

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*N-Omega-Nitro-L-Arginine Methyl Ester* (L-NAME) merupakan senyawa yang dapat menghambat *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang menyebabkan penurunan sintesis *Nitric Oxide* (NO) (1). NO yang rendah dapat mengaktifkan sel stellata hati (HSC) yang menyebabkan trombosis sinusoidal, sehingga memicu hepatopati metabolik (2). Kekurangan NO juga menyebabkan penurunan relaksasi pembuluh darah yang bergantung pada endotelium yang mengarah pada hipertensi (3,4). Transaminase serum seperti *Alanine Aminotransminase* (ALT) dan *Aspartat Aminotransferase* (AST) terlibat dalam proses glukoneogenesis hati dan enzim indikator untuk kerusakan hati. ALT dan AST merupakan indikator fungsi hati yang dapat mendeteksi fungsi fisiologis dan diagnosis penyakit hati (5).

Hipertensi adalah kondisi peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik sebesar  $\geq 140$  dan  $\geq 90$  mmHg (6). Hipertensi sering disebut sebagai *silent killer* karena 1 dari 3 orang yang mengalami hipertensi tidak menunjukkan gejala sehingga hampir setengah dari masyarakat yang mengalami hipertensi tidak menyadari kondisinya (7). Di Indonesia, masyarakat yang mengalami hipertensi sebesar 30,8% menurut hasil Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 (8). Secara global, hipertensi dapat menyebabkan kematian sekitar 8 juta setiap tahunnya, dimana 1,5 juta kematiannya terjadi di wilayah Asia Tenggara (6).

Tekanan darah dikontrol oleh berbagai mekanisme, seperti *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS), fungsi endotel, sistem saraf simpatis, peptida natriuretik, inflamasi, dan sistem imun (9). Fungsi endotel dikendalikan oleh berbagai mediator seperti, NO, prostaglandin, dan *vascular shear*. Perubahan gaya geser vaskular menjadi *oscillatory* pada kondisi hipertensi menyebabkan penurunan ekspresi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS), peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui NADPH oksidase yang menyebabkan inflamasi dan remodeling vaskular (10).

Aktivitas RAAS yang meningkat menyebabkan peningkatan produksi angiotensin II yang dapat berikatan dengan reseptor *Angiotensin II type 1 receptor*

(AT1R) dan mengaktifasi HSC (11). Angiotensin II juga berperan meningkatkan produksi sitokin profibrotik, terutama *Transforming Growth Factor  $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) yang dapat mengaktifkan HSC (12). HSC yang diaktivasi menyebabkan terjadinya diferensiasi menjadi sel miofibroblas (13). Peningkatan Angiotensin II juga berkontribusi pada keadaan stress oksidatif (10).

Antioksidan merupakan senyawa yang berperan dalam mekanisme tubuh untuk mengimbangi dampak stress oksidatif dengan mendeteksi ROS dan dapat mengurangi oksidasi molekul seluler yang terdampak. Antioksidan sendiri dapat diproduksi secara alami oleh tubuh dan juga dapat diproduksi secara eksternal (14). Secara klinis sudah banyak senyawa tanaman yang terbukti dapat digunakan sebagai antioksidan. Minyak kelapa dan minyak zaitun merupakan contoh tanaman yang bermanfaat sebagai antioksidan (15). Tanaman kelapa (*Cocos nucifera* L.) merupakan tanaman tropis yang telah lama dikenal oleh masyarakat Indonesia yang penyebarannya hampir di seluruh wilayah Indonesia (16). Indonesia menjadi negara terbesar nomor 2 di dunia dalam menghasilkan kelapa mencapai 3,2 juta ton, dimana ini menjadi peluang Indonesia dalam mengembangkan produk kelapa. *Virgin Coconut Oil* (VCO) merupakan salah satu produk kelapa yang dapat diolah dari buah kelapa segar atau buah kelapa yang telah dikeringkan (kopra) (17,18).

Studi menunjukkan bahwa *Virgin Coconut Oil* (VCO) mengandung senyawa fenolik hampir tujuh kali lipat dibandingkan dengan minyak kelapa biasa. Senyawa fenolik yang terkandung dapat meningkatkan kesehatan secara signifikan karena efek antioksidan dari fenolik tersebut (19). Antioksidan yang terkandung dapat mengurangi stress oksidatif, sehingga dapat mempertahankan bioavailabilitas NO (20). Penelitian yang dilakukan oleh Kamisah *et al* dengan menggunakan tikus Sprague–Dawley jantan, menunjukkan bahwa kelompok tikus yang diberi VCO menunjukkan penurunan tekanan darah dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak diberi VCO (21).

*Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) juga dapat bermanfaat sebagai antioksidan, polifenol yang terkandung dalam minyak zaitun bermanfaat sebagai antioksidan yang dapat menurunkan kadar gula darah, anti-aterogenik, antitumor, anti-inflamasi, imunomodulator dan antivirus (22). EVOO dapat menurunkan tekanan darah dengan mekanisme aktivitas antioksidan melalui peningkatan ekspresi eNOS

serta pengurangan Angiotensin II plasma (23). Pada penelitian *hidalgo et al*, pemberian EVOO pada tikus diet *Spontaneously Hypertensive Rats* (SHR) menunjukkan adanya penurunan tekanan darah sistolik yang signifikan dibandingkan dengan kelompok tikus diet standar (24).

Penelitian yang dilakukan oleh *utari et al* dengan menggunakan tikus wistar jantan, menunjukkan bahwa efek kombinasi EVOO dan VCO lebih tinggi dibandingkan dengan efek dari masing-masing dari EVOO dan VCO. Senyawa antioksidan dari EVOO dan VCO bekerja secara sinergis untuk menghambat pembentukan radikal bebas dan mengembalikan keseimbangan antioksidan (25). Adanya penelitian terdahulu tentang pengaruh masing-masing EVOO dan VCO serta kombinasi antara EVOO dan VCO terhadap penurunan kadar tekanan darah. Namun, belum adanya publikasi terkait tentang pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO dalam menjaga nilai kadar tekanan darah dan proteksi terhadap organ hati. Penelitian ini dilakukan secara *in vivo* dengan menggunakan tikus wistar putih jantan yang diinduksi oleh L-NAME dan mengamati kadar enzim ALT dan AST.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar ALT pada tikus putih yang diinduksi L-NAME?
2. Bagaimana pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar AST pada tikus putih yang diinduksi L-NAME?
3. Bagaimana pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap tekanan darah pada tikus putih yang diinduksi L-NAME?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar ALT pada tikus putih yang diinduksi L-NAME
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar AST pada tikus putih yang diinduksi L-NAME
3. Untuk mengetahui pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap tekanan darah pada tikus putih yang diinduksi L-NAME

#### **1.4 Hipotesa Penelitian**

1. Terdapat pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar ALT pada tikus putih yang diinduksi L-NAME
2. Terdapat pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar AST pada tikus putih yang diinduksi L-NAME
3. Terdapat pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap tekanan darah pada tikus putih yang diinduksi L-NAME

