luas Area Kromatogram Siklosporin Pada Beberapa Seri Kadar	38
Lampiran 5. Kromatogram Standar Siklosporin	399
Lampiran 6. Kromatogram Sampel Pengukuran Kadar Siklosporin	42
Lampiran 7. Kadar Siklosporin dalam darah pada tiap-tiap kelompok	45
Lampiran 8. Perhitungan <i>Area Under Curve</i> (AUC)	50
Lampiran 9. Analisis Statistik	51
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian	53
Lampiran 8. Surat Persetujuan Etik	55

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Belakangan ini telah banyak makanan atau minuman yang ditemukan mempengaruhi interaksi obat secara klinis. Interaksi obat dengan makanan merupakan aspek penting dari farmakoterapi yang berdampak pada farmakokinetika obat. Makanan dapat secara signifikan mempengaruhi farmakokinetika obat dengan mengubah keamanan dan efek terapinya (D'Alessandro, 2022).

Dalam kebanyakan kasus, interaksi obat dan makanan terutama berkaitan dengan perubahan aktivitas transporter P-glikoprotein (P-gp) (Liu,2019). Aktivitas P-gp dapat mempengaruhi berbagai obat secara farmakologis (Fasinu dan Rapp, 2019). P-gp banyak diekspresikan di sel epitel usus besar dan ileum. Sehingga penghambatan P-gp sangat berpengaruh terhadap proses absorpsi obat (Nguyen, 2021). Salah satu obat yang merupakan substrat dari P-glikoprotein (P-gp) yaitu siklosporin yang digunakan dalam studi P-gp karena memiliki indeks terapeutik yang sempit (Liu, 2019).

Beberapa produk herbal dan fitokimia telah dilaporkan menghambat aktivitas P-gp, seperti silymarin, ginsenosida, piperin, dan capcaisin (Fasinu dan Rapp, 2019). Selain itu, beberapa jus buah juga dilaporkan menyebabkan interaksi terhadap P-gp, termasuk jeruk bali dan

pomelo. Pemberian bersama pomelo meningkatkan nilai rata-rata AUC dan Cmax siklosporin oral masing-masing sebesar 28,8% dan 36,1% (Chen et al, 2018).

Tomat (*Solanum lycopersium*) merupakan tanaman yang paling banyak dikonsumsi oleh penduduk. Tanaman tomat mensintesis pigmen karotenoid aktif (likopen dan karoten), glikoalkaloid (*dehydrotomat*, tomatin, dan esculoside A), senyawa fenolik dan vitamin C (Nakonechnaya et al, 2020). Esculoside A merupakan senyawa steroidal glikosida dan diidentifikasi sebagai komponen utama dalam tomat matang. Kandungan Esculoside A pada beberapa spesies tomat yaitu 79-87% dari total glikoalkaloid (Yoshikawa et al., 2018).

Struktur Esculoside A yang merupakan senyawa steroidal glikosida memiliki kemiripan struktur dengan digoxin yang merupakan glikosida jantung dan substrat P-gp yang diakui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) yang telah digunakan untuk menilai potensi inhibisi obat (Trivedi et al, 2021). Digoxin merupakan glikosida jantung yang memiliki struktur kimia berupa cincin steroid, dan cincin lakton dengan lima atau enam karbon (Botelho, 2019). Oleh karena adanya persamaan struktur antara esculoside A dengan digoxin yang memiliki struktur steroid, sehingga diduga esculoside A juga memiliki interaksi terhadap P-gp.

Salah satu produk yaitu merek Kagome yang diproduksi di Jepang, dalam 200 ml kemasan mengandung 160 gram buah tomat yang

kemudian dikonversi ke dalam dosis mencit, sehingga dalam penelitian ini digunakan tiga variasi dosis yang akan diberikan pada hewan coba mencit yakni 50 mg/kgBB, 150 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB.

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana pengaruh pemberian konsentrat buah tomat terhadap konsentrasi plasma siklosporin pada mencit.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian konsentrat buah tomat dapat mempengaruhi konsentrasi plasma siklosporin pada mencit (*Mus musculus*)?

