

 DOI : 10.35311/jmpi.v11i1.800

Efek Neuroprotektif Kombinasi Jus Buah Tomat dan Lamotrigin pada Mencit yang Diinduksi Lipopolisakarida

Putri Diah Anggini RH, Vina Awalia Rustam, Wahyudi, Ridha Izzah Syahida, Rina Agustina*

Departemen Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Sitasi: Anggini RH, P. D. A., Rustam, V. A., Wahyudi, Syahida, R. I., & Agustina, R. (2025). Efek Neuroprotektif Kombinasi Jus Buah Tomat dan Lamotrigin pada Mencit yang Diinduksi Lipopolisakarida. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 11(1), 238–245. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v11i1.800>

Submitted: 11 April 2025

Accepted: 27 Mei 2025

Published: 10 Juni 2025

*Penulis Korespondensi:

Rina Agustina

Email: rina_agustina84@yahoo.co.id



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Neuroinflamasi merupakan respon peradangan pada sistem saraf pusat yang dapat berkontribusi terhadap berbagai gangguan neurologis. Pada epilepsi, neuroinflamasi dapat terjadi sebagai akibat dari aktivitas kejang berlebihan yang kemudian akan berkontribusi terhadap perkembangan epileptogenesis. Lamotrigin (LTG) merupakan salah satu obat antiepilepsi namun diketahui memiliki keterbatasan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi jus buah tomat (JBT) bersama (LTG) pada mencit yang diinduksi dengan lipopolisakarida (LPS). Mencit dibagi menjadi 6 kelompok; kelompok sehat (KI), kelompok LPS (K2), kelompok LTG + LPS (K3), kelompok JBT 50 mg/kg +LTG +LPS (K4), kelompok BT 150 mg/kg +LTG +LPS (K5), dan kelompok JBT 600 mg/kg +LTG +LPS (K6). LTG diberikan secara oral (p.o) setelah satu jam pemberian JBT (p.o), selama tujuh (7) hari berturut-turut. LPS diberikan melalui rute intraperitoneal pada hari ke empat (4) perlakuan. Kadar MDA diukur sebagai penanda stres oksidatif, dan pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk melihat adanya kerusakan pada jaringan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian LPS dapat menginduksi neuroinflamasi pada mencit yang ditandai dengan terjadinya penurunan berat badan, gangguan penglihatan, peningkatan kadar MDA dan perubahan histopatologi pada organ otak. K4 dan K5 secara signifikan lebih efektif dalam menurunkan kadar MDA dengan gambaran histopatologi yang lebih baik dibandingkan K2. Perbaikan terbaik ditunjukkan pada K5 dengan kerusakan paling ringan, sementara K6 tidak menunjukkan pengaruh signifikan terhadap parameter yang dianalisis. Dapat disimpulkan pemberian kombinasi LTG dan JBT dosis 50 mg/kg dan 150 mg/kg dapat menunjukkan efek neuroprotektif pada mencit yang diberi LPS.

Kata Kunci : LPS, Tomat, Lamotrigin, MDA, Histopatologi Otak

ABSTRACT

Neuroinflammation is an inflammatory response in the central nervous system that can contribute to various neurological disorders. In epilepsy, neuroinflammation may occur as a result of excessive seizure activity, which will contribute to the development of epileptogenic. Lamotrigine (LTG) is one of antiepileptic drugs but possess some limitations. This study aimed to determine the effect of giving a combination of tomato fruit concentrate (JBT) and (LTG) to mice induced by lipopolysaccharide (LPS). Mice were divided into six groups: healthy group (KI), LPS group (K2), LTG + LPS group (K3), JBT 50 mg/kg + LTG + LPS group (K4), JBT 150 mg/kg + LTG + LPS group (K5), and the JBT 600 mg/kg + LTG + LPS group (K6). LTG was administered orally after one hour of JBT oral administration for seven consecutive days. LPS was administered via the intraperitoneal route on day four. Then, MDA levels were measured as a marker of oxidative stress, and a histopathological examination was carried out to identify any tissue damage. The results indicated that the administration of LPS could induce neuroinflammation in mice, which was characterized by weight loss, visual impairment, increased MDA levels, and histopathological changes in the brain. The K4 and K5 had significantly lower MDA levels and superior histopathological features than the K2. The K5 showed the lightest damage in the analyzed parameters. In conclusion, administration of a combination of LTG and JBT at doses of 150 mg/kg can provide the best neuroprotective effect on mice given LPS.

Keywords : LPS, Tomato, Lamotrigine, MDA, Brain Histopathology

PENDAHULUAN

Epilepsi adalah penyakit yang berkaitan dengan sistem saraf pusat, bersifat tidak menular dan ditandai dengan terjadinya kejang secara berulang (Vezzani, Lang and Aronica, 2016). Kejang akan memicu terjadinya neuroinflamasi dalam sistem saraf pusat yang dapat disertai dengan pelepasan sitokin, kemokin, dan spesies reaktif oksigen (ROS). Neuroinflamasi melibatkan perubahan interaksi antara sel glial dan neuron

sebagai konsekuensi dari aktivasi mikroglia dan astrosit. Hal ini dapat menyebabkan cedera jaringan, iskemia dan kematian sel, serta menyebabkan kerusakan otak (Cavaliere and Traina, 2023).

