

**PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH
TOMAT (*Solanum Lycopersicum.L*) TERHADAP
HISTOPATOLOGI OTAK MENCIT (*Mus musculus*)
YANG DIBERIKAN SIKLOSPORIN**

**THE EFFECT OF TOMATO FRUIT CONCENTRATE
(*Solanum lycopersicum L.*) ON HISTOPATHOLOGY
OF MICE (*Mus musculus*) BRAIN WHICH TREATED
WITH CYCLOSPORIN**

**EVANY MIRANDA TANGKEALLO
N011191151**



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

**PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH
TOMAT (*Solanum Lycopersicum.L*) TERHADAP
HISTOPATOLOGI OTAK MENCIT (*Mus musculus*)
YANG DIBERIKAN SIKLOSPORIN**

**THE EFFECT OF TOMATO FRUIT CONCENTRATE
(*Solanum lycopersicum L.*) ON HISTOPATHOLOGY
OF MICE (*Mus musculus*) BRAIN WHICH TREATED
WITH CYCLOSPORIN**

**EVANY MIRANDA TANGKEALLO
N011191151**



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

PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum.L*) TERHADAP HISTOPATOLOGI OTAK MENCIT YANG DIBERIKAN SIKLOSPORIN

THE EFFECT OF TOMATO FRUIT CONCENTRATE (*Solanum lycopersicum L.*) ON HISTOPATHOLOGY OF MICE (*Mus musculus*) BRAIN WHICH TREATED WITH CYCLOSPORINE

SKRIPSI

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

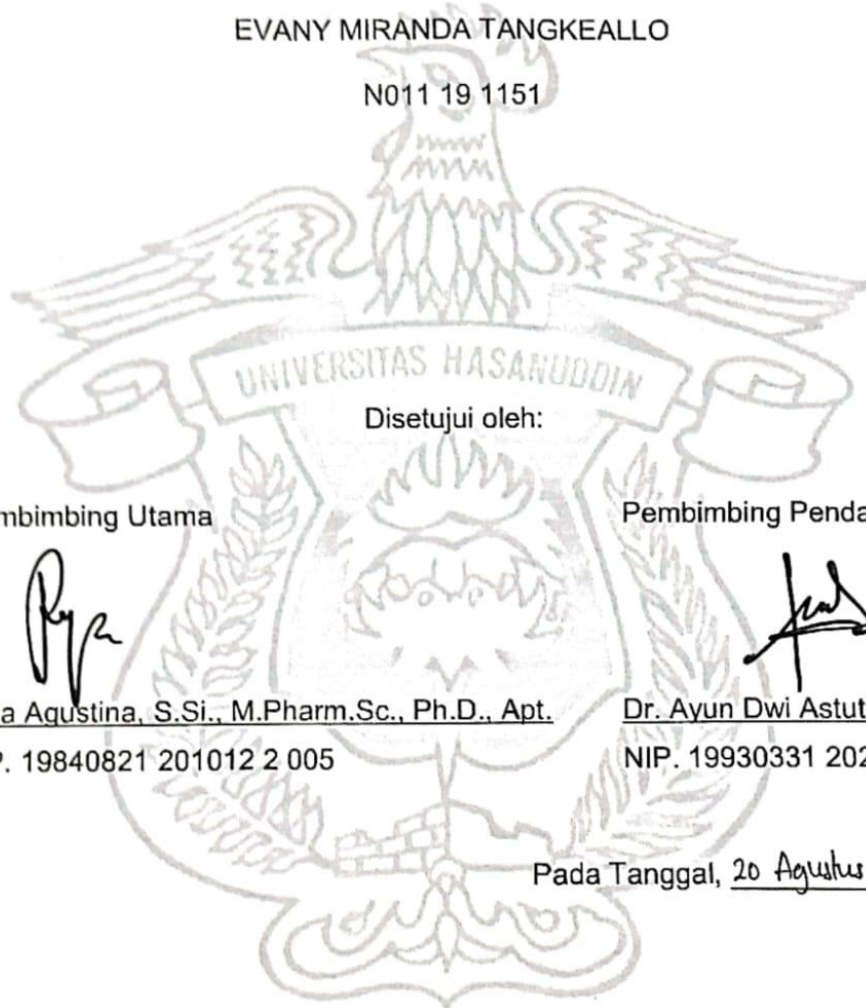
**EVANY MIRANDA TANGKEALLO
N011 19 1151**

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

PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum*) TERHADAP HISTOPATOLOGI OTAK MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIBERIKAN SIKLOSPORIN

EVANY MIRANDA TANGKEALLO

N011 19 1151



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.

NIP. 19840821 201012 2 005

Pembimbing Pendamping,

Dr. Ayun Dwi Astuti, S.Si., Apt.

NIP. 19930331 202204 4 001

Pada Tanggal, 20 Agustus 2024

SKRIPSI
PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum.L*) TERHADAP HISTOPATOLOGI OTAK MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIBERIKAN SIKLOSPORIN

THE EFFECT OF TOMATO FRUIT CONCENTRATE (*Solanum lycopersicum L.*) ON HISTOPATHOLOGY OF MICE (*Mus musculus*) BRAIN WHICH TREATED WITH CYCLOSPORINE

Disusun dan diajukan oleh:

EVANY MIRANDA TANGKEALLO
N011 19 1151

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
pada tanggal 6 Agustus 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

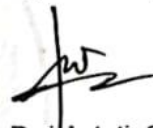
Pembimbing Utama



Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.

NIP. 19840821 201012 2 005

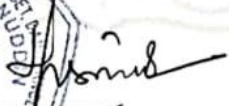
Pembimbing Pendamping,



Dr. Ayun Dwi Astuti, S.Si., Apt.

NIP. 19930331 202204 4 001

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 : Evany Miranda Tangkeallo
NIM : N011 19 1151
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa skripsi dengan judul " Pengaruh Pemberian Konsentrat Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum* L.) Terhadap Histopatologi Otak Mencit Yang Diberikan Siklosporin" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhann adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 20 Agustus 2024

Yang menyatakan,



Evany Miranda Tangkeallo
N011 19 1151

UCAPAN TERIMA KASIH

Halleluyah ! Puji Syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat penyertaannya sehingga penulis dapat sampai dititik ini untuk terus berjuang melaksanakan proses perkuliahan hingga menyusun tugas akhir sebagaimana yang tertulis saat ini.

Penulis menyadari dari awal hingga akhir selesainya skripsi ini, penulis begitu banyak melalui berbagai hal sulit yang jika tidak ditopang dengan berbagai dukungan dari banyak pihak penulis mungkin akan berhenti dipertengahan jalan. Untuk itu, tiada kata lain yang penulis bisa ucapkan selain ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis selama penulisan skripsi ini, yaitu kepada :

1. Ibu Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.,Ph.D.,Apt. selaku pembimbing utama dan ibu Dr.Ayun Dwi Astuti,S.Si.,Apt, selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing penulis mulai dari awal hingga akhir, meluangkan waktu, tenaga, pikiran, serta materi agar penelitian dan skripsi penulis boleh selesai dengan baik serta menjadi tempat berkeluh kesah penulis selama proses menyusun skripsi.
2. Bapak Muhammad Aswad,S.Si.,M.Si.,Ph.D.,Apt selaku penguji pertama dan ibu Nur Indayanti,S.Si.,M.Si selaku penguji kedua yang telah memberikan masukan kepada penulis untuk penyusunan skripsi.

3. Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt selaku dosen pembimbing akademik yang dengan senantiasa memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis selama proses perkuliahan hingga akhir.
4. Kedua Orangtua tercinta, papa Samuel Roli Kende, ST yang selalu setia menemani dan memberikan doa serta dukungan yang tak henti serta tempat berbagi keluh kesah penulis. Dan terlebih khusus kepada mama terkasih almh. Medya Ultris Kalimbuang, ST yang walaupun raganya tidak membersamai selama proses perkuliahan tetapi cinta dan kasihnya terus menjadi semangat penulis selama perkuliahan.
5. Orangtua wali yang selama ini selalu mensupport dan menjaga serta membimbing selama menjadi mahasiswa Mama Neta Tangkeallo, Mami Afrianty Kalimbuang, dan Mama Juniaty Kalimbuang
6. Saudara terkasih Rion, Nelson, Tika, Elitha, Putri, dan Agsel, yang terus membantu dan memberikan semangat kepada penulis dan semua keluarga tercinta yang tidak dapat saya sebut satu persatu yang selalu memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis.
7. Tansa Novanto yang selalu setia menjadi pendengar keluh kesah penulis, membantu mengurus keperluan penulis mulai dari awal perkuliahan hingga di akhir perkuliahan, dan selalu setia memberikan semangat dan dukungan kepada penulis.
8. Teman-teman tercinta Buna, Fira, Farah, Hangga, Elvyna, Alpia, Nada, Intan, Stepiani, dan Titi yang menjadi *support system* selama proses perkuliahan.

9. Teman-teman penelitian Fira, Amel, Aulia, Aisyah, dan Rifan yang terus saling mendukung dalam proses penelitian hingga akhir penyusunan skripsi. Serta seluruh pihak yang tidak sempat saya sebutkan dalam kesempatan ini, semoga tetap diberikan kesehatan dan berkat berlimpah dari Tuhan yang Maha Esa.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang telah disusun ini sangat jauh dari kata sempurna dan masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis masih mengharapkan masukan dan saran . Akhir kata, karya ini saya persembahkan untuk kedua orang tua saya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua orang.

Makassar,.....20...



Evany Miranda Tangkeallo

ABSTRAK

EVANY MIRANDA TANGKEALLO. Pengaruh Pemberian Konsentrat Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum.L*) Terhadap Histopatologi Otak Mencit (*Mus musculus*) Yang Diberikan Siklosporin (dibimbing oleh Rina Agustina dan Ayun Dwi Astuti).

Siklosporin adalah salah satu obat immunosupresan dan merupakan substrat transporter P-glikoprotein (P-gp). Obat ini bekerja dengan menekan sistem imun dan memiliki efek samping seperti neurotoksisitas. Konsumsi bersamaan obat yang merupakan substrat P-gp dengan obat atau makanan yang dapat menghambat P-gp akan meningkatkan aktivitas maupun toksisitas dari obat substrat. Tomat (*Solanum lycopersicum L.*) memiliki kandungan senyawa esculeoside A yang didalam tubuh akan dihidrolisis menjadi esculogenin A yang telah dilaporkan memiliki aktivitas sebagai inhibitor dari P-gp. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian konsentrat buah tomat terhadap histopatologi otak mencit yang diberikan siklosporin. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol negatif (Na CMC 0,5%), kelompok perlakuan dengan 3 variasi dosis (50 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB), dan kontrol positif (Elacridar 20 mg/kgBB). Setelah satu jam pemberian, masing-masing kelompok diberikan siklosporin 2 mg/kgBB secara oral selama 14 hari (2 minggu) berturut-turut. Hasil penelitian didapatkan bahwa pemberian konsentrat buah tomat dan elacridar bersama dengan siklosporin memberikan perubahan pada histopatologi otak berupa degenerasi sel dan nekrosis. Semakin meningkat dosis semakin tinggi pula derajat kerusakan dari organ. Berdasarkan hasil analisis menggunakan *One Way Anova*, pemberian konsentrat tomat dengan dosis 600 mg/kgBB dan elacridar dengan dosis 20 mg/kgBB mengalami peningkatan kerusakan yang signifikan jika dibanding dengan kontrol negatif. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa pemberian bersama konsentrat buah tomat dosis 600 mg/kgBB dengan siklosporin dapat meningkatkan efek samping siklosporin berupa neurotoksisitas yang ditandai dengan perubahan histopatologi pada otak mencit.

Kata kunci : Siklosporin, P-Glikoprotein (P-gp), Tomat, Histopatologi, Otak

ABSTRACT

EVANY MIRANDA TANGKEALLO. The Effect Of Tomato Fruit Concentrate (*Solanum Lycopersicum L.*) On Histopathology Of Mice (*Mus musculus*) Brain Which Treated With Cyclosporine (mentored by Rina Agustina and Ayun Dwi Astuti)

Cyclosporine is an immunosuppressive drug and a substrate for the P-glikoprotein (P-gp) transporter. It suppresses the immune system and causes side effects such as neurotoxicity. Furthermore, co-administration of P-gp substrate drugs with drugs or foods capable of inhibiting P-gp will increase the activity or toxicity of the substrate drugs. The body hydrolyzes the tomato (*Solanum Lycopersicum L*) to produce esculogenin A, a substance known to have P-gp inhibitory properties. This study aimed to determine how tomato concentrate administration affects the brain histopathology of mice orally administered cyclosporine. The study divided the mice into 5 groups: the negative control group (NaCMC 0.5%), the experimental group (50 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, and 600 mg/kgBB of concentrated tomato), and the positive control group (Elacridar 20 mg/kgBB). Each group received an oral dose of 2 mg/kg of cyclosporine after one hour of NaCMC 0.5%, concentrated tomato, or elacridar oral administration. These treatments were carried out for 14 consecutive days (2 weeks). The results showed that giving cyclosporine, along with concentrated tomato fruit and elacridar, leads to changes in the brain's histopathology, including cell death and degeneration. The higher the dose, the greater the degree of organ damage. The one-way ANOVA test revealed that administering concentrated tomato fruit at 600 mg/kg BW and elacridar at 20 mg/kg BW caused significantly more brain damage than the negative control. As a conclusion, coadministration of concentrated tomato fruit at 600 mg/kgBW with cyclosporine can increase the side effects of cyclosporine in the form of neurotoxicity, which is characterized by histopathological changes in the brains of mice.

Keywords: *Cyclosporine, P-glycoprotein (P-gp), Tomato, Histopathology, Brain.*

DAFTAR ISI

	halaman
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1 Interaksi Obat	4
II.2 Transporter P-gp (P-Glikoprotein).....	5
II.2.1 Fungsi P-gp (P-Glikoprotein).....	5
II.2.2 Inhibitor P-gp.....	6
II.3 Tomat (<i>Solanum lycopersicum</i> L.)	8
II.3.1 Klasifikasi	8

II.3.2	Morfologi	8
II.3.3	Kandungan.....	9
II.3.4	Manfaat	10
II.3.5	Esculeoside A	10
II.4	Siklosporin	11
II.4.1	Farmakologi	11
II.4.2	Toksisitas	13
II.5	Organ Otak	14
II.5.1	Anatomi	14
II.5.2	Histopatologi Otak	17
BAB III	METODE PENELITIAN.....	24
III.1	Penyiapan Alat dan Bahan	24
II.2	Penyiapan Sampel.....	24
II.3	Penyiapan Sediaan Uji.....	25
II.3.1	Pembuatan Suspensi CMC 0,5%	25
II.3.2	Pembuatan Larutan Siklosporin	25
II.3.3	Pembuatan Suspensi Elacridar	25
II.3.4	Pembuatan Suspensi Konsentrat Buah Tomat	25
II.4	Penyiapan dan Perlakuan Hewan Uji	26
II.5	Pembedahan dan Pengambilan Organ Otak Hewan Uji	27
II.6	Prosedur Kerja Histopatologi	27
II.6.1	Pembuatan Preparat Histopatologi Organ Otak Hewan Uji	27

