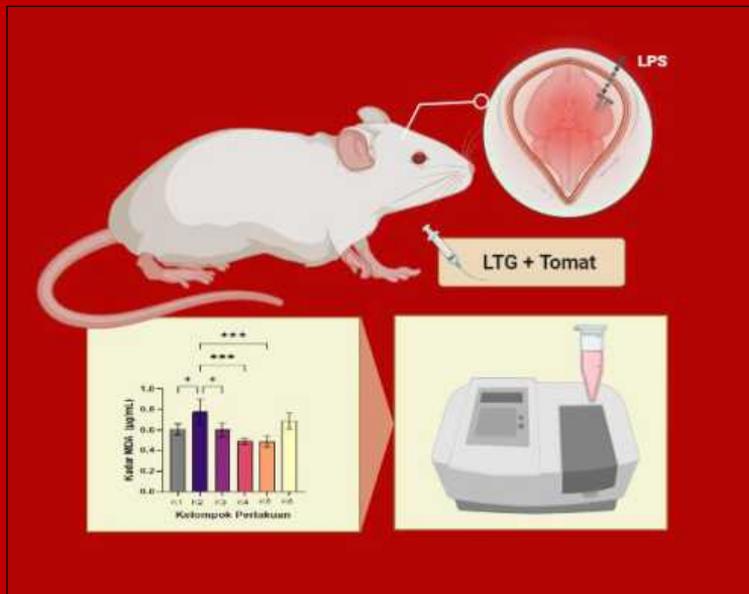


**PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH TOMAT
(*Solanum lycopersicum* L.) DAN LAMOTRIGIN TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHIDA (MDA) OTAK MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN
LIPOPOLISAKARIDA**



**VINA AWALIA RUSTAM
N011201131**



Optimization Software:
www.balesio.com

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

2024

PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum* L.) DAN LAMOTRIGIN TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA (MDA) OTAK MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN LIPOPOLISAKARIDA

**VINA AWALIA RUSTAM
N011201131**



Optimization Software:
www.balesio.com

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

PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum* L.) DAN LAMOTRIGIN TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA (MDA) OTAK MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN LIPOPOLISAKARIDA

VINA AWALIA RUSTAM
N011201131

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada



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

SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN KONSENTRAT BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum* L.) DAN LAMOTRIGIN TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA (MDA) OTAK MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN LIPOPOLISAKARIDA

**VINA AWALIA RUSTAM
N011201131**

Skripsi

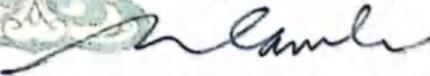
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 12 Juni 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan pada

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 201042 7 005

Pembimbing Pendamping,

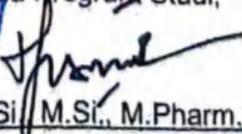

Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt.
NIP. 19641231 199002 1 005



Optimization Software:
www.balesio.com



Mengetahui:
Ketua Program Studi,


Dr. 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 Konsentrat Buah Tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dan Lamotrigin terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) Otak Mencit yang Diinduksi dengan Lipopolisakarida" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. sebagai pembimbing utama dan Prof. Dr. Gemini Alam, S.Si., M.Si, Apt. sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun 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, 14-06-2024



208D4AKX643528121 VINA AWALIA RUSTAM
N011201131



Optimization Software:
www.balesio.com

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah Rabbil 'Alamin, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan ridha-Nya, kemampuan, petunjuk, ilmu pengetahuan, serta pertolongan yang tak pernah berhenti selama perjalanan penulisan skripsi ini. Penelitian dan skripsi ini dapat terlaksana dengan baik atas bimbingan, diskusi dan arahan Ibu Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. sebagai pembimbing utama dan Prof. Dr. Gemini Alam, S.Si., M.Si, Apt. sebagai pembimbing pendamping. Saya mengucapkan berlimpah terima kasih ilmu yang sangat berharga, serta kesabaran dalam membimbing penulis. Terima kasih juga kepada dosen penguji Prof. Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt. dan Ibu A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt. yang telah memberikan arahan, kritik, dan saran yang sangat luar biasa bermanfaat bagi penulis.