Neuroinflamasi dan epilepsi berhubungan timbal balik, dimana kondisi neuroinflamasi yang terus meningkat akan mengakibatkan disfungsi mikroglia dan astrosit yang dapat menyebabkan terjadinya hipereksitabilitas dan eksitoksisitas

neuron yang pada akhirnya menyebabkan timbulnya kejang (Sanz, Rubio and Garcia-gimeno, 2024).

Lamotrigin (LTG) merupakan obat antiepilepsi generasi kedua yang digunakan dalam pengobatan epilepsi dan gangguan bipolar (Faustmann *et al.*, 2022), serta efektif digunakan sebagai terapi untuk pengobatan tonik klonik umum pada pasien dewasa yang resisten (Kanner *et al.*, 2018). Selain itu, LTG juga dilaporkan memiliki efek antiinflamasi melalui peningkatan pelepasan sitokin anti-inflamasi *Transforming Growth Factor-β1* (TGF-β1) pada kultur sel astrosit- mikroglia model inflamasi (Faustmann *et al.*, 2022).

Di sisi lain, LTG merupakan substrat dari beberapa transporter pengangkut seperti transporter P-glikoprotein (P-gp) dan breast cancer resistant protein (BCRP) sehingga dapat membatasi penetrasi LTG ke otak dan dapat menurunkan efek terapinya (Liu *et al.*, 2014). Dengan adanya keterbatasan penggunaan LTG dalam pengobatan epilepsi, perlu dikembangkan strategi pengobatan untuk peningkatan efektivitas terapinya, salah satunya melalui kombinasi obat epilepsi dengan bahan alam (Kumar *et al.*, 2016).

Tomat (*Solanum lycopersicum*) merupakan sumber antioksidan alami dan jika dikonsumsi secara rutin dapat menangkal radikal bebas. Beberapa kandungan senyawa tomat yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan antara lain; likopen, beta karoten, asam askorbat, vitamin E, (Bianchi *et al.*, 2023), dan esculeoside A (Alsabaani *et al.*, 2024). Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa senyawa likopen pada tomat dapat meningkatkan efek antiepilepsi asam valproat pada tikus yang berhubungan dengan mekanisme pertahanan antioksidan (Kumar *et al.*, 2016).

Hingga saat ini, penelitian tentang kombinasi tomat dengan obat antiepilepsi lain belum dilaporkan. Pemberian LTG bersama jus buah tomat (JBT) diasumsikan dapat membantu mengurangi peradangan saraf dan meningkatkan efektivitas LTG dalam melindungi otak. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian JBT dan LTG terhadap otak mencit yang diinduksi dengan lipopolisakarida.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu aquadest, asam asetat glasial (Sigma-Aldrich®), asam tiobarbiturat (TBA) (Sigma-Aldrich®), asam trikloroasetat (TCA) (Sigma-Aldrich®), buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.), *Buffered Neutral Formalin*

(BNF) (Sigma-Aldrich®), Hematoxylin-Eosin (HE) (Sigma-Aldrich®), Lamotrigin (Aladdin®), Lipopolisakarida (LPS) *from Escherichia coli* (Sigma-Aldrich®), Natrium Klorida (NaCl) 0,9%, Natrium Karboksimetil Selulosa (NaCMC) (Sigma-Aldrich®), tetramethoxypropane (TMP) (Sigma-Aldrich®), dan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) pH 7.4 (Sigma-Aldrich®).

Hewan Uji

Penelitian dilakukan menggunakan hewan uji berupa mencit (*Mus musculus*) jantan sebanyak 30 ekor berusia 2-3 bulan dengan bobot 25-30 gram. Sebelum perlakuan, mencit diaklimatisasi selama 7 hari pada kondisi perlakuan yang sama seperti kandang, sekam, minum, dan pakan standar. Semua tahapan penelitian mengikuti prosedur kerja etik penggunaan hewan uji yang ditetapkan oleh komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor persetujuan etik 671/UN4.6.4.5.31/PP36/2023.

Penyiapan JBT dan sediaan uji

Penelitian diawali dengan proses penyiapan JBT dan penyiapan sediaan uji. Penyiapan JBT; sebanyak 2 kg buah tomat yang telah dicuci bersih dihaluskan dengan *juicer* hingga diperoleh konsentrat cair. Selanjutnya, sampel diuapkan dan dikeringkan dengan *Freeze Dryer* pada suhu -54°C dan tekanan 4 mbar hingga diperoleh JBT yang kering. Selanjutnya penyiapan sediaan uji yang meliputi suspensi LTG dalam dosis 5 mg/kg, suspensi lipopolisakarida *Escherichia coli* (LPS) dalam dosis 0,8 mg/kg, dan suspensi JBT yang dibuat dalam 3 dosis yakni 50 mg/kg, 150 mg/kg dan 600 mg/kg.