II.6.2	Pewarnaan	28
II.6.3	Pengamatan Histopatologi Organ Otak Hewan Uji.....	29
II.6.4	Analisis Data	29
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
IV.1	Hasil.....	30
IV.2	Pembahasan.....	38
BAB V	PENUTUP	42
V.1	Kesimpulan.....	42
V.2	Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	48

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Sistem Skoring Histopatologi Otak	30
2. Hasil Skoring Pengamatan Histopatologi Otak	37
3. Data Skoring Kerusakan Histopatologi Hati Mencit	38
4. <i>Descriptive Statistic</i> Skoring Histopatologi Otak	54
5. <i>ANOVA Summary</i> Skoring Histopatologi Otak	54
6. <i>Dunnett's Multiple Comparison Test</i> Skoring Histopatologi Otak	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Ilustrasi Penghambatan P-gp oleh Inhibitor	8
2. Tomat (<i>Solanum lycopersicum</i> .L)	9
3. Struktur Senyawa Esculeoside A	12
4. Struktur Siklosporin	13
5. Bagian-bagian Otak Pada Manusia	15
6. Gambaran Histologi Sel Neuron Ukuran Sedang dan Besar	19
7. Gambaran Histologi Interneuron dan Neuron Kecil	20
8. Gambaran Histologi Degenerasi Sel (Vakuolisasi)	21
9. Gambaran Histologi Sel Astrosit Normal	22
10. Gambaran Histologi Oligodendrosit Normal	23
11. Gambaran Histologi Mikroglia Normal	24
12. Gambaran Histopatologi Kelompok 1	32
13. Gambaran Histopatologi Kelompok 2	33
14. Gambaran Histopatologi Kelompok 3	34
15. Gambaran Histopatologi Kelompok 4	35
16. Gambaran Histopatologi Kelompok 5	36

DAFTAR SINGKATAN

P-gp	= P-Glikoprotein
Na CMC	= Natrium Karboksimetil Selulosa
SSP	= Sistem Saraf Pusat
CNS	= <i>Central Nervous System</i>
BNF	= <i>Buffered Neutral Formalin</i>
HE	= Hematoxylin - Eosin
V	= Vakuolisasi
N	= Nekrosis
R	= Radang
g	= gram
mg	= milligram
mL	= mililiter
kg	= kilogram
BB	= Berat Badan

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Interaksi obat merupakan salah satu kategori masalah terkait obat (*drug related problem*) yang sangat penting dan dapat mempengaruhi efek terapi obat pada pasien. Interaksi obat terjadi jika efek suatu obat berubah akibat adanya obat lain, ramuan herbal, makanan, ataupun minuman (Gitawati,2008). Beberapa studi menyatakan bahwa penggunaan obat bersamaan dengan makanan dapat berpotensi mengubah aktivitas atau meningkatkan resiko toksisitas dari obat tersebut.(Alifiar,2016; Mariam dkk, 2016). Berdasarkan penelitian sebelumnya dilaporkan salah satu contoh interaksi antara obat dengan makanan yang dimediasi oleh transporter P-Glikoprotein (P-gp) yaitu pemberian bersama jus pomelo dengan siklosporin, dapat meningkatkan AUC dari siklosporin sekitar 19,4 % sehingga dapat menyebabkan peningkatan toksisitas dari siklosporin (Bai,*dkk*,2019).

P-gp (*P-Glycoprotein*) adalah *transporter efflux* yang berperan penting dalam pengangkutan obat dan senyawa *xenobiotic* lainnya (Finch,A & Pillians P, 2014) yang banyak ditemukan pada organ hati, ginjal, otak, dan usus (Bikadi dkk, 2019). P-gp memiliki peran dalam mempengaruhi paparan sistemik substratnya, sehingga apabila obat yang merupakan substrat P-gp diberikan bersamaan dengan inhibitor P-gp akan menekan aktivitas P-gp dan

dapat meningkatkan toksisitas substrat (Gurjar *dkk.* 2018; Warren, *dkk.*2000). Telah dilaporkan bahwa P-gp memiliki berbagai jenis substrat yang kebanyakan bersifat hidrofobik salah satunya yaitu siklosporin (Bikadi *dkk.* 2011).

Siklosporin merupakan salah satu obat golongan immunosupresan, yang digunakan sebagai agen untuk mencegah penolakan organ transplantasi yang memiliki indeks terapi sempit. (Patchcinski, 2012; Yu *dkk.* 2018). Beberapa efek samping siklosporin yang telah dilaporkan yaitu peningkatan resiko limfoma, nefrotoksisitas, hepatotoksisitas, dan neurotoksisitas (Baltes,*dkk.* 2007 Shukry,*dkk.* 2020; Dada,*dkk.* 2021).

Kejadian toksisitas seperti neurotoksisitas dapat diuji dengan melakukan serangkaian *test* pemeriksaan biomarker dan pemeriksaan histopatologi (Rasyid *dkk.* 2018). Pemeriksaan histopatologi merupakan pemeriksaan yang mengidentifikasi adanya perubahan struktur pada jaringan dengan menggunakan sampel jaringan utuh sehingga pemeriksaan ini sering menjadi *Gold Standard* dalam penegakan diagnosis (Maulani,*dkk.*2017)

Tomat (*Solanum lycopersicum*) adalah buah yang sering digunakan oleh masyarakat dan dapat diolah menjadi berbagai jenis olahan baik berupa makanan maupun minuman. Salah satu komponen utama di dalam buah tomat matang yaitu Esculeoside A yang merupakan turunan glikoalkaloid steroid. Terdapat sekitar 78-87 % kandungan Esculeoside A dari total glikoalkaloid (Yoshikawa *dkk.* 2018). Esculeoside A memiliki kemiripan

struktur dengan digoxin yang merupakan substrat P-gp (Zhou,dkk, 2018), dimana keduanya memiliki cincin steroid (Souza ,dkk, 2021). Dari beberapa studi menyatakan bahwa, golongan senyawa steroid dan turunannya diketahui dapat berinteraksi dengan P-gp seperti vitamin D (Margier dkk, 2018), kortikosteron, kortisol, aldosteron dan progesteron (Uhr dkk, 2002). Sehingga, dengan adanya kemiripan struktur tersebut, diduga Esculeoside A dapat berinteraksi dengan P-gp sebagai substrat atau inhibitor.

Berdasarkan uraian di atas, penelitian kemudian dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian konsentrat buah tomat (*Solanum lycopersicum.L*) terhadap histopatologi otak mencit (*mus musculus*) yang diberikan siklosporin.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian konsentrat buah tomat (*Solanum lycopersicum.L*) dapat mempengaruhi histopatologi otak mencit (*Mus musculus*) yang diberi siklosporin ?

I.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian konsentrat buah tomat (*Solanum lycoperscium.L*) terhadap histopatologi otak mencit (*Mus musculus*) yang diberi siklosporin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Interaksi Obat

Interaksi obat adalah terjadinya efek yang ditimbulkan dari reaksi suatu obat dengan benda lain baik itu obat lain, herbal, makanan maupun minuman (FDA Drug Interaction,2022). Interaksi obat dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu interaksi farmakokinetik dan interaksi farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi antara obat-obat atau obat-makanan baik pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme ataupun ekskresi dan interaksi ini akan mempengaruhi kadar obat di dalam darah. Contohnya yaitu interaksi antara antibiotik dan makanan pada proses absorpsi. Sedangkan interaksi farmakodinamik yaitu interaksi yang terjadi antara obat-obat atau obat-makanan dalam berkompetisi menduduki reseptor. Interaksi ini tidak mempengaruhi kadar obat dalam darah. Contohnya yaitu interaksi antara gemfibrozil dan cerivastatin (Fradgley,2003).

