



UNIVERSITAS PERTAHANAN RI

AKTIVITAS EKSTRAK DAUN KRATOM (*Mitragyna speciosa*) UNTUK MENGATASI STRES OKSIDATIF AKIBAT PENGGUNAAN KRONIS TRAMADOL PADA HEWAN COBA

ALIYAH NUR ARIZA 320200201004

Skripsi yang Ditulis untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan dalam Mendapatkan Gelar Sarjana

**FAKULTAS FARMASI MILITER
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI**

BOGOR 2024

LEMBAR PERSETUJUAN SIDANG SKRIPSI

Nama : Aliyah Nur Ariza
NIM : 320200201004
Program Studi : Sarjana Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Judul Skripsi : Aktivitas Ekstrak Daun Kratom (*Mitragyna speciosa*) untuk Mengatasi Stres Oksidatif Akibat Penggunaan Kronis Tramadol pada Hewan Coba

Dosen Pembimbing 1,



Dr. apt. Bantari W.K. Wardhani, M.Biomed
NIDN 4719128501
Tanggal: 11 Juli 2024

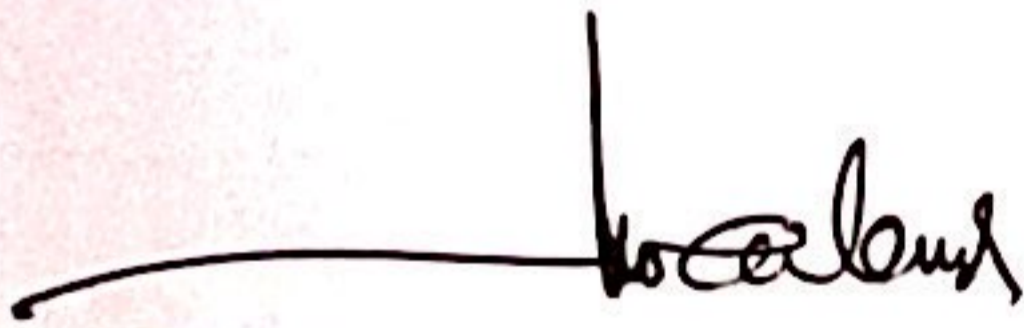
Dosen Pembimbing 2,



Dr. apt. Yuli Subiakto, M.Si
Marsma TNI (Pum) NIDN 4730066401
Tanggal: 9 Juli 2024

Mengetahui,

Kepala Program Studi
Sarjana Farmasi,



apt. Budi Sumaryono, S.Si., M.Farm., M.Han.
Letnan Kolonel Kes
NRP. 527126
Tanggal: 15 Juli 2024