Dengan kesungguhan dan kerendahan hati, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua penulis yang sangat luar biasa Ayahanda Rustam Majid dan Ibunda Rusnaeni Azis atas dukungan yang tak henti-hentinya, doa, dan semangat yang senantiasa diberikan kepada penulis dalam mencapai impiannya, kepada saudara penulis Dini Hariyanti Rustam, serta seluruh anggota keluarga besar yang senantiasa memberikan do'a, maupun nasihat-nasihat yang sangat berarti bagi penulis.

Tidak lupa pula, ucapan terima kasih dan apresiasi yang sangat tulus penulis sampaikan kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan, baik moril maupun materil. Kepada teman seperjuangan penulis, Putri Diah Anggini. RH, terima kasih telah banyak berkontribusi serta memberikan dukungan, motivasi, dan bantuan kepada penulis. Terkhusus juga kepada partner penelitian penulis, Wahyudi dan Ridha, serta Valent dan Almira, terima kasih telah membersamai selama penelitian ini berlangsung. Kepada seluruh teman-teman HE20IN, serta semua pihak yang mungkin tidak disebutkan namanya, penulis mengucapkan terima kasih.

Yang terakhir, penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia dan Universitas Hasanuddin yang telah mendanai dan memfasilitasi riset ini pada Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) Tahun 2023. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan masyarakat.

Penulis,

Vina Awalia Rustam



ABSTRAK

VINA AWALIA RUSTAM. **Pengaruh Pemberian Konsentrat Buah Tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dan Lamotrigin Terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) Otak Mencit Yang Diinduksi dengan Lipopolisakarida** (dibimbing oleh Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. dan Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt).

Latar belakang. Neuroinflamasi yang terjadi pada epilepsi merupakan respons peradangan pada sistem saraf sebagai akibat dari aktivitas kejang yang berlebihan. Lamotrigin (LTG) adalah obat antiepilepsi yang memiliki efek neuroprotektif. Tomat, kaya akan senyawa antioksidan, telah dilaporkan mampu mengurangi stres oksidatif pada berbagai model penelitian sehingga berpotensi dalam meningkatkan efek terapeutik obat. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian konsentrat buah tomat bersama LTG terhadap kadar MDA otak mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi dengan LPS. **Metode.** Metode kerja penelitian ini mencakup penyiapan sampel konsentrat buah tomat, perizinan dan kode etik, uji in vivo, dan pengukuran kadar MDA. Kelompok hewan uji terdiri dari K1 (kontrol sehat), K2 (NaCMC 1% + LPS), K3 (NaCMC 1% + LTG + dan LPS), K4 (tomat 50 mg/kgBB + LTG + dan LPS), K5 (tomat 150 mg/kgBB + LTG + dan LPS), dan K6 (tomat 600 mg/kgBB + LTG + dan LPS). **Hasil.** Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian LPS dapat meningkatkan kadar MDA otak secara signifikan, menandakan terjadinya peningkatan stres oksidatif. Terapi menggunakan LTG tunggal berhasil menurunkan kadar MDA secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok yang menerima LPS. Lebih lanjut, penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi LTG dengan tomat pada dosis 50 mg/kgBB dan 150 mg/kgBB lebih efektif dalam menurunkan kadar MDA secara signifikan ($p < 0,001$). Namun, pada dosis 600 mg/kgBB menunjukkan tidak ada pengaruh yang signifikan. **Kesimpulan.** Kombinasi konsentrat buah tomat dosis tertentu (50 mg/kgBB dan 150 mg/kgBB) dan LTG berpengaruh secara signifikan dalam menurunkan kadar MDA otak mencit yang diinduksi LPS.

Kata kunci: Neuroinflamasi; Lamotrigin; Tomat; Malondialdehida; Lipopolisakarida



ABSTRACT

VINA AWALIA RUSTAM. **The Effect of Tomato Fruit Concentrate (*Solanum lycopersicum* L.) and Lamotrigine on Malondialdehyde (MDA) Levels in the Brain of Lipopolysaccharide-Induced Mice** (supervised by Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. dan Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt).