I.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh pemberian konsentrat buah tomat terhadap konsentrasi plasma siklosporin pada mencit (*Mus musculus*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Interaksi Obat

Menurut definisi, interaksi obat terjadi ketika efek farmakologis dari suatu obat diubah oleh adanya obat lain atau xenobiotik, meliputi bahan alam, makanan dan minuman, atau bahan kimia lainnya. Interaksi obat secara signifikan menimbulkan risiko bagi kesehatan manusia karena dapat menimbulkan efek langsung terhadap terapeutik bahkan menyebabkan reaksi yang merugikan yang mengancam jiwa (Thanacoody, 2019).

Interaksi secara farmakokinetik merupakan interaksi yang terjadi dalam proses ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi). Interaksi farmakodinamik terjadi antara obat yang berinteraksi dengan sistem reseptor atau sistem fisiologis. Interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat yang diberikan dapat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lainnya sehingga dapat menyebabkan peningkatan atau pengurangan jumlah obat yang tersedia dalam memberikan efek farmakologi (Hendera dan Sri, 2018).

II.2 Transporter P-glikoprotein

II.2.1 Fungsi Transporter P-glikoprotein

P-glikoprotein (P-gp) merupakan pompa protein transpor terikat membran aktif yang ditemukan oleh Juliano dan Ling pada tahun 1976. P-

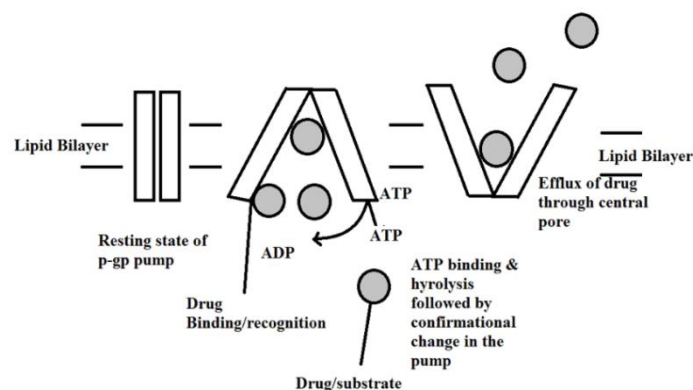
gp adalah anggota superfamili ATP *binding cassette* (ABC), sub-famili B dan anggota 1, (ABCB1), dan juga dikenal sebagai *protein multidrug resistance* (MDR). P-gp didistribusikan ke seluruh tubuh, termasuk usus, ginjal, hati, pankreas, otak, dan plasenta serta secara aktif mengangkut banyak zat asing keluar dari sel (Ferreira *et al*, 2015).

Salah satu sifat p-gp yang paling umum adalah kemampuannya mengangkut berbagai substrat dengan struktur yang beragam, seperti analgesik, antikanker, *human immunodeficiency virus* (HIV) protease inhibitor, antiemetik, kortikoid, antibiotik, senyawa aktif melawan gout, *calcium canal inhibitor*, glikosida jantung dan agen immunosupresif (Schinkel *et al*, 2012). Fungsi P-gp bergantung pada lokasi P-gp, misalnya, P-gp dalam sel epitel usus memiliki peran penting dalam mengurangi bioavailabilitas oral obat dan toksin, yang membatasi penyerapan substrat dari lumen usus dan menurunkan konsentrasinya dalam darah. Agen terapeutik yang merupakan substrat P-gp biasanya menunjukkan bioavailabilitas yang buruk atau aktivitas MDR. P-gp dapat mengurangi respon farmakologis obat dengan menghambat permeabilitasnya melalui hambatan fisiologis. P-gp mengubah absorpsi obat (dengan mengeluarkan molekul obat kembali ke lumen gastrointestinal dalam pemberian obat secara oral), distribusi obat (dengan mencegah penetrasi obat ke dalam organ), metabolisme obat (dengan bertindak sinergis dengan sitokrom P450), dan ekskresi (dengan mempengaruhi fungsi tubulus empedu dan ginjal) (Nguyen *et al*, 2021). P-gp diekspresikan

secara berlebihan pada berbagai jenis tumor dan mengangkut banyak obat antikanker, menyebabkan tumor kebal terhadap obat tersebut (Nanayakkara *et al*, 2018).