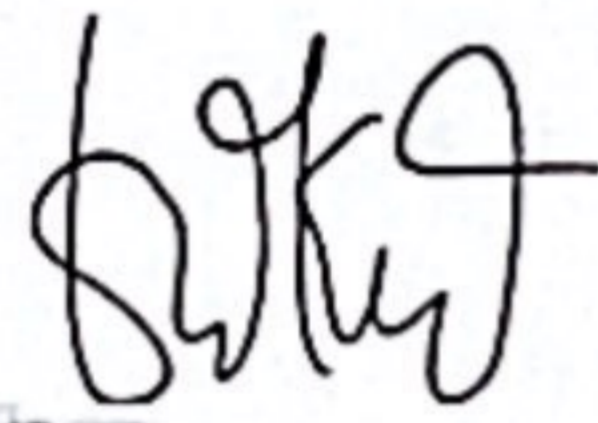
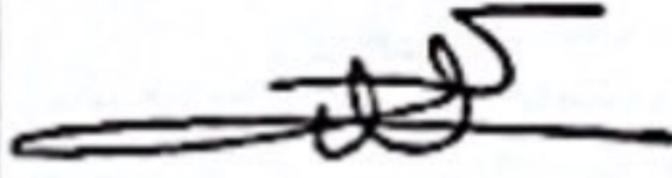
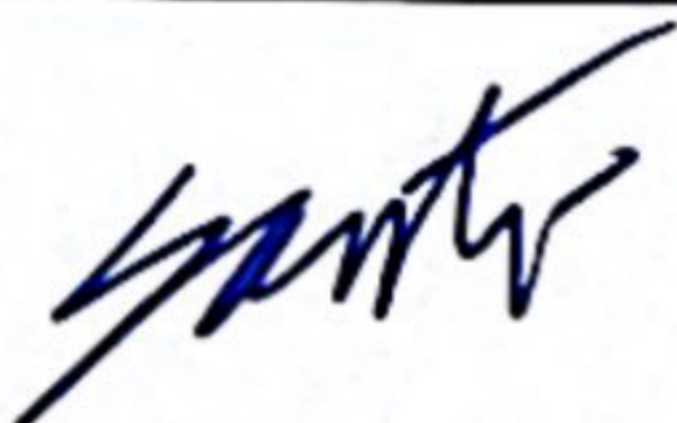
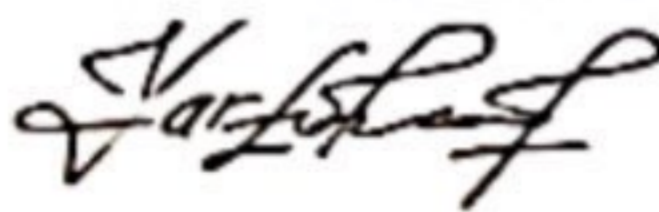
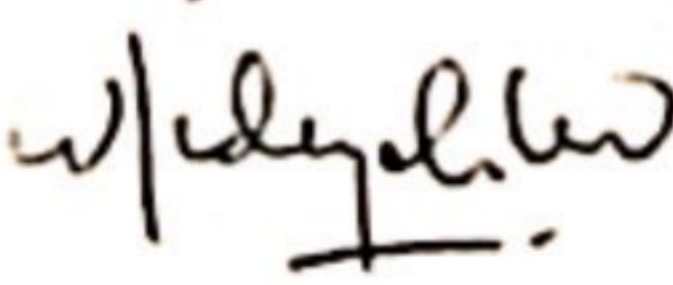
Dekan
Fakultas Farmasi Militer,



Prof. Dr. apt. Yandiana Harahap, M.S
Pembina Utama IV/e
NIP.196409121990032003
Tanggal: 15 Juli 2024

LEMBAR PENGESAHAN SIDANG SKRIPSI

Nama : Aliyah Nur Ariza
NIM : 320200201004
Program Studi : Sarjana Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Judul Seminar Hasil : Aktivitas Ekstrak Daun Kratom (*Mitragyna speciosa*) Untuk Mengatasi Stres Oksidatif Akibat Penggunaan Kronis Tramadol pada Hewan Coba

No.	Nama Dosen	Tanda Tangan	Tanggal
1.	Dosen Pembimbing 1: Dr. apt. Bantari W.K. Wardhani, M.Biomed NIDN 4719128501		Juli 2024
2.	Dosen Pembimbing 2: Dr. apt. Yuli Subiakto, M.Si Marsma TNI (Purn) NIDN 4730066401		9 Juli 2024
3.	Ketua Sidang Skripsi: Okta Nursanti, S.Farm., M.S.Farm. Penda Tk I III/b NIP 199010032022032001		Juli 2024
4.	Dosen Penguji 1: apt. Martohap P. Lumban M.Sc Mayor Ckm NRP. 11030006730277		9 Juli 2024
5.	Dosen Penguji 2: Dr. Nur Hidayah Kaz binti Abdul Aziz		Juli 2024

PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi saya tidak terdapat karya atau bagian karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan jenjang apapun itu disuatu Perguruan Tinggi; dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat istilah, frasa, kalimat paragraf, subbab atau bab dari karya yang pernah ditulis dan diterbitkan kecuali yang secara tertulis diajukan dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa terdapat plagiat dalam skripsi ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan/undang-undang yang berlaku.

Bogor, 12 Juli 2024



**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Pertahanan Republik Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aliyah Nur Ariza
NIM : 320200201004
Program Studi : Sarjana Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Jenis Karya : Skripsi