Background. Neuroinflammation that occurs in epilepsy is an inflammatory response in the nervous system as a result of excessive seizure activity. Lamotrigine (LTG) is an antiepileptic drug that has neuroprotective effects. Tomatoes, rich in antioxidant compounds, have been reported to reduce oxidative stress in various research models, thus potentially enhancing the therapeutic effects of drugs. **Aim.** This study aimed to determine the effect of tomato fruit concentrate combined with LTG on MDA levels in the brains of mice (*Mus musculus*) induced by LPS. **Methods.** The research methodology included the preparation of tomato fruit concentrate samples, licensing and ethical codes, in vivo tests using mice, and MDA level measurements. The test animal groups consisted of K1 (healthy control), K2 (NaCMC + LPS), K3 (NaCMC + LTG + and LPS), K4 (tomato 50 mg/kgBB + LTG + and LPS), K5 (tomato 150 mg/kgBB + LTG + and LPS), and K6 (tomato 600 mg/kgBB + LTG + LPS). **Results.** This study showed that LPS administration significantly increased MDA levels in the brain, indicating increased oxidative stress. Therapy with single LTG successfully reduced MDA levels significantly ($p < 0.05$) compared to the group receiving LPS. Furthermore, this study revealed that the combination of LTG with tomato at doses of 50 mg/kgBB and 150 mg/kgBB was more effective in significantly reducing MDA levels ($p < 0.001$). However, at a dose of 600 mg/kgBB, it showed no significant effect. **Conclusion.** The combination of specific doses of tomato fruit concentrate (50 mg/kgBB and 150 mg/kgBB) and LTG significantly reduced MDA levels in LPS-induced mice brains.

Keywords: Neuroinflammation; Lamotrigine; Tomato; Malondialdehyde; Lipopolysaccharide



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Teori Dasar.....	2
1.3 Rumusan Masalah.....	7
1.4 Tujuan Penelitian.....	7
BAB II METODE PENELITIAN.....	8
2.1 Alat dan Bahan.....	8
2.2 Metode Kerja.....	8
2.2.1 Penyiapan Sampel Konsentrat Buah Tomat.....	8
2.2.2 Perizinan dan Kode Etik Penelitian.....	8
2.2.3 Uji In Vivo.....	8
2.2.4 Penyiapan dan Pengukuran Kadar MDA.....	10
2.2.5 Pengumpulan dan Analisis Data.....	11
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	12
3.1 Hasil.....	12
3.1.1 Pengamatan Pasca Induksi.....	12
A.....	13
MDA Otak.....	13
.....	14
N.....	19
.....	19



4.2 Saran.....	19
DAFTAR PUSTAKA.....	20
LAMPIRAN.....	27



Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Hasil pengamatan terhadap gangguan penglihatan pada mencit	12
2. Hasil penimbangan bobot badan mencit	29
3. Descriptive statistic bobot badan mencit	29
4. Hasil uji normalitas data bobot badan mencit	31
5. Hasil analisis <i>Pairwise Comparisons</i> data bobot badan mencit	32
6. Hasil pengukuran kurva standar MDA	33
7. Hasil pengukuran kadar MDA	33
8. Descriptive statistic data kadar MDA	33
9. Hasil uji normalitas data kadar MDA	34
10. Hasil analisis <i>One Way Anova</i> data kadar MDA	34
11. Hasil uji <i>Dunnet's Multiple Comparisons</i> data kadar MDA	34



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Tomat (<i>Solanum lycopersicum</i> L.)	2
2. Grafik pengamatan bobot badan mencit selama 7 hari perlakuan.....	13
3. Grafik kurva standar MDA.....	13
4. Grafik perbandingan kadar MDA otak mencit kontrol sehat dan kontrol perlakuan dengan kontrol negatif.....	14
5. Penyiapan sampel buah tomat	35
6. Pembuatan konsentrat buah tomat.....	35
7. <i>Freeze drying</i>	35
8. Hasil pembuatan konsentrat buah tomat.....	35
9. Penyiapan dan aklimatisasi hewan uji.....	35
10. Penimbangan bahan.....	35
11. Pembuatan larutan koloidal NaCMC 1%.....	36
12. Pembuatan larutan uji <i>in vivo</i>	36
13. Perlakuan hewan uji.....	36
14. Penimbangan bobot badan mencit.....	36
15. Pembedahan hewan uji.....	36
16. Penyiapan kurva baku MDA.....	36
17. Inkubasi sampel MDA di <i>waterbath</i>	37
18. Pengukuran kadar MDA menggunakan spektrofotometer UV-Vis.....	37