Interaksi obat dengan obat lainnya kerap kali mudah untuk diketahui karena kebanyakan interaksi obat dengan obat tertera pada kemasan obat. Namun, interaksi obat dengan makanan seringkali sulit untuk diketahui dengan pasti. Makanan dan obat-obatan dapat saling mempengaruhi mulai dari nafsu makan pasien, proses penyerapan, peredarannya dalam darah, kerjanya pada target organ, dan juga ekskresinya.

Interaksi obat dan makanan merupakan interaksi dari hubungan fisik, kimia, fisiologi, atau patofisiologi antara obat dengan nutrisi, makanan secara umum, atau status nutrisi. Interaksi tersebut dikatakan bermakna secara klinis jika interaksi tersebut menyebabkan perubahan respon farmakoterapi atau memengaruhi status nutrisi. Konsekuensi klinis dari interaksi tersebut berhubungan dengan perubahan dalam disposisi dan efek obat maupun makanan. Disposisi yang dimaksudkan adalah absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat atau makanan yang melibatkan transporter fisiologis dan enzim metabolisme. Efek yang dimaksudkan adalah aksi fisiologis obat atau nutrisi pada target tingkat sel atau subselular (Subadana,dkk,2017).

II.2 Transporter P-gp (P-Glikoprotein)

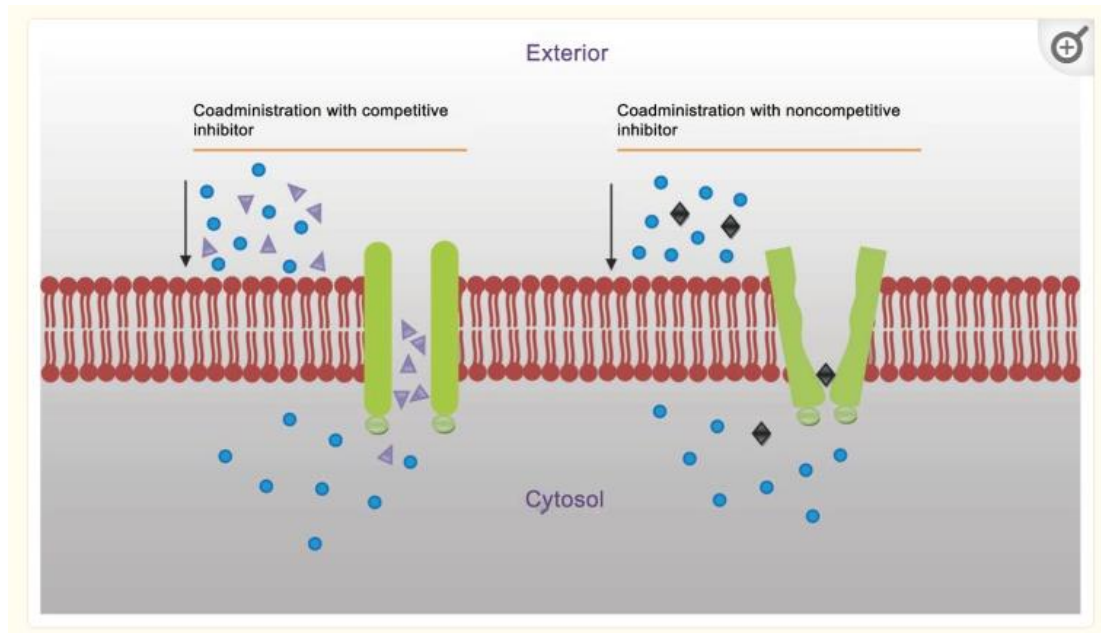
II.2.1 Fungsi P-gp (P-Glikoprotein)

P-gp (P-glikoprotein) adalah salah satu transporter dari family ATP-binding (ABC transport). P-gp merupakan protein 170-kD yang diproduksi oleh *multidrug resistance-1* (MDR-1) dan berfungsi sebagai transporter *efflux* beberapa zat eksogen dan endogen, dan memainkan peran penting dalam perlindungan jaringan dengan fungsi ekskretoris dan/atau penghalang, membatasi atau mencegah masuknya beberapa agen kemoterapi, peptida kecil, antibiotik, penghambat protease HIV dan obat antidepresan di SSP (Rapposelli,dkk,2009). P-gp banyak diekspresikan di organ yang berhubungan dengan farmakokinetik obat seperti saluran gastrointestinal

(GI), *brain blood barrier* (BBB), ginjal, hati, endothelium, dan plasenta. Sebagai transporter *efflux*, p-gp melakukan transport zat dengan melakukan pompa searah yang mengeluarkan substratnya dari dalam keluar sel (Prachayasittikul dan Virapong, 2016). P-gp memiliki selektivitas substrat yang sangat luas, lebih suka mengangkut molekul hidrofobik netral atau bermuatan positif, dan tampaknya bertindak secara sinergis dengan enzim CYP3A4 dan dengan BCRP. Salah satu substrat klinis dari p-gp yang banyak diuji adalah digoxin substrat lain yang telah dilaporkan yaitu quinidine, ritonavir, etoposide, dexamethasone, dan beberapa zat endogen seperti steroid dan bilirubin (Rajnai,2010).

II.2.2 Inhibitor P-gp

Selain substrat, p-gp juga memiliki inhibitor. Inhibitor dari p-gp memiliki afinitas yang sangat tinggi beberapa contoh inhibitor p-gp yaitu carvedilol, klaritromisin, amiodaron, dronedarone, itraconazole, ketoconazole, etc (Wang,dkk,2003). Secara umum, P-gp dapat dihambat melalui tiga mekanisme yaitu memblokade tempat pengikatan obat baik secara kompetitif maupun nonkompetitif atau secara alosterik, yang kedua mengganggu hidrolisis ATP dan ketiga mengubah integritas lipid membran sel. Tujuannya adalah untuk mencapai bioavailabilitas obat yang lebih baik, serapan obat pada organ target, dan kemoterapi kanker yang lebih manjur melalui kemampuan untuk memblokir aksi P-gp secara selektif (Amin,2013).



Gambar 1. Ilustrasi penghambatan P-gp oleh inhibitor (Amin,2013)

Inhibitor p-gp memiliki 3 generasi dimana generasi tersebut dibagi berdasarkan afinitas, spesifitas, dan toksisitasnya. Inhibitor generasi pertama adalah zat aktif farmakologis yang secara klinis digunakan untuk pengobatan spesifik tetapi memiliki kemampuan untuk menghambat P-gp. Inhibitor generasi pertama terbatas karena konsentrasinya yang tinggi (pada dosis yang diperlukan untuk menghambat P-gp) dan potensi toksisitasnya (Amin,2013).

Inhibitor generasi kedua tidak memiliki aktivitas farmakologis dan memiliki afinitas P-gp yang lebih besar yang meliputi analog non-immunosupresif siklosporin A (PSC833) dan D-isomer verapamil (dexverapamil). Namun, inhibitor generasi kedua menghambat enzim CYP4A dan transporter ABC lainnya. Oleh karena itu, laju metabolisme dapat

menurun dan penghambatan dua atau lebih pengangkut ABC menyebabkan perubahan farmakokinetik pada obat-obatan. Sedangkan, inhibitor P-gp generasi ketiga sedang dalam pengembangan klinis, bertujuan untuk menghambat P-gp dengan spesifisitas yang lebih tinggi dan toksisitas yang lebih rendah (misalnya, tariquidar) (Amin,2013).

II.3 Tomat (*Solanum lycopersicum* L.)