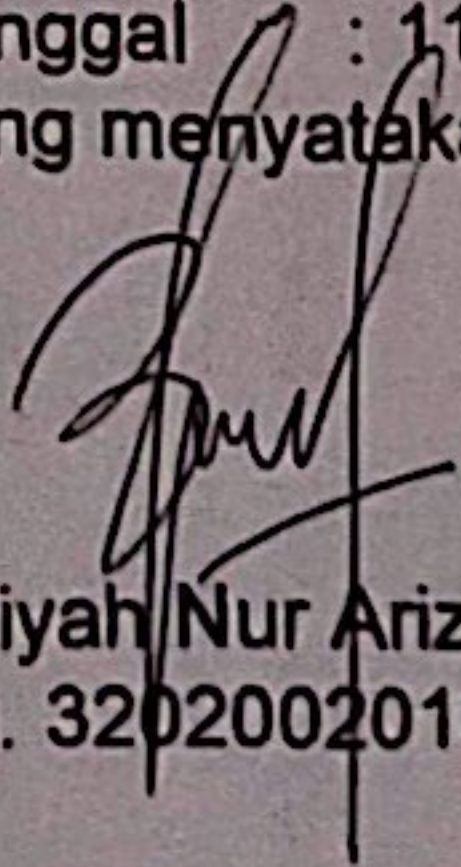
demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pertahanan Republik Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Aktivitas Ekstrak Daun Kratom (*Mitragyna speciosa*) Untuk Mengatasi stres Oksidatif Akibat Penggunaan Kronis Tramadol Pada Hewan Coba

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneklusif ini Universitas Pertahanan Republik Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Dibuat di : Bogor
Pada tanggal : 11 Juli 2024
Yang menyatakan


Aliyah Nur Ariza
NIM. 320200201004

KATA PENGANTAR

Puji Syukur peneliti panjatkan atas kehadiran Allah SWT, karena berkat Rahmat dan karunia-Nya penulisan skripsi dengan judul: “Aktivitas Ekstrak Daun Kratom (*Mytragina speciosa*) Untuk Mengatasi Stres Oksidatif Akibat Penggunaan Kronis Tramadol pada Hewan Coba” dapat diselesaikan.

Penyusunan skripsi ini ditujukan sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Militer Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia.

Penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Untuk itu, pada kesempatan ini peneliti mengucapkan terima kasih kepada:

1. Letnan Jenderal TNI Jonni Mahroza S.IP., M.A., M.Sc., CIQnR., CIQaR., Ph.D. selaku Rektor Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
2. Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S, selaku Dekan Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia dan dosen pembimbing akademik yang telah memberikan semangat dalam mengerjakan skripsi.
3. Kolonel Kes Drs. apt. Nur Abdul Goni, M.Si, selaku Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
4. Laksma TNI Dr. apt. Widyati, M.Clin. Pharm, selaku Wakil Dekan Bidang Keuangan dan Umum Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
5. Letnan Kolonel Kes apt. Budi Sumaryono, S.Si., M.Farm., M.Han., selaku Kepala Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
6. Dr. apt. Bantari W.K. Wardhani, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing I dan Marsma TNI (Purn) Dr. apt. Yuli Subiakto, M.Si ,

pselaku Dosen Pembimbing II yang telah memberi arahan, masukan, saran dan semangat yang sangat berarti dalam penyusunan skripsi.

7. Okta Nursanti, S.Farm., M.S.Farm; Mayor Ckm apt. Martohap P. Lumban, M.Sc dan Nur Hidayah Kaz binti Abdul Aziz, M.Pharm. Ph.D selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran dalam pengerjaan skripsi ini.
8. Seluruh civitas akademika Farmasi Militer UNHAN RI yang telah memberikan bantuannya serta dorongannya dalam penulisan skripsi.
9. Papa, mama dan abang yang selalu memberikan dukungan berupa moral, materi dan spiritual agar terselesaikannya penulisan skripsi.
10. Teman-teman sekelompok bimbingan Farmakologi dan Toksikologi dan teman-teman Arxenic, selaku teman seperjuangan dalam mengerjakan skripsi.
11. Keluarga asuh *Aquadest* dan keluarga asuh Gandawati yang telah memberikan semangat dan apresiasi terkait skripsi.
12. Teman-teman terdekat sekaligus sahabat yang selalu memberikan semangat dan apresiasi terkait skripsi.

Semoga Allah SWT membalas kebaikan-kebaikan berbagai pihak atas bantuannya. Saya menyadari bahwa skripsi ini masih kurang sempurna, oleh karena itu dengan kerendahan hati mengharapkan kritik dan saran yang konstruktif demi kesempurnaan skripsi ini.

Akhirnya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat terhadap pengembangan Ilmu Pertahanan dan bermanfaat dalam pengembangan Ilmu Farmakologi dan Toksikologi.