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema Kerja	27
2. Perhitungan Dosis	28
3. Data Statistik Hasil Penelitian.....	29
4. Dokumentasi Penelitian	35
5. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	38



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi adalah penyakit neurologis kronis yang ditandai dengan kecenderungan timbulnya kejang berulang (Farrelly et al., 2021). Pada epilepsi, aktivitas kejang menurunkan mekanisme pertahanan antioksidan di otak dan meningkatkan jumlah radikal bebas, yang selanjutnya menginduksi stres oksidatif (Diniz et al., 2015). Ketika tingkat stres oksidatif meningkat dalam SSP (Sistem Saraf Pusat), *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat mendorong transduksi sinyal yang tidak normal dan mengaktifkan faktor-faktor transkripsi yang berperan dalam neuroinflamasi (Parsons et al., 2022). Neuroinflamasi, yang merupakan respons peradangan sistem saraf terhadap rangsangan atau gangguan, dimediasi oleh aktivasi mikroglia, yang merangsang pelepasan sitokin dan mediator proinflamasi lainnya, sebagai respon imun primer pada SSP (Kempuraj et al., 2016; Pracucci et al., 2021). Neuroinflamasi yang berlebihan pada fase kronis, dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang berkepanjangan dan berkontribusi pada perkembangan berbagai gangguan neurologis, termasuk epilepsi (Mishra et al., 2021). Oleh karenanya, strategi antioksidan untuk mengobati gangguan neurologis seperti epilepsi cukup menjanjikan, baik sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan obat antiepilepsi yang sudah ada.

Lamotrigin (LTG) merupakan salah satu obat antiepilepsi generasi kedua dengan spektrum aktivitas antiepilepsi luas yang diindikasikan untuk beberapa jenis epilepsi, termasuk kejang umum dan fokal, kejang tonik-klonik umum primer, dan kejang umum sindrom Lennox-Gastaut (Costa & Vale, 2023). Melalui interaksinya dengan sel glial, LTG memiliki efek neuroprotektif dengan meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi *Transforming Growth Factor-β1* (TGF-β1) (Faustmann et al., 2022). Namun, sekitar 30% pasien menderita epilepsi tidak memberikan respon yang baik terhadap antiepilepsi konvensional dan adanya risiko interaksi dengan obat antiepilepsi lain, menunjukkan perlunya strategi terapi baru untuk meningkatkan efek terapi (Kalilani et al., 2018).

Tomat (*Solanum lycopersicum* L.), yang termasuk salah satu spesies tanaman dari famili Solanaceae, tidak hanya populer dikonsumsi tetapi juga mendapatkan perhatian khusus dalam konteks fitokimia dan potensi aplikasi medis serta farmakologisnya (Laranjeira et al., 2022). Tomat merupakan sumber senyawa fenolik, karotenoid, vitamin, dan glikoalkaloid (Chaudhary et al., 2018). Beberapa di



lain berperan sebagai antioksidan kuat yang mampu melindungi tubuh dari stres oksidatif, contohnya likopen, beta karoten, vitamin C, dan vitamin E (Laranjeira et al., 2021). Studi eksperimental dengan berbagai model menunjukkan bahwa suplementasi tomat memiliki potensi sebagai antioksidan yang dianggap bermanfaat dalam pengobatan gangguan neurologis (Chen et al., 2019). Seperti pada penelitian Kumar et al. (2019) menunjukkan bahwa likopen tomat meningkatkan efek antiepilepsi

asam valproat pada tikus model epilepsi, yang dikaitkan dengan efek antioksidan sinergis dari likopen dan asam valproat. Temuan ini dapat menjadi landasan untuk lebih mengeksplorasi potensi terapeutik tomat dan kombinasinya dengan obat antiepilepsi lainnya, seperti lamotrigin.