Penyiapan dan Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji dibagi ke dalam enam kelompok yang masing-masing terdiri atas 5 ekor mencit yaitu kelompok sehat (K1), kelompok LPS (K2), kelompok LTG + LPS (K3), kelompok JBT 50 mg/kg +LTG +LPS (K4), kelompok JBT 150 mg/kg+LTG +LPS (K5), dan kelompok JBT 600 mg/kg +LTG +LPS (K6). Pemberian LTG dilakukan secara oral setelah 1 jam pemberian JBT selama 7 hari berturut-turut.

Sementara, pemberian LPS dilakukan secara injeksi intraperitoneal hanya pada hari ke-4 perlakuan, setelah 30 menit pemberian LTG. Selanjutnya dilakukan pembedahan untuk diambil organ otaknya pada hari ke-7 tepat setelah 4 jam pemberian LTG. Organ otak dibilas dengan larutan NaCl 0,9%. dan disimpan pada suhu -80°C, sementara bagian otak yang akan dianalisis histopatologi disimpan pada wadah berisi 10 % formalin hingga dilakukan penyiapan preparat histopatologi.

Pengukuran Kadar MDA

Pengukuran kadar MDA pada otak mencit dilakukan menggunakan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS) Assay* (Shah, Khan and Ali, 2017) dengan beberapa modifikasi. Pengukuran kurva standar MDA dilakukan menggunakan larutan baku 1,1,3,3-tetramethoxypropane (TMP) dengan konsentrasi 0.1, 0.2; 0.4; 0.8; dan 1.6 µg/ml. Sampel otak ditimbang sebanyak 75 mg dan ditambahkan dengan 560 µL PBS lalu dihomogenkan dengan menggunakan mikropestle. Homogenat yang diperoleh disentrifugasi dengan kecepatan 3.000 rpm selama 10 menit. Sebanyak 400 µL supernatan dicuplik dan dipindahkan ke tabung vacutainer, lalu ditambahkan 800 µL TCA 10% dan 800 µL TBA 1%. Larutan yang telah homogen dipanaskan di dalam *waterbath* pada suhu 90°C selama 20 menit, didinginkan, dan selanjutnya larutan disentrifugasi

dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit pada suhu kamar. Supernatan diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis Shimadzu UV-1800 (Tokyo, Japan) pada panjang gelombang maksimum (λ maks = 532 nm).

Analisis Histopatologi

Prosedur kerja histopatologi mengacu pada penelitian sebelumnya (Djabir *et al.*, 2020) dengan beberapa modifikasi. Pengamatan preparat histopatologi menggunakan mikroskop binokuler Olympus (Tokyo, Japan) dengan perbesaran 10x dan 40x. Parameter neuroinflamasi yang diamati meliputi sel radang, edema perivascular, gliosis, dan *spongiform change*. Kemudian, hasil pengamatan dilakukan skoring dan grading sesuai pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Skor dan Grade Histopatologi

No.	% Area	Skor	Total dari Skoring	Grade
1	Tidak ada kerusakan dari area yang diamati	0	0	Normal
2	<25% kerusakan dari area yang diamati	1	1	I (Ringan)
3	26-50% kerusakan dari area yang diamati	2	2-3	II (Sedang)
4	>51% kerusakan dari area yang diamati	3	4-6	III (Parah)

Sumber: (Gibson-Corley *et al.*, 2013)

Analisis Data

Analisis statistik dilakukan dengan metode one way ANOVA yang dilanjutkan dengan uji *Dunnett's Multiple Comparisons* untuk analisis kadar MDA dan Uji *Tukey HSD* (untuk penurunan berat badan), menggunakan GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA). Untuk hasil histopatologi dilakukan analisis deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan pasca induksi

Untuk menginduksi terjadinya neuroinflamasi, LPS diberikan secara intraperitoneal

pada mencit. Parameter yang diamati sebagai respon awal untuk melihat keberhasilan induksi dengan LPS yaitu penurunan berat badan dan gangguan penglihatan (Zhao *et al.*, 2019; Rodríguez-Ramírez *et al.*, 2024). Pengamatan menunjukkan bahwa semua kelompok yang diberi LPS mengalami penurunan berat badan dan gangguan penglihatan sehari setelah penginduksian. Gangguan penglihatan pada mencit yang hanya menerima LPS berlangsung selama 2 hari, sementara pada kelompok yang menerima LTG tunggal dan kombinasi dengan tomat, gangguan penglihatan hanya berlangsung selama 1 hari dan kembali normal pada hari berikutnya (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil Pengamatan Terhadap Gangguan Penglihatan Pada Mencit

No.	Kelompok	Hari ke-						
		1	2	3	4	5	6	7
1	Kontrol sehat	-	-	-	-	-	-	-
2	LPS	-	-	-	-	+	+	-
3	LTG + LPS	-	-	-	-	+	-	-
4	JBT 50 mg/kg + LTG + LPS	-	-	-	-	+	-	-
5	JBT 150 mg/kg + LTG + LPS	-	-	-	-	+	-	-
6	JBT 600 mg/kg + LTG + LPS	-	-	-	-	+	-	-

Keterangan: (n=3), (+) terjadi gangguan penglihatan, dan (-) tidak terjadi gangguan penglihatan.

Pengamatan dilakukan selama 7 hari perlakuan, sebelum dan sesudah penginduksian.