II.2.2 Mekanisme P-glikoprotein

P-gp biasanya diekspresikan dalam membran apikal sel epitel yang mengangkut substrat dari sel ke sisi apikal dan mempengaruhi farmakologis substrat. P-gp akan menangkap obat yang lipofilik ketika obat tersebut akan melakukan perjalanan melalui *lipid bilayer* dan membalikkan molekul tersebut dari *leaflet* menuju luar *leaflet* yang kemudian sampai ke *matriks ekstraseluler*. Obat/ substrat yang berikatan dengan C-terminal menstimulasi hidrolisis ATP menjadi ADP+Pi yang menginduksi perubahan konformasi, sehingga menyebabkan penurunan afinitas untuk substrat yang ditransfer pertama menuju terminal N dan kemudian dilepaskan keluar dari sel (Latif *et al*, 2018).



Gambar 1. Mekanisme efluks obat melalui pori utama pada pompa p-gp (Chakraborty and Ramakrishnan, 2016).

II.2.3 Penghambatan P-glikoprotein

Inhibitor P-gp adalah senyawa yang memblokir atau memotong mekanisme P-gp. Pemberian bersamaan inhibitor P-gp dengan substrat P-gp dapat mencegah pengeluaran substrat dan meningkatkan efek terapeutiknya. Para peneliti telah mengidentifikasi berbagai penghambat P-gp, seperti senyawa kimia, produk alam, dan eksipien farmasi (Kou *et al*, 2018).

Senyawa kimia sebagai penghambat P-gp dapat diklasifikasikan menjadi tiga generasi. Inhibitor generasi pertama biasanya kurang kuat, nonselektif, dan memiliki efek samping yang tidak diinginkan karena bertindak sebagai penghambat kompetitif. Banyak dari *inhibitor* ini gagal dalam uji klinis karena tingkat penghambatan P-gp mereka setinggi konsentrasi toksiknya (Nguyen *et al*, 2021). Struktur beberapa inhibitor pada generasi pertama dimodifikasi untuk mengurangi toksisitasnya. Inhibitor P-gp generasi kedua ini masih substrat P-gp dengan afinitas protein rendah dan digunakan pada dosis penghambatan P-gp yang jauh melebihi dosis yang dapat ditoleransi. (Richard *et al*, 2013).

Inhibitor generasi ketiga, seperti biricodar, elacridar, osuquidar, dan tariquidar, dikembangkan dengan potensi yang lebih besar dan selektivitas dibandingkan dengan inhibitor generasi pertama dan kedua, mereka dapat menghambat aktivitas *efflux* P-gp pada konsentrasi yang lebih rendah. Selain itu, mereka memiliki afinitas yang lebih rendah untuk CYP3A4 daripada inhibitor generasi kedua. Inhibitor generasi ketiga dapat

menghambat P-gp pada konsentrasi rendah (30-100 nM) dan setidaknya 10 kali lipat lebih kuat daripada inhibitor sebelumnya (Nguyen *et al*, 2021). Sebuah studi baru-baru ini membandingkan inhibitor P-gp yang berbeda dan menemukan bahwa Elacridar bisa menjadi inhibitor paling kuat untuk menyelidiki peran P-gp terhadap penyerapan obat (Kono *et al*, 2021).

II.3 Tomat (*Solanum lycopersicum*.)

II.3.1 Klasifikasi Tomat (*Solanum lycopersicum*.)

Tomat merupakan salah satu jenis tanaman perdu yang termasuk dalam family Solanaceae. Tomat menurut ilmu botani memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Kelas	: <i>Dicotyleodoneae</i>
Ordo	: <i>Solanes</i>
Famili	: <i>Solanaceae</i>
Genus	: <i>Lycopersicum</i>
Spesies	: <i>Solanum lycopersicum</i> L.



Gambar 2. Buah Tomat (*Solanum lycopersicum*.) (Yuslianti et al, 2021)

II.3.2 Morfologi Tomat (*Solanum lycopersicum*.)