II.3.1 Klasifikasi

Adapun menurut Jones (2008), tomat dapat diklasifikasikan seperti berikut:

Kingdom : Plantae
 Divisi : Magnoliophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Ordo : Solanales
 Famili : Solanaceae
 Genus : *Solanum*
 Spesies : *Solanum lycopersicum* L.



Gambar 2. Tomat (*Solanum lycopersicum* L.)
(Anonim,2023)

II.3.2 Morfologi

Tanaman tomat memiliki akar tunggang, akar cabang, serta akar serabut yang berwarna keputih-putihan dan berbau khas. Perakaran tanaman tidak terlalu dalam dengan rata-rata 30-40 cm. Batang berbentuk bulat, membengkok pada buku-buku, dan mudah patah. Tanaman tomat dibiarkan

menjalar dan cukup rimbun menutupi tanah, bercabang banyak sehingga secara keseluruhan berbentuk perdu. Daun tomat berbentuk oval dengan panjang 20-30 cm, tepi daun bergerigi dan membentuk celah-celah yang menyirip (Redaksi Agromedia, 2007).

Bunga tanaman tomat berwarna kuning dan tersusun dari 5-10 bunga dalam beberapa gerombol bunga atau tergantung dari varietasnya. Buah pada tanaman tomat berwarna kuning atau merah, berupa buah buni, berdaging, 5 kulitnya tipis licin mengkilap, dan beragam dalam bentuk maupun ukurannya. Biji pada buah tomat bentuknya pipih, berwarna kuning kecoklatan, diselimuti daging buah, dan jumlah biji setiap buahnya bervariasi maksimum 200 biji per buah (Redaksi Agromedia, 2007).

II.3.3 Kandungan

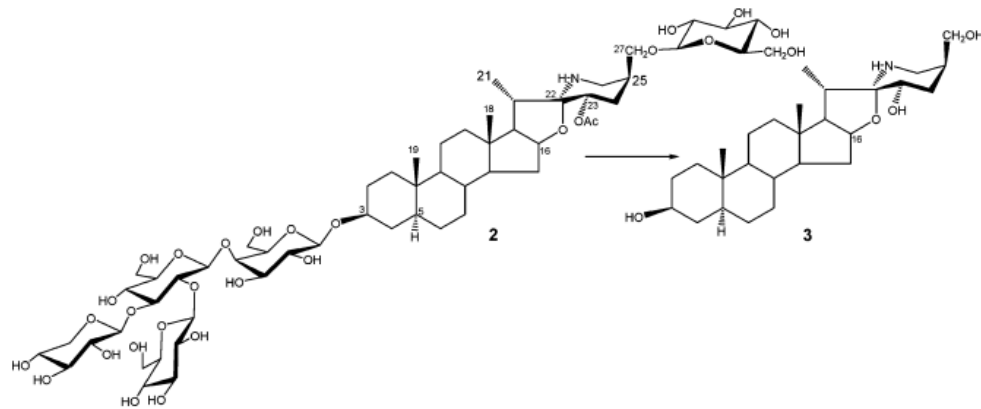
Tomat memiliki senyawa polifenol, karotenoid, asam askorbat, potasium, vitamin A, dan vitamin C yang dapat bertindak sebagai antioksidan. Polifenol pada tomat sebagian besar terdiri dari flavonoid, sedangkan jenis karotenoid yang dominan adalah pigmen likopen. Kandungan senyawa dalam buah tomat di antaranya solanin (0,007 %), saponin, asam folat, asam malat, asam sitrat, bioflavonoid (termasuk likopen, α dan β -karoten), protein, lemak, vitamin dan mineral (Junnaeni,dkk, 2019). Tomat juga mengandung senyawa glikoalkaloid yaitu esculeoside A dengan konsentrasi empat kali lebih tinggi daripada likopen (Yang,dkk,2019).

II.3.4 Manfaat

Tomat dapat bermanfaat sebagai anti-kanker dengan adanya kandungan likopen, membantu mengurangi resiko penyakit kardiovaskular, penurunan hipertensi dan risiko aterosklerosis, perlindungan saraf, perlindungan stress oksidatif terkait diabetes, mengurangi risiko penyakit radang usus dan radang hati, modulasi system kekebalan tubuh, dan penurunan risiko infertilitas (Collins,dkk,2022).

II.3.5 Esculeoside A

Esculeoside A merupakan senyawa glikoalkaloid steroid yang didapatkan dari proses oksidasi senyawa α -tomatin selama proses pematangan buah. Sehingga, senyawa esculeoside A banyak ditemukan pada buah tomat yang matang (Li,dkk,2022). Didalam tomat matang, kandungan esculeoside A terdapat empat kali lebih banyak dibanding dengan kandungan likopen, adapun kandungan esculeoside A pada tomat matang yaitu berkisar antara 78 % - 87% dari total glikoalkaloidnya (Manabe, dkk, 2010). Senyawa esculeoside A dengan rumus molekul $C_{58}H_{95}NO_{29}$ memiliki kestabilan pada rentang pH 7-11 dan tidak stabil pada kondisi asam serta terdegradasi pada suhu melebihi $225^{\circ}C$ (Katsumata,2011).



Gambar 3. Konversi Esculeoside A menjadi Esculogenin A dengan hidrolisis asam (Nohara,dkk,2010)

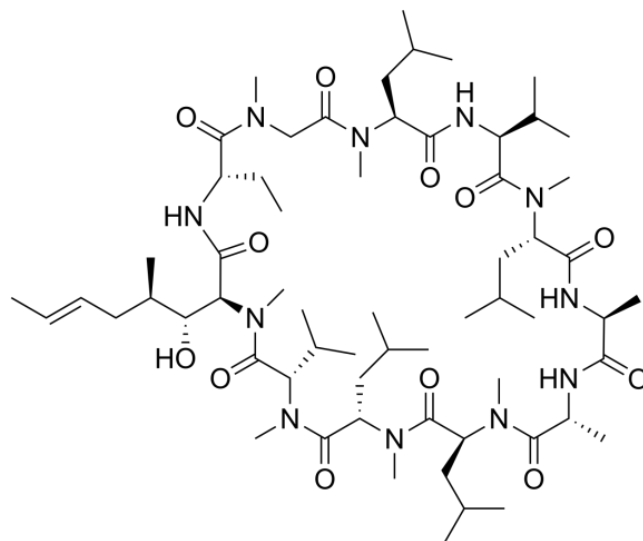
Didalam tubuh, senyawa esculeoside A akan mengalami hidrolisis asam yang kemudian akan berubah menjadi esculogenin A (Nohara,dkk,2010). Dimana, esculogenin A yang terbentuk ini memiliki kemiripan struktur dengan kortisol yang juga merupakan substrat dari P-gp (Bloise & Matthew,2019). Sehingga, berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Agustina (2021) dilaporkan bahwa esculogenin A yang terbentuk dari hasil hidrolisis asam esculeoside A dapat bertindak sebagai inhibitor transporter P-gp didalam tubuh.

II.4 Siklosporin

II.4.1 Farmakologi

Siklosporin adalah salah satu obat immunosupresan kuat yang digunakan dalam pengobatan setelah proses transplantasi organ untuk mencegah penolakan organ, dan pada pasien autoimun. Siklosporin terdiri dari molekul lipofilik, dengan tergantung pada makanan, empedu, dan faktor

lainnya terhadap bioavailabilitasnya. Siklosporin secara luas dimetabolisme di hati oleh sitokrom P450 dan dimetabolisme menjadi sepasang turunan terhidroksilasi (AM1 dan AM9) dan satu turunan N-metilasi (AM4N). . Siklosporin bekerja untuk menekan sistem imun yang diperantarai sel. Mekanisme kerja siklosporin adalah sebagai penghambat kalsineurin, penghambat sitokrom P450 3A4, dan penghambat P-glikoprotein. Siklosporin A (CsA) menghambat sintesis interleukin (IL), termasuk IL-2, yang penting untuk aktivasi sendiri limfosit T (LT) dan diferensiasinya. Siklosporin efektif karena penghambatan spesifik dan reversibel limfosit imunokompeten dalam fase G0 dan G1 dari siklus sel (Liddicoat dan Lavelle, 2019).