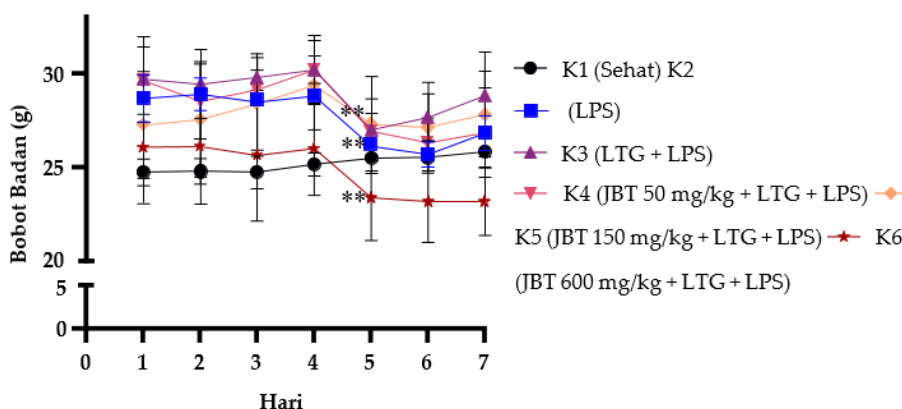
Gangguan penglihatan yang terjadi pada penelitian ini sejalan dengan pustaka Rodríguez-

Ramírez *et al.*, (2024) yang menjelaskan bahwa peradangan yang terjadi secara sistemik akibat

pemberian LPS secara intraperitoneal menyebabkan gangguan fungsi, pembengkakan, dan aktivasi sel kekebalan di retina (mikroglia). Aktivasi ini memicu jalur inflamasi NLRP3, yang kemudian melepaskan zat pemicu peradangan (sitokin proinflamasi seperti TNF dan IL-1 β) di retina, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel ganglion retina.

Hal ini sesuai dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa pemberian LPS secara

intraperitoneal memicu respons inflamasi, termasuk penurunan berat badan, radang selaput ikat mata (konjungtivitis), lesu, diare, dan penurunan aktivitas (Zhao *et al.*, 2019). Selain gangguan penglihatan, penurunan berat badan mencit secara signifikan pada hari ke-5 juga terjadi pada semua kelompok yang diinduksi LPS (1 hari pasca induksi) seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Bobot badan mencit selama 7 hari perlakuan. Hasil disajikan sebagai rata-rata $\pm$ SD (n=3-4), berat badan hari kelima dibandingkan terhadap hari keempat menurun sangat signifikan, ** = p < 0,01

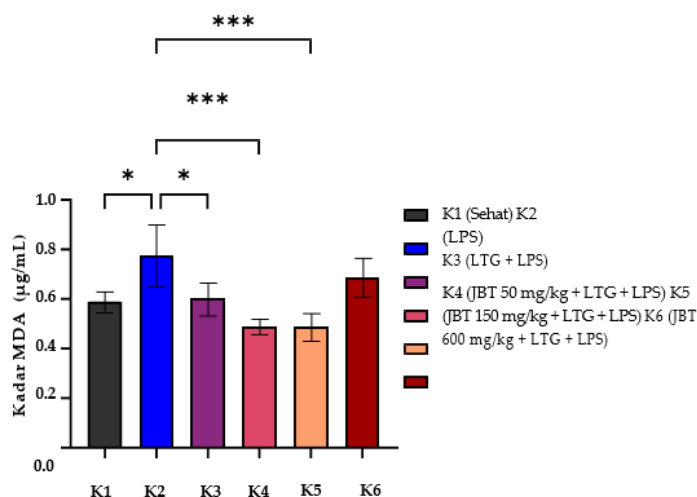
Penurunan berat badan yang diperoleh, sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa hubungan peradangan akibat LPS dan penurunan berat badan melalui mekanisme yang dimediasi oleh aktivasi protein TLR4 pada sel-sel kekebalan tubuh tikus (Yang *et al.*, 2022).

Kombinasi JBT dan LTG menurunkan kadar MDA mencit yang diinduksi LPS

Pada gambar 2 dapat terlihat bahwa hasil pengukuran kadar MDA otak mencit menunjukkan pemberian LPS 0,8 mg/kg (K2) dapat meningkatkan kadar MDA otak mencit secara signifikan (p<0,05)

dibandingkan dengan kontrol sehat (K1).

Sementara itu, pada kelompok yang diberi LTG tunggal (K3) menunjukkan kadar MDA otak mencit signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok LPS (K2) (p<0,05). Efek yang lebih baik ditunjukkan pada kelompok perlakuan kombinasi JBT (dosis 50 mg/kg dan 150 mg/kg dan LTG (K4 dan K5), yang secara sangat signifikan (p<0,001) menunjukkan kadar MDA yang lebih rendah dibandingkan kelompok LPS (K2). Sementara, pemberian kombinasi JBT 600 mg/kg dan LTG (K6) tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar MDA otak mencit (p>0,05).