Tanaman tomat merupakan tanaman perdu atau semak yang tumbuh menjalar pada permukaan tanah terdiri dari akar, batang, daun, bunga, dan biji. Tinggi tanaman tomat mencapai 2-3 meter. Batang tanaman tomat berdiameter 4 cm dengan bentuk silinder dan memiliki banyak cabang pada bagian ujungnya (Hartanti et al, 2022).

Daunnya berbentuk oval dengan bagian tepi daun bergerigi dan membentuk celah menyirip agak melengkung ke arah dalam. Daun tomat ini berwarna hijau, dengan jumlah ganjil 5-7 berukuran (15-30) cm x (10-25 cm). Daunnya majemuk bersusun spiral mengelilingi batang (Habibie, 2020).

Bunga tanaman tomat berwarna kuning dan tersusun dalam tandan dengan jumlah 4 - 12 bunga per tandan atau tergantung dari varietasnya. Warna mahkota bunganya yaitu kuning, orange dan putih. Bunga berada di tandan bunga berada di ujung dan diantara buku-buku batang (Hartanti et al, 2022).

Buah tomat berbentuk bulat, bulat lonjong, bulat pipih, atau oval berdiameter 3,63 sampai 8,15 cm. Buah yang masih muda berwarna putih kehijauan sampai hijau tua. Sementara itu, buah yang sudah masak berwarna merah cerah, merah kekuning-kekuningan, atau merah muda. Selain warna-warna di atas ada juga buah tomat yang berwarna kuning (Salim et al, 2018).

Biji tomat berbentuk menyerupai ginjal atau buah pear dengan permukaan berlendir berwarna coklat muda dan embrio yang terdapat dalam endosperm. Biji tomat berukuran kecil dengan lebar 2 mm – 4 mm. Setiap gram berisi 200 – 500 biji tergantung varietasnya (Hartanti et al, 2022).

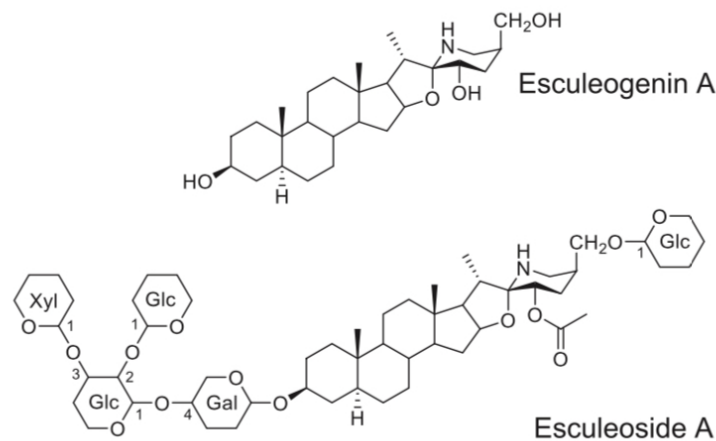
II.3.3 Kandungan Kimia Tomat (*Solanum lycopersicum*.)

Tomat mengandung tomat mengandung kadar air (95%), karbohidrat (3%), protein (1,2%), total lipid (1%), mineral (kalsium (Ca), magnesium (Mg), fosfor (P), potasium (K), sodium (Na), seng (Zn), mangan (Mn) dan lain-lain), serta vitamin (vitamin A dan C, thiamin, riboflavin, niasin, asam pantotenat dan piridoksin) (Melfi et al, 2018).

Selain itu tomat juga mensintesis pigmen karotenoid biro aktif (likopen dan karoten), glikoalkaloid (dehydrotomatin, tomatin, dan esculoside A), senyawa fenolik dan vitamin C (Nakonechnaya et al, 2020).