Dalam mempelajari aktivitas neuroprotektif, pada penelitian ini digunakan model hewan yang diinduksi lipopolisakarida (LPS). LPS merupakan komponen utama dinding sel bakteri Gram negatif yang dapat menyebabkan respon inflamasi akut dengan memicu pelepasan sejumlah besar sitokin inflamasi pada berbagai tipe sel (Tucureanu et al., 2018). LPS juga dapat merangsang produksi ROS, yang mengarah pada stres oksidatif dan memicu lebih lanjut respons inflamasi (Wang et al., 2018).

Salah satu biomarker utama stres oksidatif adalah malondialdehida (MDA), produk akhir peroksidasi lipid, yang diregulasi sebagai respons terhadap peningkatan jumlah radikal bebas. Peningkatan kadar MDA menunjukkan ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kapasitas antioksidan tubuh yang berkontribusi pada patogenesis beberapa penyakit (Cordiano et al., 2023).

Berdasarkan uraian di atas, penggunaan tomat dapat menjadi terapi adjuvan melalui pendekatan nutraseutikal dengan mengintegrasikan manfaat obat dan nutrisi alami. Kombinasi LTG dan buah tomat, diasumsikan dapat memberikan aktivitas sinergis sehingga meningkatkan efek neuroprotektif LTG yang terukur melalui penurunan kadar MDA di otak mencit yang diinduksi LPS. Dengan demikian, perlu dilakukan penelitian untuk mengonfirmasi pengaruh kombinasi tomat dan lamotrigin terhadap kadar malondialdehida (MDA) otak mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi lipopolisakarida.

1.2 Teori Dasar

1.2.1 Uraian Buah Tomat (*Solanum lycopersicum* L.)

1.2.1.1 Klasifikasi

Berdasarkan ilmu botani, tanaman tomat memiliki taksonomi dan klasifikasi sebagai berikut (Widyawati, 2024):

Kingdom : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Sub divisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledonae
 Ordo : Solanales
 Famili : Solanaceae



Gambar 1. Tomat (*Solanum lycopersicum* L.) (Li et al., 2017)



vertikal ke dalam tanah, serta akar serabut yang bercabang dari akar utama. Tanaman tomat memiliki daun yang berwarna hijau dengan tekstur bergerigi yang khas. Bunga tomat merupakan bunga majemuk, yang terdiri atas 4-14 kuntum dalam suatu rangkaian membentuk suatu tandan, dengan mahkota bunga yang memiliki bentuk seperti bintang dan berwarna kuning (Zulkarnain, 2022; Lubis, 2020).

Buah tomat dapat berbentuk bulat, bulat pipih, atau berbentuk seperti buah pir, berongga, berdaging dan memiliki banyak kandungan air, serta berdiameter 1-12 cm. Pada umumnya buah tomat berwarna merah pada saat matang. Meskipun demikian, warna buah tomat budidaya bervariasi dari kuning, jingga, sampai merah, tergantung pada sifat genetiknya (Zulkarnain, 2022).

1.2.1.3 Kandungan dan Manfaat

Senyawa bioaktif yang terkandung dalam buah tomat antara lain karotenoid (β -karoten dan terutama likopen), glikoalkaloid (tomatine dan esculeoside A), vitamin (asam askorbat dan tokoferol), serta golongan senyawa senyawa fenolik (quercetin, kaempferol, naringenin, asam klorogenat, kafeat, dan lain-lain) (Pinela et al., 2016). Tingginya konsentrasi antioksidan yang terdapat pada tomat dapat bermanfaat dalam pengobatan berbagai penyakit kronis dengan menetralkan ROS dan melindungi membran sel dari peroksidasi lipid (Kelebek et al., 2016; Sofy et al., 2020). Likopen, senyawa karotenoid utama dalam tomat yang menyebabkan warna merah pada tomat, dan senyawa fenolik lainnya telah dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis sebagai antikanker, antiinflamasi, antidiabetes, antialergi, antiaterogenik, antitrombotik, antimikroba, antioksidan, vasodilator, dan kardioprotektif (Martí et al., 2016; Mozos et al., 2018). Selain itu, Esculeoside A (EsA) yang merupakan yang banyak terkandung pada buah tomat matang dengan struktur yang memiliki kemiripan struktur dengan digoksin yang merupakan substrat kuat P-gp (Shumaker et al., 2019). EsA dihidrolisis di dalam tubuh menjadi Esculeogenin A telah dilaporkan sebagai inhibitor P-glikoprotein (P-gp), melalui studi in vitro menggunakan membran vesikel yang mengekspresikan transporter P-gp (Agustina, 2021). Dengan demikian, EsA atau metabolitnya diduga juga dapat berinteraksi sebagai penghambat P-gp.