Gambar 2. Kadar MDA otak mencit. Hasil disajikan sebagai nilai rata-rata $\pm$ SD (n=3-4), *p<0,05; ***p<0,001

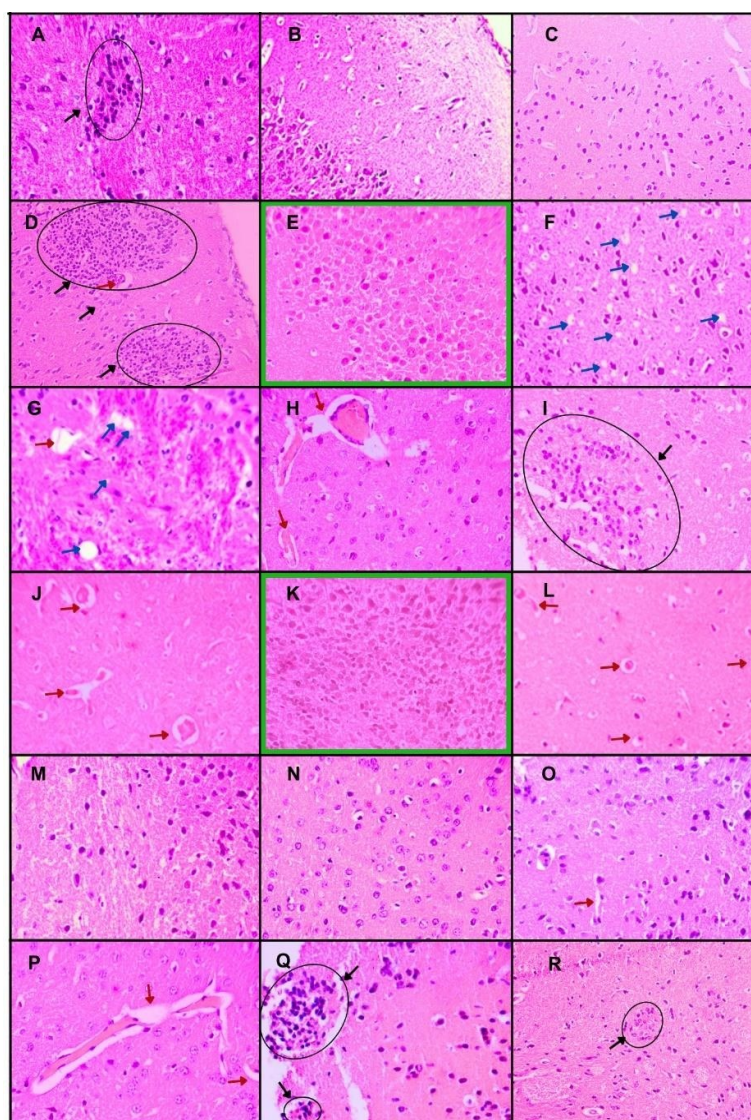
Penelitian sebelumnya (El-Mahdy, Al-Hosiny and Abouresha, 2020) menunjukkan bahwa suntikan LPS secara intraperitoneal dosis tunggal 0,8 mg/kg mampu memicu peradangan otak dan peningkatan stres oksidatif. Hal ini ditandai dengan peningkatan MDA (produk kerusakan sel), penurunan antioksidan (SOD dan GSH), dan peningkatan AChE (enzim terkait peradangan).

Penelitian lain menunjukkan bahwa LPS memicu peradangan otak melalui aktivasi jalur TLR-4 dan meningkatkan sitokin inflamasi IL-1 β , IL-6, dan TNF- α di hipokampus dan prefrontal korteks (Ho *et al.*, 2015; Zhao *et al.*, 2019). Namun dalam penelitian ini tidak mengukur sitokin proinflamasi,

sehingga respons neuroinflamasi akibat LPS tidak diketahui secara lebih menyeluruh.

Hasil Pengamatan Histopatologi

Berdasarkan hasil pengamatan secara mikroskopis otak mencit pada setiap kelompok perlakuan, menunjukkan adanya perubahan histopatologi berupa sel radang, gliosis, edema perivaskular dan *spongiform change* (Gambar 3). Selanjutnya, untuk menilai tingkat kerusakan otak mencit pada setiap kelompok, dilakukan penilaian dengan sistem skoring terhadap semua parameter yang diamati dengan mengacu kepada Tabel 1.



Gambar 3. Gambaran histopatologi otak mencit pada satu lapang pandang dengan pewarnaan H&E.

Keterangan: A-C = K1, D-F = K2, G-I=K3, J-L=K4, M-O= K5, P-R= K6. Tanda panah hitam menunjukkan sel radang, kotak hijau menunjukkan gliosis, panah merah menunjukkan edema perivaskular, dan panah biru menunjukkan *spongiform change*, n = 3, perbesaran 40x.

Pada Gambar 3, kelompok sehat menunjukkan sel neuron normal ditandai dengan inti sel yang memiliki bentuk yang konsisten dan tidak

menyusut, serta jaringan di sekitarnya memiliki gradasi warna yang baik. Namun demikian, pada gambar 3A teramati adanya peradangan dengan

derajat kerusakan ringan. Pembedahan dapat memicu peradangan karena merusak jaringan dan memicu pelepasan mediator inflamasi. Hal ini dijelaskan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa dengan pembedahan minimal invasif pun tidak dapat sepenuhnya mencegah pelepasan mediator inflamasi (Jaradeh *et al.*, 2022).