II.4 Esculeoside A

Tomat adalah salah satu dari sepuluh tanaman yang paling banyak dikonsumsi oleh penduduk (Son et al, 2018). Tanaman tomat mensintesis glikoalkaloid salah satunya esculoside A (Nakonechnaya et al, 2020). Nohara dkk, telah berhasil mengisolasi esculeoside A, suatu glikosida jenis spirosolane, dari buah tomat segar (Fujirawa et al, 2003). Esculeoside A (Gambar.3), merupakan senyawa yang banyak ditemukan dalam ekstrak metanol ceri dan tomat merah yang banyak dibudidayakan di Jepang. Pada beberapa spesies tomat, 79–87% dari total glikoalkaloid adalah esculeoside A (Yoshikawaa et al, 2018). Esculeoside A diidentifikasi sebagai komponen utama dalam tomat matang, dengan kandungan likopen 4 kali lipat, karotenoid tomat utama (Katsumata et al, 2011). Jumlah esculeoside A dalam tomat matang diperkirakan sebanyak 427 mg/kg (Yamanaka et al, 2008).



Gambar 3. Struktur esculeogenin dan esculeoside A (Yoshikawa et al, 2018).

Struktur esculeoside A terdiri dari dua bagian hidrofilik (rantai samping tetrasakarida dan rantai samping monosakarida), bagian hidrofobik (bagian steroid esculeogenin A) (Zhou et al, 2018). Di dalam tubuh, esculeoside A terhidrolisis menjadi aglikonnya yang disebut esculeogenin A. Rantai gula glikosida akan terdegradasi oleh aktivitas bakteri di usus setelah pemberian oral (Fujirawa *et al*, 2007). Berdasarkan studi yang telah dilakukan sebelumnya, menyatakan bahwa senyawa esculeogenin A yang merupakan metabolit esculeoside A dapat menghambat aktivitas transporter p-gp secara in-vitro menggunakan membran vesikel yang mengekspresikan transporter p-gp (Agustina, 2021).

II.5 Farmakokinetika Obat

Studi biofarmasetika memerlukan studi tentang berbagai faktor yang mempengaruhi laju dan jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Biofarmasetika mengacu pada faktor-faktor yang mempengaruhi pelepasan obat dari suatu produk, disolusi dan bioavailabilitas obat. Farmakokinetika mempelajari kinetika absorpsi obat, distribusi dan

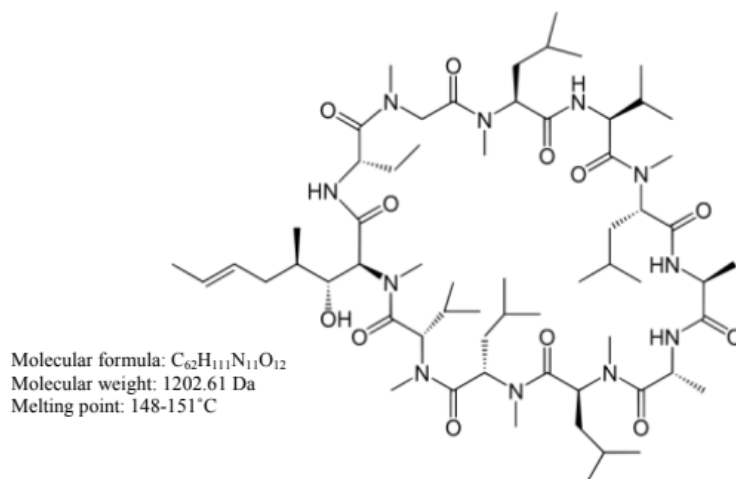
eliminasi (metabolisme dan ekskresi) obat. Ketersediaan obat secara sistemik dapat bervariasi tergantung pada rute pemberian. Saat ini, terdapat berbagai metode analisis yang sensitif dan akurat untuk penentuan obat secara langsung dalam sampel biologis seperti plasma dan urin (Shargel & Yu, 2012).

Profil kadar obat dalam darah memungkinkan perhitungan kecepatan dan jumlah obat yang diabsorpsi dari suatu produk obat, dengan demikian data ini sangat membantu dalam mengevaluasi besarnya pengaruh formulasi pada perilaku obat dalam tubuh. Apabila obat mencapai pembuluh darah, obat akan ditransfer lebih lanjut bersama aliran darah dalam sistem sirkulasi. Akibat perubahan konsentrasi darah terhadap jaringan, bahan obat meninggalkan pembuluh darah dan terdistribusi ke dalam jaringan. Kebanyakan obat didistribusikan melalui cairan tubuh dengan cara yang relatif lebih mudah dan lebih cepat dibandingkan dengan eliminasi atau pengeluaran. Selama dalam sirkulasi sistemik obat terikat ke protein darah dan menunda lewatnya ke jaringan sekitarnya. Kompleks obat–protein ini bersifat reversibel (Astuti, 2009).