1.2.2 Lamotrigin (LTG)

Lamotrigin adalah obat antiepilepsi golongan feniltriazin yang dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk beberapa jenis epilepsi, termasuk kejang fokal dan umum pada pasien epilepsi serta sebagai monoterapi atau pengobatan tambahan untuk epilepsi. Obat ini juga disetujui untuk terapi tambahan pada kejang tonik umum primer, dan kejang umum sindrom Lennox-Gastaut



ngan memblokir saluran natrium di presinaps, mengurangi arus hambat pelepasan neurotransmitter tertentu di otak, seperti at. Penghambatan tersebut hanya terjadi selama aktivitas ngurangi efek samping selama waktu non-kejang. Namun

mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. Selain itu, LTG juga telah terbukti memiliki sifat antioksidan, yang berkontribusi terhadap efek neuroprotektifnya dengan mengurangi stres oksidatif (Kośmider et al., 2023). Beberapa penelitian telah menyelidiki dampak LTG terhadap stres oksidatif, menunjukkan bahwa pemberian LTG pada kelompok epileptogenesis yang dipicu PTZ secara signifikan mengurangi kadar *malondialdehyde* (MDA) dan meningkatkan aktivitas *glutathione* (GSH), *superoxide dismutase* (SOD), dan *catalase* (CAT) dalam sampel otak tikus dibandingkan dengan kelompok yang diobati dengan karbamazepin (Arora et al., 2023). Terakhir, LTG telah terbukti mengurangi aktivasi mikroglia, yaitu sel-sel kekebalan di sistem saraf pusat yang berperan penting dalam inisiasi dan pemeliharaan peradangan saraf. Penelitian terkait peradangan saraf pada hewan coba telah menunjukkan bahwa LTG dapat membantu mengurangi tingkat keparahan respons peradangan (Faustmann et al., 2022).

LTG diserap dengan cepat dan sempurna setelah pemberian oral dengan bioavailabilitas absolutnya adalah 98%. Konsentrasi plasma puncak terjadi antara 1,4 hingga 4,8 jam setelah pemberian obat. Perkiraan rata-rata volume distribusi LTG setelah pemberian oral berkisar antara 0,9 hingga 1,3 L/kg. LTG sekitar 55% berikatan pada protein plasma manusia, dan dimetabolisme terutama melalui oleh glukuronidasi menjadi 2-N-glukuronida yang tidak aktif, dan diekskresikan di urin. LTG memiliki waktu-paruh sekitar 24 jam pada relawan normal, yang berkurang menjadi 13-15 jam pada pasien yang menggunakan obat-obat yang menginduksi enzim (Douglas-Hall et al., 2017; Milosheska et al., 2016).

Umumnya, LTG memiliki profil keamanan yang baik dengan efek samping ringan termasuk sakit kepala, mual, pusing, dan ataksia. Ruam serius termasuk sindrom stevens-johnson adalah reaksi obat yang jarang namun berpotensi fatal terkait dengan lamotrigin yang harus dipantau. Bila dikombinasikan dengan obat lain seperti natrium valproat, risiko reaksi ini meningkat karena adanya efek penghambatan asam valproat terhadap metabolisme yang terbukti menurunkan pembersihan LTG sebesar 54% (Edinoff et al., 2021; Leary et al., 2018). Selain itu, LTG telah dilaporkan sebagai substrat ganda P-glikoprotein (P-gp) dan *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) (Kukul et al., 2022). Pada riset sebelumnya, menunjukkan bahwa LTG hanya memberikan sedikit atau tidak ada efek pada epilepsi refrakter sebagai konsekuensi dari kurangnya penetrasi LTG ke sawar darah otak yang dimediasi P-gp sehingga tidak tercapainya konsentrasi terapeutik dalam fokus epileptogenik (Liu et al., 2014).