Bogor, Juli 2024

Aliyah Nur Ariza

ABSTRAK

AKTIVITAS EKSTRAK DAUN KRATOM (*Mytragyna speciosa*) UNTUK MENGATASI STRES OKSIDATIF AKIBAT PENGGUNAAN KRONIS TRAMADOL PADA HEWAN COBA

Penggunaan tramadol sebagai analgesik opioid untuk jangka panjang dapat menyebabkan stres oksidatif yang dapat merusak sel melalui pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Penelitian ini mengevaluasi potensi ekstrak daun kratom (*Mitragyna speciosa*) dalam mengatasi stres oksidatif yang disebabkan oleh penggunaan kronis tramadol pada hewan coba. Metode penelitian meliputi pemberian ekstrak daun kratom kepada hewan coba yang terpapar tramadol secara kronis, diikuti dengan analisis kadar *Glutathione* (GSH) di otak dan hati menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 412 nm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun kratom meningkatkan kadar GSH di hati dan peningkatan ekspresi relatif mRNA GPx tanpa disertai peningkatan kadar GSH di otak dan perbaikan motorik. Analisis statistik menggunakan ANOVA *one-way* dan uji LSD (*Least Significant Difference*) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan dengan p value $\leq 0,05$. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun kratom memiliki potensi sebagai agen antioksidan yang efektif dalam mengatasi stres oksidatif akibat penggunaan kronis tramadol.

Kata Kunci: Tramadol, Stres Oksidatif, *Glutathione*, Antioksidan, Analgesik Opioid

ABSTRACT

ACTIVITY OF KRATOM (*Myragina speciosa*) LEAF EXTRACT TO OVERCOME OXIDATIVE STRESS DUE TO CHRONIC USE OF TRAMADOL IN EXPERIMENTAL ANIMALS

The use of tramadol as a long-term opioid analgesic can cause oxidative stress that damages cells through the formation of Reactive Oxygen Species (ROS). This study evaluates the potential of kratom leaf extract (*Mitragyna speciosa*) in addressing oxidative stress caused by chronic tramadol use in experimental animal models. The research methods included administering kratom leaf extract to animals chronically exposed to tramadol, followed by the analysis of Glutathione (GSH) levels in the brain and liver using UV-Vis spectrophotometry at a wavelength of 412 nm. The results showed that kratom leaf extract increased GSH levels in the liver and enhanced the relative expression of mRNA GPx without an accompanying increase in GSH levels in the brain or improvement in motor function. Statistical analysis using one-way ANOVA and LSD test (Least Significant Difference) indicated significant differences among the treatment groups. These findings suggest that kratom leaf extract has the potential to be an effective antioxidant agent in addressing oxidative stress due to chronic tramadol use.

Keywords: Tramadol, Oxidative Stress, Glutathione, Antioxidant, Opioid Analgesic

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN SIDANG SKRIPSI	II
LEMBAR PENGESAHAN SIDANG SKRIPSI	III
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	IV
KATA PENGANTAR	V
ABSTRAK.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
DAFTAR ISI	IX
DAFTAR GAMBAR.....	XII
DAFTAR TABEL.....	XIII
DAFTAR SINGKATAN.....	XIV
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	2
1.3 TUJUAN PENELITIAN.....	2
1.4 MANFAAT PENELITIAN.....	2
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1 LANDASAN TEORI	3
2.1.1 Tramadol.....	3
2.1.2 Stres Oksidatif Akibat Penggunaan tramadol	5
2.1.3 Kratom	6
2.1.4 Pembuatan Model Hewan Coba.....	9
2.1.5 Toksisitas Umum pada Hewan Coba.....	10
2.1.6 Gangguan Motorik pada Tikus	11
2.1.7 Aktivitas Antioksidan	12
2.2 HASIL PENELITIAN TERDAHULU	14
2.3 KERANGKA BERPIKIR	16
2.4 HIPOTESIS PENELITIAN.....	17
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	18
3.1 DESAIN PENELITIAN	18