Pada kelompok yang hanya diberikan LPS (3D-F) terjadi perubahan patologis dengan ditemukannya sel radang dengan derajat kerusakan sedang, gliosis dengan derajat kerusakan sedang, serta edema perivaskular dan *spongiform change* dengan derajat kerusakan ringan hingga sedang. Awal proses peradangan ditandai dengan peningkatan molekul pemicu inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , yang diproduksi melalui jalur MAPK. Hal ini menarik sel darah putih (monosit dan neutrofil) ke lokasi peradangan dan mengaktifkan makrofag dan mikroglia (Gokce *et al.*, 2016; Zeng *et al.*, 2022). Sel-sel glial, seperti astrosit dan mikroglia, kemudian berkembang dan membentuk gliosis di area yang rusak (Yang *et al.*, 2020; Amlerova *et al.*, 2024).

Pada kelompok yang diberikan LTG tunggal (3G-I) menunjukkan adanya penurunan tingkat kerusakan sel yakni edema perivaskular dan *spongiform change* dengan derajat ringan, gliosis derajat sedang, dan sel radang dengan derajat ringan. LTG mengikat dan menghambat saluran natrium di sel saraf, sehingga menstabilkan membran sel dan mencegah pelepasan glutamat dan aspartat, dua neurotransmitter yang berperan dalam eksitasi saraf (Verrotti *et al.*, 2018). Glutamat yang berlebihan dianggap sebagai salah satu penyebab utama kerusakan saraf karena dapat memicu kematian sel (Jodoin *et al.*, 2018).

Sejalan dengan hasil pengukuran MDA, pada gambar 3 menunjukkan hasil yang lebih baik pada kelompok yang diberikan kombinasi JBT (dosis 50 mg/kg dan 150 mg/kg) dan LTG (K4 dan K5) yakni teramati adanya edema perivaskular, gliosis, dan *spongiform change* dengan derajat ringan pada K4 (gambar 3J-L), dan edema perivaskular derajat ringan pada K5 (gambar 3M-O). Adapun pada K6 yang diberikan kombinasi JBT dosis 600 mg/kg dan LTG menunjukkan adanya perbaikan sel yang tidak lebih baik dibandingkan K4 dan K5, yang mana ditemukan adanya sel radang, edema perivaskular, dan *spongiform change* dengan derajat ringan (gambar 3P-R).

Tomat kaya akan senyawa bermanfaat seperti likopen, vitamin E, dan C, yang memiliki sifat antioksidan dan dapat melindungi otak dari kerusakan (Humaish, 2016; Collins *et al.*, 2022).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa likopen, senyawa utama dalam tomat, dapat membantu memperbaiki kerusakan akibat cedera saraf dan penyakit neurodegeneratif seperti neuropati, epilepsi, Alzheimer dan Parkinson, dengan memperbaiki kerusakan oksidatif sehingga terjadi penurunan kadar MDA dan perbaikan sel-sel saraf (Kumar *et al.*, 2016; Icel *et al.*, 2019). Senyawa lain dalam tomat seperti kaempferol, naringin, dan naringenin juga mampu menekan stres oksidatif (Emran *et al.*, 2023). Selain itu, dalam buah tomat matang juga banyak terkandung senyawa esculeoside A yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi (Alsabaani *et al.*, 2024).

Di dalam tubuh, senyawa Esculeoside A akan terhidrolisis membentuk senyawa Esculeogenin A. Senyawa ini kemungkinan berinteraksi dan meningkatkan efektivitas obat antiepilepsi LTG yang telah diketahui sebagai substrat transporter P-gp melalui mekanisme penghambatan terhadap transporter tersebut sehingga dapat meningkatkan penetrasi LTG ke dalam otak dan meningkatkan aktivitasnya (Liu *et al.*, 2014; Gil-Martins *et al.*, 2020).

Pemberian JBT dosis 600 mg/kg bersama LTG 5 mg/kg menurunkan kadar MDA dan memperbaiki kerusakan histopatologis, namun efeknya tidak lebih baik dibandingkan dengan kombinasi JBT 50 mg/kg dan LTG 150 mg/kg. Kondisi ini kemungkinan dapat disebabkan oleh protein pembawa (termasuk P-gp) yang mencapai saturasi dan efektivitasnya tidak lagi bergantung pada dosis obat. Penelitian sebelumnya menunjukkan hasil serupa dimana pemberian kurkumin dalam tiga dosis (150, 300, dan 400 mg/kg) untuk menghambat transporter protein breast cancer resistance protein (BCRP) menyebabkan peningkatan penyerapan sulfasalazin (substrat BCRP) dibandingkan kontrol (Kusuhara *et al.*, 2012). Namun, pada dosis 400 mg/kg, efektivitasnya lebih rendah daripada dosis 300 mg/kg. Penelitian lebih lanjut dengan dosis tomat yang lebih tinggi diperlukan untuk memastikan terjadinya saturasi.