Pemilihan dosis dan peningkatan bertahapnya sangat penting untuk mencapai efek terapeutik yang optimal sambil meminimalkan risiko efek samping. Pada orang



epilepsi, dosis awal yang dianjurkan adalah 25 mg sekali sehari, bertahap sebesar 25-50 mg setiap satu hingga dua minggu ke terapeutik yang diinginkan. Dosis pemeliharaan umumnya 100-200 mg per hari. Untuk pasien anak-anak, dosis awal yang adalah 0,6 mg/kg per hari, dengan peningkatan bertahap sebesar 0,3 mg/kg per hari setiap satu hingga dua minggu sampai efek terapeutik yang Dosis pemeliharaan untuk anak-anak biasanya 5–15 mg/kg

setiap hari. Pada orang dewasa dengan gangguan bipolar, dosis awal yang dianjurkan adalah 25–50 mg per hari, yang secara bertahap ditingkatkan 25–50 mg per minggu hingga efek terapeutik yang diinginkan tercapai. Dosis pemeliharaan umumnya 200-400 mg per hari (Costa et al., 2023).

1.2.3 Lipopolisakarida (LPS)

LPS adalah endotoksin yang berasal dari membran luar bakteri Gram negatif yang berfungsi mengaktifkan sistem kekebalan tubuh. LPS telah banyak digunakan sebagai model peradangan saraf pada hewan coba. Awalnya, LPS yang bersirkulasi ditangkap oleh *lipopolysaccharide-binding protein* (LBP) yang mengenali dan mengikat motif lipid A pada LPS. LBP kemudian mentransfer LPS ke *cluster of differentiation-14* (CD14), yang menyajikannya ke reseptor *Toll-like receptor 4* (TLR4). LPS tidak langsung terikat pada wilayah *leucine-rich repeat* (LRR) dari TLR4, melainkan melalui celah hidrofobik pada protein aksesori MD-2 yang berhubungan dengan LRR TLR4. Pengikatan LPS memicu homodimerisasi TLR4, langkah awal yang mengaktifkan jalur pensinyalan selanjutnya. Ketika TLR4 berada di permukaan sel, ia mengaktifkan jalur pensinyalan yang bergantung pada adaptor protein MyD88 (*myeloid differentiation primary response 88*). Jalur ini mengarah pada aktivasi faktor transkripsi NF- κ B dan AP-1, yang menginduksi ekspresi gen pro-inflamasi. TLR4 juga dapat diinternalisasi ke dalam endosom setelah pengikatan LPS, dan di dalam endosom, TLR4 memberi sinyal melalui adaptor protein TRIF (*TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β*), yang memperkuat aktivasi nuclear factor- κ B (NF- κ B) and activator protein-1 (AP-1), serta menginduksi ekspresi interferon tipe I. Aktivasi kedua jalur tersebut menghasilkan produksi berbagai sitokin dan kemokin pro-inflamasi, termasuk IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , prostaglandin E2 (PGE2), *reactive oxygen species* (ROS), *nitric oxide* (NO), dan interferon tipe I (Skrzypczak-Wierciach et al., 2022). Meskipun target utamanya adalah TLR-4, tetapi LPS juga telah dilaporkan dapat bekerja pada reseptor lain. Sampai saat ini, ada dua sistem pengenalan LPS yang tidak bergantung pada TLR, termasuk saluran *transient receptor potential* (TRP) dan kaspase inflamasi (Boonen et al., 2018; Mazgaen et al., 2020).

Pemberian LPS secara sistemik memicu respon inflamasi dalam tubuh, yang dapat berdampak negatif pada otak dan organ vital lainnya. Sel-sel inflamasi dalam aliran darah yang teraktivasi oleh LPS, dapat memasuki otak dan berpartisipasi dalam peradangan (Qin et al., 2007). Penelitian yang dilakukan baik in vitro maupun in vivo menunjukkan bahwa LPS memicu peradangan dengan meningkatkan regulasi berbagai mediator pro-inflamasi, seperti spesies oksida nitrat (NOS), prostaglandinogenase (COX)-2, dan sitokin pro-inflamasi termasuk interleukin-1 α and *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) (Badshah et al., 2016; Font-Nieves et al., 2016). Selain itu, LPS dapat mengaktifkan beberapa jalur berbeda yang memungkinkan respon inflamasi dengan sistem saraf pusat (Konsman et al., 2002). Jalur inflamasi di organ organ sirkumventrikular, area otak yang tidak memiliki sumbu darah yang utuh. Di organ ini, sitokin dapat berdifusi bebas dari