3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	18
3.3 DIAGRAM PENELITIAN	19
3.4 ALAT DAN BAHAN	20
3.4.1 Alat.....	20
3.4.2 Bahan.....	20
3.5 VARIABEL PENELITIAN DAN DEFENISI OPERASIONAL.....	20
3.5.1 Variabel utama	20
3.5.2 Definisi Operasional	21
3.6 SAMPEL UJI.....	21
3.6.1 Hewan coba	21
3.6.2 Bahan uji	23
3.7 PROSEDUR PENELITIAN.....	23
3.7.1 Pembuatan Ekstrak Daun Kratom	23
3.7.2 Fenolik Total dan Uji DPPH.....	23
3.7.3 Uji <i>In Vivo</i>	25
3.7.4 Aklimatisasi Hewan Coba.....	26
3.7.5 Bobot dan Asupan Makan Hewan Coba	26
3.7.6 Uji Perubahan motorik.....	26
3.7.7 Pengorbanan Hewan Coba	26
3.7.8 Preparasi Hati dan otak	26
3.7.9 Pengukuran Kadar Glutation (GSH)	27
3.7.10 Real Time PCR (RT-PCR).....	27
3.8 ANALISIS STATISTIK	32
3.8.1 Uji Normalitas.....	33
3.8.2 Uji Homogenitas.....	33
3.8.3 Uji Regresi Linier	33
3.8.4 ANOVA <i>one way</i>	33
3.8.5 Uji Alternatif Kruskal- Walis	33
3.8.6 Uji Lanjutan <i>Fischer's Post Hoc Test</i>	34
3.8.7 Uji Lanjutan Alternatif <i>Dunn's Multiple Comparasion Test</i>	34
3.8.8 Uji <i>Paired T-Test</i>	34

BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	35
4.1 HASIL.....	35
4.1.1 Ekstraksi	35
4.1.2 Analisis Fenolik Ekstrak Daun Kratom.....	36
4.1.3 Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Kratom secara <i>ex vivo</i> ..	38
4.1.4 Kondisi Umum Hewan Coba	39
4.1.5 Perubahan Motorik Hewan Coba.....	43
4.1.6 Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Kratom pada Hewan Coba	44
4.2 PEMBAHASAN	46
4.2.1 Ekstraksi	46
4.2.2 Ekstrak Daun Kratom	47
4.2.3 Uji In Vivo	50
4.2.4 Hasil Perubahan Motorik	54
4.2.5 Pengukuran Kadar GSH.....	55
4.2.6 Ekspresi Relatif mRNA GPx	56
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1 KESIMPULAN	59
5.2 SARAN.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60
LAMPIRAN.....	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Tramadol.....	3
Gambar 2.2 Daun Kratom	7
Gambar 2.3 Kerangka Berpikir	16
Gambar 3.1 Diagram Penelitian	19
Gambar 4. 1 Ekstrak Air Daun Kratom (<i>Mitragyna speciosa</i>)	35
Gambar 4. 2 Analisis Kualitatif sampel+FeCl ₃	36
Gambar 4. 3 Kurva kalibrasi	37
Gambar 4. 4 %Aktivitas Antioksidan	39
Gambar 4. 5 Selisih Bobot Tikus	40
Gambar 4. 6 Asupan Makan	41
Gambar 4. 7 Bobot Organ Hati dan Otak Tikus	42
Gambar 4. 8 Indeks Bobot Organ Hati dan Otak Tikus.....	42
Gambar 4. 9 Perubahan Motorik Tikus.....	44
Gambar 4.10 Kadar GSH Otak & Hati Hewan Coba.....	45
Gambar 4. 11 Diagram Ekspresi Gen GPx.....	46

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Hasil Penelitian Terdahulu	14
Tabel 3.1 Waktu Penelitian.....	18
Tabel 3.2 Kelompok Hewan Coba	25
Tabel 3.3 Komponen Reaksi	29
Tabel 3.4 Komponen Master Mix.....	30
Tabel 3. 5 Komposisi Reagen qPCR	31
Tabel 3.6 Primer Gen	31
Tabel 3.7 Kondisi PCR	32
Tabel 4.1 Hasil Pengukuran Absorbansi Larutan Ekstrak Daun Kratom ..	38

DAFTAR SINGKATAN

ABTS	: <i>2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)</i>
ALT	: Alanine transaminase
AST	: Aspartat Transaminase
BNN	: Badan Narkotika Nasional
CAT	: <i>Catalase</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DPPH	: 2 Diphenyl 1 Picrylhydrazyl
EMCDDA	: <i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>
FRAP	: <i>Ferric Reducing Antioxidant Power</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor kappaB</i>
NPS	: <i>New Psychoactive Substances</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SNRI	: <i>Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitor</i>
SOD	: Superoksida dismutase
SD	: Standar Deviasi
SEM	: <i>Structural Equation Modeling</i>