KESIMPULAN

Hasil uji pemeriksaan MDA dan analisis histopatologi menunjukkan bahwa terapi kombinasi JBT dan LTG memberikan peningkatan efek neuroprotektif dan perbaikan pada jaringan otak yang rusak akibat induksi LPS. Kerusakan paling ringan ditunjukkan oleh kombinasi tomat dosis 150 mg/kg dan LTG.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterima 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 kegiatan Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) tahun 2023.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, R. (2021). *Metabolomic Study of Food Derived Compounds Interacting with ABC Transporter*. (Disertation). Kanazawa: Kanazawa University. <https://kanazawa-u.repo.nii.ac.jp> (Di akses 21 Maret 2023)
- Alsabaani, N. A., Amawi, K., Eleawa, S. M., Nabeel, I. W., Aldhaban, W., Alaraj, A. M., Alkhalaf, B., Sami, W., Alshaikhli, H., Alkhateeb, M. A. (2024). Biomedicine & Pharmacotherapy Nrf-2-dependent antioxidant and anti-inflammatory effects underlie the protective effect of esculeoside A against retinal damage in streptozotocin-induced diabetic rats', *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS, 173, p. 116461. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116461.
- Amlerova, Z., Chmelova, M., Anderova, M., Vargova, L. (2024). Reactive gliosis in traumatic brain injury: a comprehensive review', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 18(February). doi: 10.3389/fncel.2024.1335849.
- Bianchi, A. R., Ermenegilda, V., Valeria, G., Giancarlo, P., Isabella, M. D., Luca, V., Carmen, A., Anna, D. M. (2023). Antioxidant Characterization of Six Tomato Cultivars and Derived Products Destined for Human Consumption, *Antioxidants*, 12(3). doi: 10.3390/antiox12030761.
- Cavaliere, G. and Traina, G. (2023). Neuroinflammation in the Brain and Role of Intestinal Microbiota: An Overview of the Players', *Journal of Integrative Neuroscience*, 22(6). doi: 10.31083/j.in2206148.
- Collins, E. J., Bowyer, C., Tsouza, A., Chopra, M. (2022) 'Tomatoes : An Extensive Review of the Associated Health Their Cultivation', *Biology*, 11, p. 239. Djabir, Y. Y., Arsyad, A., Murdifin, M., Tayeb, R., Amir, M. N., Kamaruddin, F. A. (2020) 'Kleinhovia hospita extract alleviates experimental hepatic and renal toxicities induced by a combination of antituberculosis drugs', *Journal of HerbMed Pharmacology*, 10(1), pp. 102–108. doi: 10.34172/jhp.2021.10.
- El-Mahdy, N., Al-Hosiny, F. and Abouresha, S. (2020) 'Lamotrigine and gabapentin ameliorate neurotoxicity induced by lipopolysaccharide in mice', *International Journal of Cancer and Biomedical Research*, 0(0), pp. 0–0. doi: 10.21608/jcbr.2020.38388.1061.
- Emran, T. B., Islam, F., Nath, N., Sutradhar, H., Das, R., Mitra, S., Sharma, R. (2023). Naringin and Naringenin Polyphenols in Neurological Diseases: Understandings from a Therapeutic Viewpoint', *Life*, 13(1), pp. 1–21. doi: 10.3390/life13010099.
- Faustmann, T. J., Corvace, F., Faustmann, P. M., Ismail, F. S. (2022). Effects of Lamotrigine and Topiramate on Glial Properties in an Astrocyte- Microglia Co-Culture Model of Inflammation', *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(3), pp. 185–196. doi: 10.1093/ijnp/pyab080.
- Gibson-Corley, K. N., Olivier, A. K., Meyerholz, D. K. (2013). Principles for Valid Histopathologic Scoring in Research. *Vet Pathol*, 50(6), pp.1007–15. <https://doi:10.1177/0300985813485099>
- Gil-Martins, E., Barbosa, D. J., Silva, V., Remião, F., Silva, R. (2020). Dysfunction of ABC transporters at the blood-brain barrier: Role in neurological disorders', *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc., 213, p. 107554. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107554
- Gokce, E. C., Kahveci, R., Gokce, A., Sargon, M. F., Kisa, U., Aksoy, N., Erdogan, B. (2016). Curcumin Attenuates Inflammation, Oxidative Stress, and Ultrastructural Damage Induced by Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury in Rats', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. Elsevier Inc., 25(5), pp 1196–1207. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.008.
- Ho, Y. H., Lin, Y. T., Wu, C. W., Chao, Y. M., Chang, A. Y., Chan, J. Y. (2015). Peripheral inflammation increases seizure susceptibility via the induction of neuroinflammation and oxidative stress in the hippocampus', *Journal of Biomedical Science*. Journal of Biomedical Science, 22(1), pp. 1–14. doi: 10.1186/s12929-015-0157-8.
- Humaish, H. (2016) 'Study the Antioxidant Effect of Tomato Extract in Oxidative Stressed Rats.', *Basrah Journal of Veterinary Research*, 15(1), pp. 66–80. doi: 10.33762/bvetr.2016.124255.
- Icel, E., Icel, A., Uçak, T., Karakurt, Y., Elpeze, B., Keskin, Ç. F., Süleyman, H. (2019). The effects of lycopene on alloxan induced diabetic optic neuropathy', *Cutaneous and Ocular Toxicology*. Taylor & Francis, 38(1), pp. 88–92. doi:

- 10.1080/15569527.2018.1530258.
- Jaradeh, M., Curran, B., Poulikidis, K., Rodrigues, A., Jeske, W., Abdelsattar, Z.M., Lubawski, J., Walenga, J., Vigneswaran, W. T. (2022). Inflammatory cytokines in robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery', *Journal of Thoracic Disease*, 14(6), pp. 2000–2010. doi: 10.21037/jtd-21-1820.
- Jodoin, M., Rouleau, D., Larson-Dupuis, C., Gosselin, N., & De Beaumont, L. (2018). The clinical utility of repetitive transcranial magnetic stimulation in reducing the risks of transitioning from acute to chronic pain in traumatically injured patients', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier, 87(February), pp. 322–331. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.005.
- Kanner, A. M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J. F., Abou-Khalil, B., Burakgazi-Dalkilic, E., Park, E.L., Stern, J., Hirtz, D., Nespeca, M., Gidal, B., Faught, E., French, J. (2018). Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology, 91(2), pp. 74–81. doi: 10.1212/WNL.0000000000000575.
- Kumar, V., Sharma, S. K., Nagarajan, K., Dixit, P. K. (2016). Effects of lycopene and sodium valproate on pentylenetetrazol-induced kindling in mice', *Iranian Journal of Medical Sciences*, 41(5), pp. 430–436.
- Kusuhara, H., Furuie, H., Inano, A., Sunagawa, A., Yamada, S., Wu, C., Fukizawa, S., Morimoto, N., Ieiri, I., Morishita, M., Sumita, K., Mayahara, H., Fujita, T., Maeda, K., Sugiyama, Y. (2012). Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP', *British Journal of Pharmacology*, 166(6), pp. 1793–1803. doi: 10.1111/j.14765381.2012.01887.x.
- Liu, J. S., Wang, J. H., Zhou, J., Tang, X. H., Xu, L., Shen, T., Wu, X. Y., dan Hong Z. (2014). Enhanced brain delivery of lamotrigine with Pluronic® P123- based nanocarrier', *International Journal of Nanomedicine*, 9(1), pp. 3923–3935. doi: 10.2147/IJN.S62263.
- Rodríguez-Ramírez, K. T., Norte-Muñoz, M., Lucas-Ruiz, F., Gallego-Ortega, A., Calzaferri, F., García-Bernal, D., Martínez, C. M., Galindo-Romero, C., de Los Ríos, C., Vidal-Sanz, M., & Agudo-Barriuso, M. (2024). Retinal response to systemic inflammation differs between sexes and neurons', *Frontiers in Immunology*, 15(February), pp. 1–15. doi: 10.3389/fimmu.2024.1340013.
- Sanz, P., Rubio, T., Garcia-gimeno, M. A. (2024). Neuroinflammation and Epilepsy : From Pathophysiology to Therapies Based on Repurposing Drugs'.
- Shah, H. M. S., Khan, A. S., Ali, S. (2017). Pre-storage kojic acid application delays pericarp browning and maintains antioxidant activities of litchi fruit', *Postharvest Biology and Technology*, 132(June), pp. 154–161. doi: 10.1016/j.postharvbio.2017.06.004.
- Verrotti, A., Striano, P., Iapadre, G., Zagaroli, L., Bonanni, P., Coppola, G., Elia, M., Mecarelli, O., Franzoni, E., Liso, P., Vigeveno, F., Curatolo, P. (2018). The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review', *Seizure*. Elsevier, 63(October), pp. 17–25. doi: 10.1016/j.seizure.2018.10.016.
- Vezzani, A., Lang, B., Aronica, E. (2016). Immunity and inflammation in epilepsy', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(2), pp. 1–21. doi: 10.1101/cshperspect.a022699.
- Yang, T., Dai, Y., Chen, G., Cui, S. (2020). Dissecting the Dual Role of the Glial Scar and Scar-Forming Astrocytes in Spinal Cord Injury', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14(April). doi: 10.3389/fncel.2020.00078.
- Yang, Y., Zhong, W., Zhang, Y., Cheng, Y., Lai, H., Yu, H., Feng, N., Han, Y., Huang, R., Zhai, Q. (2022). Sustained Inflammation Induced by LPS Leads to Tolerable Anorexia and Fat Loss via Tlr4 in Mice', *Journal of Inflammation Research*, 15(September), pp. 5635–5648. doi: 10.2147/JIR.S358518.
- Zeng, C., Zeng, C., Hu, J., Chen, F., Huang, T., Zhang, L. (2022). The Coordination of mTOR Signaling and Non-Coding RNA in Regulating Epileptic Neuroinflammation', *Frontiers in Immunology*, 13(July), pp. 1–12. doi: 10.3389/fimmu.2022.924642.
- Zhao, J., Bi, W., Xiao, S. (2019). Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice', *Scientific Reports*. Springer US, 9(1), pp. 1–12. doi: 10.1038/s41598-019-42286-8.