II.6 Siklosporin

Siklosporin (siklosporin A, CsA) adalah obat immunosupresan ampuh yang banyak digunakan untuk mencegah penolakan cangkok dalam pengobatan transplantasi dan untuk mengobati beberapa penyakit autoimun. Ini adalah polipeptida siklik asal jamur yang terdiri dari 11 asam amino (Gambar 1). Berbeda dengan beberapa obat immunosupresan non-

selektif seperti metotreksat atau azathioprine, CsA secara selektif menargetkan proliferasi sel T pembantu tetapi tidak menargetkan sel T penekan. dan dengan demikian menekan proliferasi dan pembentukan sel limfosit T-sitotoksik tanpa menyebabkan mielotoksisitas. Namun, CsA memiliki indeks terapeutik yang sempit dan variabilitas intra dan antar subjek farmakokinetik (PK) yang besar, terutama pada fase penyerapan, yang sangat mempersulit terapi (Lawati, 2022).



Gambar 4. Struktur Siklosporin (Lawati, 2022)

II.6.1 Farmakologi Siklosporin

Siklosporin merupakan immunosupresan selektif pertama dalam sejarah penemuan obat, senyawa yang secara spesifik dan reversible menghambat limfosit. Sejak penemuannya dari metabolit jamur pada tahun 1971, pengembangan siklosporin mengambil beberapa liku-liku sebelum akhirnya disetujui untuk dipasarkan oleh FDA untuk transplantasi organ pada tahun 1983. Setelah hampir 40 tahun, siklosporin telah menjadi salah satu immunosupresan yang paling banyak digunakan di

praktek klinis, terutama untuk transplantasi organ, penyakit ginjal dan penyakit autoimun (Zhang, 2023).

Siklosporin adalah inhibitor kalsineurin yang utama dengan menghambat aktivasi sel T yang reversibel. Efek utamanya menghambat produksi IL-2 dan sitokin lainnya, termasuk INF- γ . Siklosporin berikatan dengan siklofilin, anggota kelas protein intraseluler yang disebut immunofilin. Siklosporin dan siklofilin membentuk kompleks yang menghambat kalsineurin yang diperlukan untuk aktivasi faktor transkripsi spesifik sel T. Studi in vitro menunjukkan bahwa siklosporin menghambat transkripsi gen IL-2, IL-3, IFN- γ , dan faktor lain yang dihasilkan oleh sel T yang distimulasi oleh antigen (Katzung, 2017).

II.6.2 Farmakokinetika Siklosporin

Siklosporin adalah obat immunosupresif kuat yang digunakan dalam pengobatan transplantasi dan untuk mengobati penyakit autoimun. Penyerapan siklosporin berlangsung lambat terutama di bagian atas usus kecil. Setelah pemberian siklosporin oral, waktu untuk mencapai konsentrasi darah puncak (C_{max}) adalah 1,5-2 jam (Gilman's, 2008). Waktu paruh penyerapan yang diukur berkisar antara 0,5-2 jam dan jeda waktu 1 jam dalam penyerapan dilaporkan dalam beberapa kasus (Lawati, 2022).

Siklosporin yang sangat lipofilik didistribusikan secara luas ke dalam darah, plasma, dan komponen jaringan. Berdasarkan studi in-vitro,

ditemukan bahwa 30-40% siklosporin dalam darah terdapat dalam plasma (Lawati, 2022).

Secara ekstensif, siklosporin di metabolisme di hati oleh CYP3A4 dan CYP3A5 dan subjek untuk efflux dari sel tubulus ginjal dan sel lain melalui P-glikoprotein (P-gp). Oleh karena itu, administrasi bersama CYP3A atau penghambat P-gp dapat mengubah farmakokinetik siklosporin. Untuk Misalnya, pemberian ketokonazol secara bersamaan dilaporkan meningkatkan konsentrasi siklosporin beberapa kali lipat (Liu *et al*, 2019)