darah ke parenkim otak, di mana mereka kemudian dapat berinteraksi dengan makrofag. Kedua, melalui penghalang darah-otak yang utuh, sitokin mengaktifkan endotelium, yang kemudian memberi sinyal kepada makrofag perivaskular dan selanjutnya berkomunikasi dengan mikroglia. Ketiga, melalui saraf vagus yang menghubungkan peradangan di rongga peritoneum dengan neuron di batang otak. Terakhir, melalui transportasi aktif sitokin melintasi penghalang darah-otak, yang dapat mempengaruhi proses kognitif (Banks et al., 2002). Aktivasi makrofag dalam sistem saraf pusat adalah komponen kunci dalam proses sinyal ini. Makrofag ini mensintesis mediator inflamasi, termasuk sitokin inflamasi yang sama seperti yang diinduksi secara perifer, yang kemudian menginduksi molekul seperti prostaglandin untuk memberi sinyal kepada neuron guna menginduksi perilaku sakit (Perry, 2004).

Selain itu, LPS dapat menyebabkan stres oksidatif yang dikaitkan dengan peningkatan ekspresi ROS melalui berbagai mekanisme termasuk aktivasi dan induksi NADPH oksidase, serta penekanan enzim anti-oksidatif yang terlibat dalam pembersihan ROS, termasuk glutathione peroksidase, katalase, dan superoksida dismutase. Induksi LPS menyebabkan translokasi cepat NOX-2 fungsional yang mengandung NADPH oksidase ke kompleks membran. Sebaliknya, NOX-1, NADPH oksidase primer dalam makrofag, dapat diinduksi secara transkripsi dan diaktifkan pasca-transkripsi oleh LPS. Selain itu, penelitian lain telah melaporkan bahwa kompleks pembentukan ROS yang diinduksi LPS pada makrofag juga difasilitasi oleh IRAK-1, yang merupakan salah satu komponen pensinyalan intraseluler di bagian hilir reseptor LPS (TLR4), dengan menginduksi ekspresi dan aktivasi NOX-1 dan menekan ekspresi enzim antioksidan, GPX3 dan katalase (Maitra et al., 2009).

1.2.4 Malondialdehida (MDA)

Stres oksidatif adalah kondisi yang menunjukkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidan. ROS yang berlebihan akan bereaksi dengan berbagai komponen tubuh seperti lemak, protein, dan DNA. Membran sel dan organel, yang kaya akan lemak dengan ikatan rangkap, sangat rentan terhadap ROS, menyebabkan peroksidasi lipid yang dapat merusak sel. Peroksidasi lipid ini menghasilkan pemutusan rantai asam lemak menjadi senyawa-senyawa toksik, termasuk malondialdehid (MDA). MDA sering digunakan sebagai biomarker utama untuk menunjukkan tingkat peroksidasi lipid secara keseluruhan.

MDA adalah senyawa yang sangat reaktif, mudah menembus ke dalam jaringan dan mampu membentuk ikatan kovalen dengan protein, asam nukleat, dan lipid lain yang memungkinkan modifikasi struktur dan fungsinya. Proses ini menyebabkan hilangnya integritas membran sel yang kemudian dapat menyebabkan gangguan yang menyebabkan disfungsi organ individu. Beberapa metode untuk mengukur kadar MDA dalam sampel biologis. Salah satu umum adalah TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*) melibatkan reaksi MDA dengan asam tiobarbiturat (TBA) untuk menghasilkan warna merah muda yang dapat diukur dengan metode lain yang lebih akurat dan spesifik termasuk *High-*



Performance Liquid Chromatography (HPLC) dan Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) (Valgimigli, 2023; Ayala et al., 2014).

1.3 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian konsentrat buah tomat bersama lamotrigin terhadap kadar malondialdehida (MDA) otak mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi dengan lipopolisakarida?

1.4 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh pemberian konsentrat buah tomat bersama lamotrigin terhadap kadar malondialdehida (MDA) otak mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi dengan lipopolisakarida.



Optimization Software:
www.balesio.com