Gambar 4. Struktur siklosporin (Forsythe, dan Paterson, 2014)

Adapun waktu paruh dari siklosporin yaitu 8,4 hingga 27 jam: Waktu untuk mencapai konsentrasi siklosporin darah puncak (T_{max}) berkisar antara 1,5 hingga 2 jam setelah pemberian oral larutan oral dengan klirens 5 hingga

7 mL/menit/kg dan dieksresikan terutama pada empedu dan feses. Adapun faktor faktor yang dapat mempengaruhi penyerapan dari siklosporin yaitu waktu pasca transplantasi, aliran empedu, komposisi makanan, keadaan gastrointestinal, dan fungsi hati (Liddicoat dan Lavelle,2019)

II.4.2 Toksisitas

Telah dilaporkan efek samping dari siklosporin yaitu efek samping pada sistem kardiovaskular seperti hipertensi dan aritmia, nefrotoksisitas, hepatotoksisitas, neurotoksisitas, peningkatan terjadinya limfoma, meningkatkan sitokin inflamasi, dan meningkatkan resiko infeksi (Arslansoyu,dkk,2018).

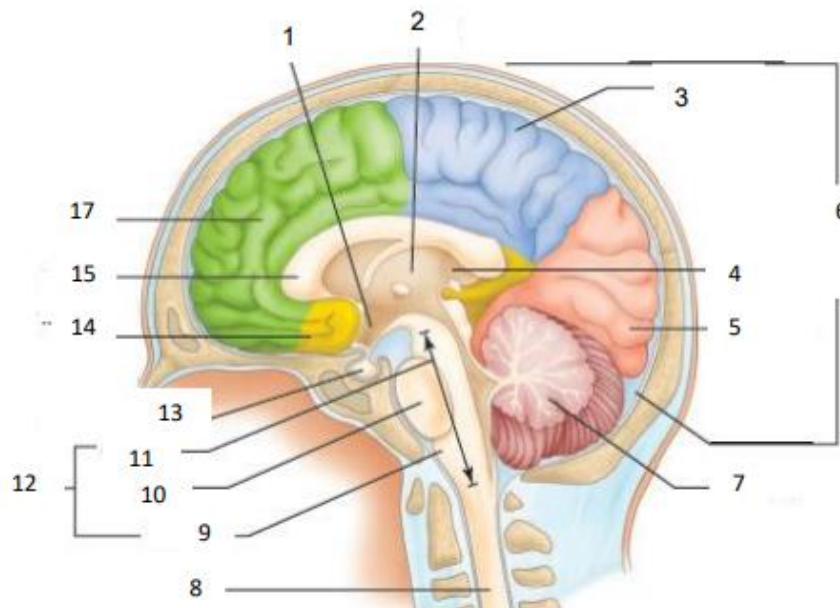
Neurotoksisitas merupakan salah satu efek samping klinis yang paling signifikan dari siklosporin yang terjadi sekitar 60% pada pasien yang telah melakukan transplantasi. Sindrom leukoensefalopati posterior reversibel adalah komplikasi yang paling serius. Gejala termasuk sakit kepala, perubahan fungsi mental, kejang, kebutaan kortikal, dan gangguan penglihatan lainnya, dengan hipertensi. Studi neuroimaging menunjukkan perubahan materi putih di daerah posterior otak. Efek samping neurologis lain dari siklosporin seperti tremor, ensefalopati difus, sindrom serebelar, sindrom ekstrapiramidal, kelemahan piramidal, dan neuropati perifer. Hipertensi, hipomagnesemia, hipokolesteremia, dan endotelin agen vasoaktif semuanya dapat berperan dalam patogenesis neurotoksisitas. Neurotoksisitas

siklosporin lebih sering terjadi pada kadar darah yang tinggi, tetapi kadarnya mungkin berada dalam kisaran terapeutik (Gijtenbeek,1999).

II.5 Organ Otak

II.5.1 Anatomi

Otak adalah bagian dari Susunan Saraf Pusat (SSP) atau *Central Nervous System* (CNS) yang terletak di dalam rongga kranial. Otak memegang kontrol pusat pada banyak fungsi tubuh. Sebagai bagian dari Susunan Saraf Pusat (SSP), otak memiliki komponen penting yaitu *gray matter* dan *white matter*. *Gray matter* terdiri dari badan sel saraf, neuropil (dendrit dan akson), sel glial (astrocytes dan oligodendrocytes), sinapsis, dan capillarries. Sedangkan *white matter* terdiri dari serabut saraf yang dilapisi oleh substansi lemak berwarna putih yang disebut myelin (Applegate, 2010).



Gambar 5. Bagian-bagian Otak Pada Manusia (Rizzo,2015)

Adapun bagian-bagian otak berdasarkan nomor pada gambar yaitu (Rizzo, 2015) :

- | | |
|----------------------|----------------------|
| 1. Hipotalamus | 9. Medulla oblongata |
| 2. Talamus | 10. Pons varoli |
| 3. Lobus parietalis | 11. Midbrain |
| 4. Ventricles | 12. Brainstem |
| 5. Lobus oksipitalis | 13. Pituitary gland |
| 6. Cerebrum | 14. Lobus temporalis |
| 7. Cerebellum | 15. Corpus callosum |
| 8. Spinal cord | 16. Lobus frontalis |

Otak terdiri dari empat bagian utama yaitu, cerebrum (otak besar), brainstem (batang otak), diencephalon, dan cerebellum (otak kecil) (Seeley dkk., 2017).

A. Otak Besar (*Cerebrum*)

Bagian terbesar dari otak manusia adalah cerebrum. Permukaanya terlapisi oleh gray matter yang disebut sebagai korteks cerebral dan di bawahnya terdapat white matter. Cerebrum terdiri dari dua hemisphere yaitu hemisphere kanan dan hemisphere kiri. Pada permukaan setiap hemisphere terdapat banyak lipatan yang disebut gyri dan alur lipatannya yang disebut sulci. Di dalam b hemisphere terdapat bagian dari white matter yang merupakan jembatan saraf penghubung kedua hemisphere yaitu corpus

callosum. Ujung anterior dari corpus callosum disebut genu dan ujung posteriornya disebut splenium (Rizzo, 2015). Korteks *cerebral* dibagi menjadi 4 lobus yaitu *lobus frontalis*, *lobus parietalis*, *lobus temporalis*, dan *lobus occipitalis* (Valerie,dkk,2015).

B. Batang Otak (*Brainstem*)

Batang otak menghubungkan pangkal otak dengan sumsum tulang belakang. Batang otak terdiri dari tiga bagian yaitu, midbrain (otak tengah), pons varoli, dan medulla oblongata. Selain itu, pada batang otak juga terdapat reticular formation yaitu suatu unit fungsional yang mencakup semua bagian batang otak. Brainstem bertanggung jawab terhadap banyak fungsi esensial. Kerusakan pada area brainstem sering menyebabkan kematian karena banyak saraf penting yang terintegrasi pada daerah tersebut. Adapun bagian-bagian pada batang otak yaitu *midbrain* (otak tengah), *pons varoli*, *medulla oblongata*, dan *reticula formation*, (Seeley,dkk,2017)

C. Diencephalon

Diencephalon adalah bagian otak yang terletak di antara batang otak dan cerebrum, posisinya berada di superior dari midbrain. Diencephalon memanjang dari batang otak ke cerebrum dan mengelilingi ventrikel ketiga. Bagian otak ini mengandung traktus dan chiasma optik yang merupakan tempat persilangan saraf optik, infundilum yang melekat pada kelenjar pituitary, badan millary, kelenjar pineal, dan kelenjar endokrin. Diencephalon

memiliki 3 komponen utama yaitu thalamus, ephitalamus, dan hipotalamus (Seeley dkk., 2017).

D. Otak Kecil (*Cerebellum*)

Cerebellum (otak kecil) adalah bagian dari otak yang bentuknya seperti kupu-kupu. Terletak di inferior lobus oksipitalis dan posterior dari pons dan medulla oblongata. Cerebellum terdiri dari dua belahan yang dipisahkan oleh hemisphere dan dihubungkan oleh suatu struktur yang disebut vermis. Otak kecil terbentuk dari white matter dengan lapisan tipis dari gray matter yang disebut korteks cerebral. Otak kecil memiliki fungsi antara lain, sebagai pusat refleksi dalam mengkoordinasikan gerakan otot rangka yang kompleks, mempertahankan postur tubuh, dan menjaga keseimbangan tubuh (Rizzo, 2015).

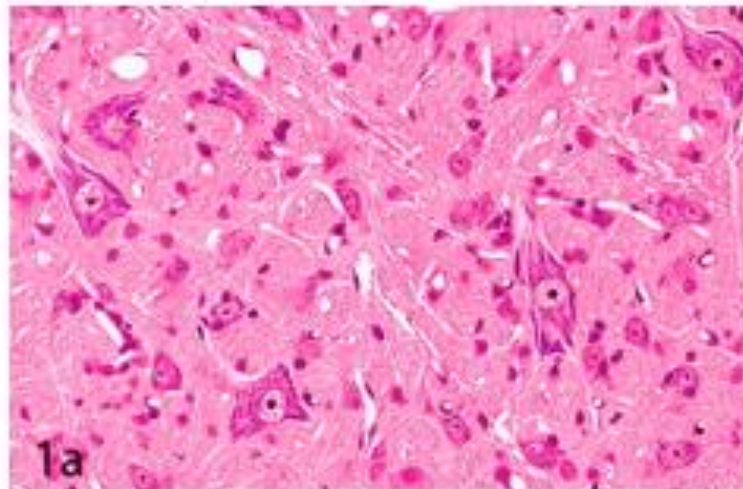
II.5.2 Histopatologi Otak

Sistem Saraf Pusat (SSP) terdiri atas ratusan daerah neuroanatomi yang beragam dan seringkali diambil sampelnya untuk pemeriksaan mikroskopis (Garman,2011). Salah satu pemeriksaan makroskopis yang biasa dilakukan yaitu pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi merupakan pemeriksaan yang dijadikan *gold standart* dalam menegakkan diagnosis penyakit, sehingga dengan pemeriksaan hasil histopatologi harus benar-benar diperhatikan terjadinya perubahan didalam jaringan yang mengalami gangguan (Maulani,dkk,2017).

Didalam otak, sel-sel sistem saraf pusat biasanya dibagi menjadi 2 kategori utama yang pertama yaitu sel asal neuroectodermal seperti neuron, astrosit, oligodendrosit, dan ependimosit. Yang kedua yaitu sel asal mesenchymal seperti meninges, pembuluh darah, jaringan adipose, dan mikroglia (Garman,2011).

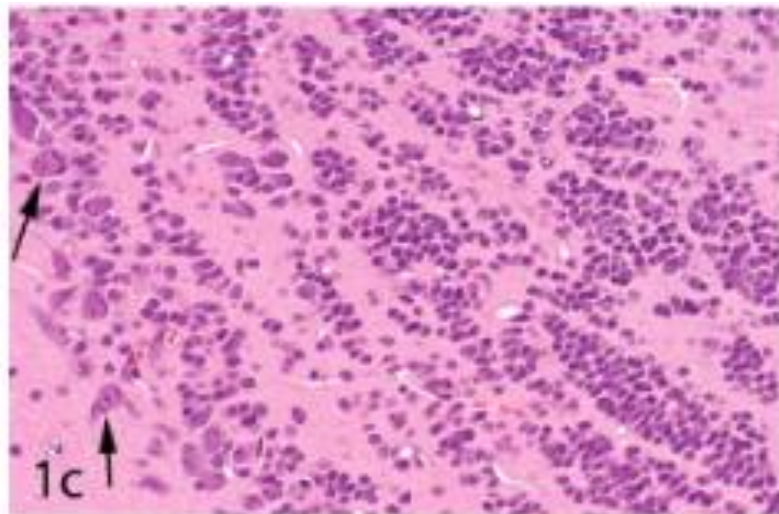
A. Neuron

Neuron merupakan salah satu kompleksitas otak yang berjumlah sekitar 100 milyar neuron di otak manusia. Neuron memiliki variasi yang luas dalam ukuran juga bentuk. Neuron dapat diklasifikasikan berdasarkan besarnya yaitu neuron besar dan neuron kecil, dan dapat juga diklasifikasikan berdasarkan neurotransmitter yang dilepaskannya. Secara umum, sebagian besar neuron memiliki banyak dendrit yang muncul dari badan sel yang berfungsi untuk transmisi sinaptik dan substansi nissl yang cukup mecolok dari neuron (Garman,2011)



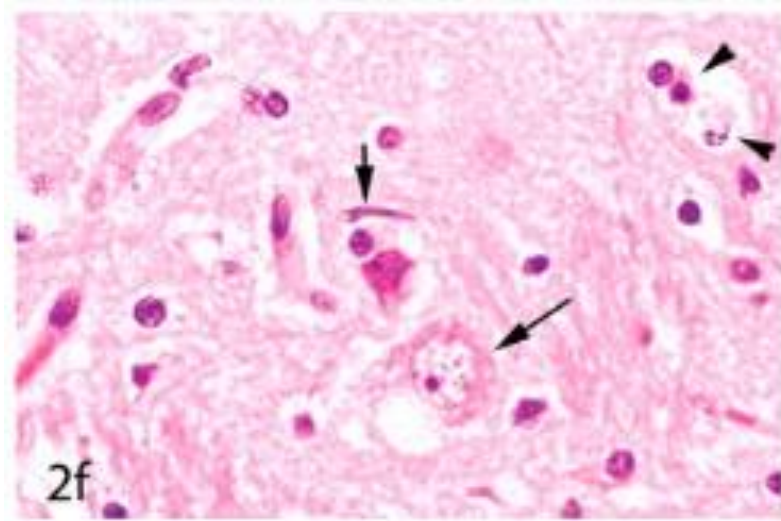
Gambar 6. Gambaran histopatologi campuran sel neuron normal berukuran sedang hingga besar dengan substansi nissl yang menonjol (Garman,2011).

Ketika dilihat menggunakan mikroskop cahaya, neuron besar dicirikan oleh badan sel yang relatif besar, memiliki inti dengan nucleolus tunggal yang menonjol dan memiliki substansi nissl. Namun, pada interneuron dan neuron yang berukuran kecil seperti sel granula yang melimpah di korteks serebelar serta di beberapa daerah otak lainnya, bagian inti dan badan nissl biasanya tidak terlihat jelas (Gambar 7)



Gambar 7. Gambaran histopatologi interneuron dan neuron kecil (Garman,2011)

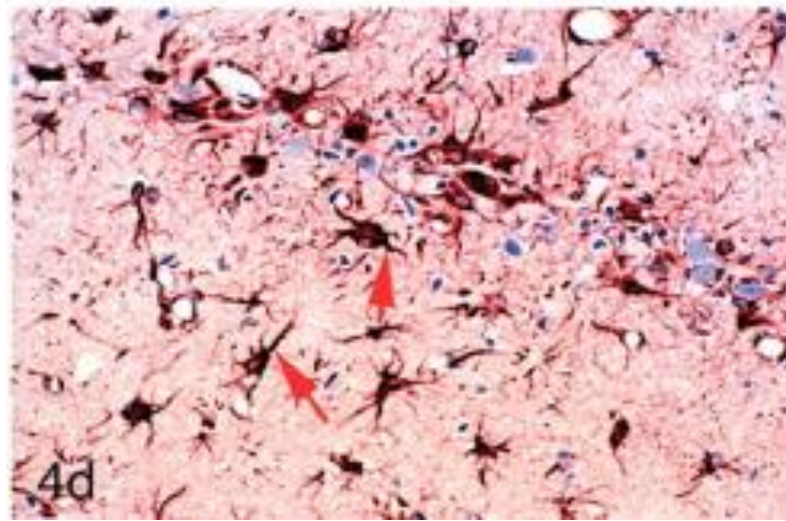
Kejadian kerusakan pada neuron dikenal dengan degenerasi neuron. Neuron yang mengalami degenerasi ditandai dengan penyusutan / pembengkakan tubuh sel, hilangnya substansi nissl, dan nukelus mengalami penyusutan (piknotik) bahkan hilang. Degenerasi neuron dapat diamati dengan melihat terjadinya vakuol didalam sitoplasma neuron akibat dari pembengkakan saraf (Gambar 8).



Gambar 8. Gambaran histopatologi degenerasi sel dengan terjadinya vakuolisasi pada sitoplasma neuron (Garman,2011)

B. Astrosit

Astrosit memiliki banyak peran dalam SSP, termasuk pemeliharaan integritas penghalang darah-otak, penyerapan dan daur ulang glutamat dan GABA, pemeliharaan lingkungan ionik ekstraseluler (melalui penyerapan K^+ ion dilepaskan selama aktivitas saraf), dan dukungan metabolisme saraf. Astrosit seperti neuron memiliki berbagai reseptor neurotransmitter di dalam membran selnya, dan astrosit juga terlibat dalam pemrosesan informasi. Peran penting astrosit dalam mendukung fungsi neuron ditegaskan oleh banyaknya jumlah sel ini yang ada di otak. Astrosit adalah tipe sel glial yang dominan dan terdiri dari kira-kira setengah volume otak mamalia dewasa



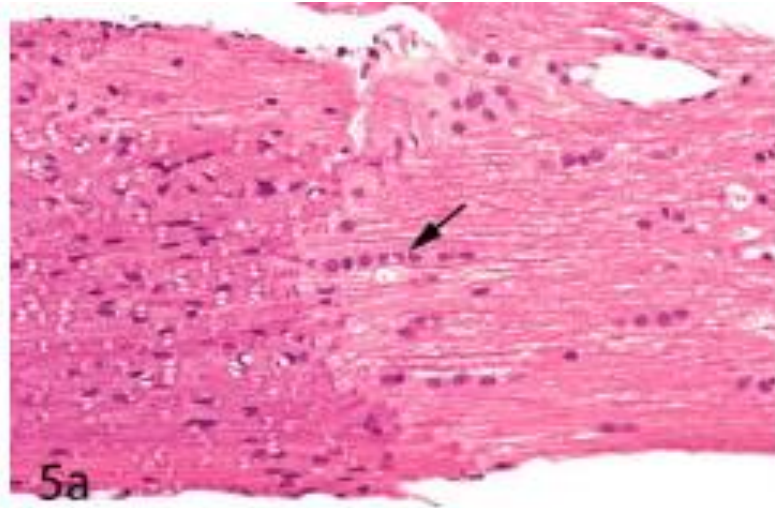
Gambar 9. Gambaran histopatologi sel astrosit (Garman,2011)

Di daerah *grey-matter* SSP, astrosit sering ditemukan berada dekat dengan neuron. Inti astrosit biasanya memiliki pola kromatin butiran halus pucat dan nukleolus yang relatif kecil atau tidak jelas. Salah satu dari banyak peran astrosit adalah membuang dan mendetoksifikasi amonia; dan dalam keadaan hiperamonemia (Garman,2011). Pada astrosit reaktif, sitoplasma astrosit menjadi lebih berbeda. Astrosit reaktif juga memiliki nukleus yang lebih besar (yaitu, tampak lebih aktif) yang biasanya posisinya eksentrik, dan sel-sel ini kadang berinti ganda (Garman,2011)

C. Oligodendrosit

Oligodendrosit bertanggung jawab untuk pembentukan dan pemeliharaan selubung mielin SSP. Meskipun sel Schwann melayani peran ini dalam sistem saraf tepi, oligodendrosit akan ditemukan memanjang keluar dari otak untuk jarak tertentu ke segmen proksimal saraf kranial (serta

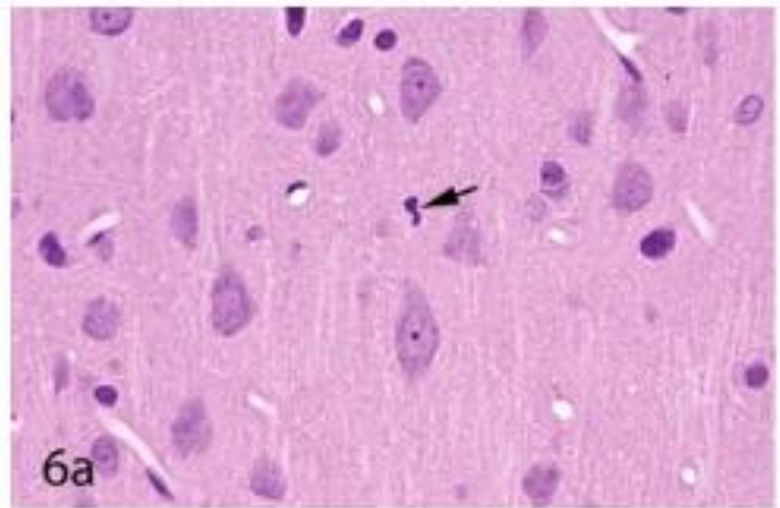
sepanjang seluruh saraf optik). Di dalam saluran *white-matter*, oligodendrosit biasanya tersusun dalam baris linier di antara serabut saraf



Gambar 10. Gambaran histopatologi oligodendrosit normal di saluran *white-matter* (Garman,2011).

D. Mikroglia

Mikroglia terdiri dari sistem retikuloendotelial SSP dan merupakan 5-20% dari populasi sel glial otak. Seperti neuron dan makroglia, mikroglia secara fungsional heterogen. Di bagian otak normal yang diwarnai H&E, biasanya hanya sejumlah kecil mikroglia yang dikenali. Inti mikroglia terlihat memanjang atau "berbentuk cerutu" dan terutama terdiri dari heterokromatin (yaitu, bernoda gelap dan, tidak aktif dalam penampilan) (Garman,2011).



Gambar 11. Gambaran histopatologi mikroglia normal (Garman,2011)

Dalam kondisi yang sesuai, mikroglia dapat berubah menjadi makrofag dan, dalam keadaan ini, terkadang disebut sebagai "sel gitter". Pada sebagian besar lesi "neurotoksik", degenerasi saraf akan terlihat pada saat mikroglia berkumpul di tempat kejadian (Garman,2011).