

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*N*-omega-nitro-*L*-arginine methyl ester (L-NAME) diketahui dapat menghambat sintesis *nitric oxide* (NO) sehingga menyebabkan disfungsi endotel yang berperan dalam peningkatan resistensi vaskular dan tekanan darah (1). Kondisi ini berkaitan dengan hipertensi, yaitu keadaan ketika tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan/atau tekanan diastolik  $\geq 90$  mmHg (2). Tekanan darah tinggi masih menjadi penyebab kematian terbesar di dunia, dengan 8 juta kematian setiap tahunnya (3). Prevalensi hipertensi di Indonesia berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) sebesar 30,8% pada tahun 2023 (4). Hipertensi juga menjadi penyebab utama komplikasi seperti stroke, penyakit jantung, dan gagal ginjal (5).

Kestabilan tekanan darah dipengaruhi oleh berbagai komponen pengatur, seperti sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS), peptida natriuretik, proses ekskresi natrium, fungsi endotel, serta aktivitas saraf simpatis (6). Peningkatan tekanan darah yang menetap akan menyebabkan terjadinya glomerulosklerosis, yaitu cedera pada pembuluh darah halus di dalam glomerulus (7). Kondisi ini akan mengganggu proses penyaringan darah di ginjal, sehingga menyebabkan penurunan fungsi ginjal. Penurunan fungsi tersebut salah satunya ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum di darah (8). Glomerulosklerosis akan memicu terjadinya iskemia pada pembuluh darah ginjal, sehingga mengaktifkan RAAS. Aktivasi RAAS menyebabkan terbentuknya angiotensin II yang merupakan vasokonstriktor kuat sehingga aliran darah mengalami turbulensi. Jika aktivasi RAAS berlangsung terus-menerus, maka akan mengakibatkan stres oksidatif pada endotel sehingga terjadinya disfungsi endotel (9).

Peningkatan radikal bebas dapat mengakibatkan penurunan jumlah NO (10). Produksi dan pelepasan NO berperan dalam pengaturan tonus vaskular. NO bekerja dengan mengaktifkan *guanylyl cyclase* (sGC) dan meningkatkan pembentukan siklik guanosin monofosfat (cGMP) yang akan memicu pelebaran pembuluh darah (11). Penghambatan pembentukan NO dapat dilakukan melalui pemberian L-NAME yang merupakan analog dari L-arginin, sehingga menghambat

mekanisme *nitric oxide synthase* (NOS) dalam menghasilkan NO (12). L-NAME dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah arteri dan penyempitan pembuluh darah ginjal. Kondisi ini ditandai dengan perubahan pada fungsi normal ginjal (1).

Pemeriksaan fungsi ginjal dapat dilakukan dengan berbagai metode. Salah satu metodenya adalah dengan mengukur kadar zat sisa metabolisme tubuh yang dibuang melalui ginjal, yaitu ureum dan kreatinin. Kreatinin merupakan zat sisa dari metabolisme kreatin fosfat dengan kadar yang relatif stabil dalam tubuh (13). Sedangkan urea adalah hasil utama dari pemecahan protein dalam tubuh (14). Penelitian oleh Ntchapda dkk (2020) menunjukkan peningkatan kreatinin serum dan ureum pada tikus hipertensi yang diinduksi L-NAME dapat diturunkan dengan pemberian antioksidan (15).

Antioksidan berperan dalam mengurangi stres oksidatif dengan cara menetralkan radikal bebas yang dapat merusak sel serta jaringan tubuh, termasuk lapisan dalam pembuluh darah (endotelium). Dengan berkurangnya stres oksidatif, fungsi endotelium dapat terjaga dengan baik. Selain itu, antioksidan juga berkontribusi dalam memperbaiki kinerja endotel melalui peningkatan produksi NO, yang berfungsi sebagai vasodilator. Peningkatan kadar NO ini membantu menurunkan tekanan darah dengan melebarkan diameter pembuluh darah dan melancarkan aliran darah (16).

Salah satu tanaman yang diketahui kaya akan antioksidan alami adalah kelapa (*Cocos nucifera*), yang merupakan bahan baku pembuatan *Virgin Coconut Oil* (VCO). VCO mampu mengurangi stres oksidatif dan peroksidasi lipid karena mengandung senyawa fenolik dan  $\alpha$  tokoferol. VCO juga mengandung flavonoid serta asam fenolik yang terdiri dari asam ferulat dan asam p-kumarat yang terbukti memiliki efek protektif terhadap ginjal (17). VCO mengandung asam lemak rantai sedang (MCFA) seperti asam laurat. Pada penelitian Kamisah dkk (2016), VCO dapat mencegah peningkatan tekanan darah pada tikus yang diberi minyak sawit dengan pemanasan berulang kali (18). Sedangkan pada penelitian Dewi dkk (2024), pemberian VCO pada tikus diabetes hiperkolesterolemia, dapat menurunkan kadar ureum dan kreatinin (14).

Selain VCO, *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) yang berasal dari tanaman zaitun juga berpotensi sebagai antioksidan (12). EVOO memiliki kandungan alami seperti senyawa polifenol yang terdiri dari hidroksitirosol dan tirosol, serta senyawa oleocanthal dan oleuropein dalam kelompok secoiridoid. Senyawa fenolik yang ada pada EVOO, memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dan efektif dalam menangkal efek berbahaya dari radikal bebas (19). Pada penelitian Almalki dkk (2020), terjadi penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik pada tikus yang diinduksi doxorubisin ketika diberikan EVOO (20). Penelitian Ghorbel dkk (2017) juga menunjukkan bahwa EVOO dapat menurunkan kadar kreatinin dan ureum pada tikus yang diberi akrilamida (21).

EVOO dan VCO sama-sama mengandung senyawa antioksidan, sehingga kombinasi kedua minyak ini diyakini menghasilkan efek yang sinergis dalam menangkal radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa, kombinasi EVOO dan VCO lebih signifikan dalam mencegah peningkatan cedera biomarker jantung pada tikus yang diinduksi doxorubisin dari pada penggunaan EVOO atau VCO secara tunggal (22). Namun belum ditemukan publikasi mengenai pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar kreatinin dan ureum serum tikus yang diinduksi L-NAME. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi L-NAME.

## 1.2 Rumusan Masalah

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

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap tekanan darah tikus putih yang diinduksi L-NAME

2. Untuk mengetahui pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar kreatinin serum tikus putih yang diinduksi L-NAME
3. Untuk mengetahui pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar ureum tikus putih yang diinduksi L-NAME

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Terdapat pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap tekanan darah tikus putih yang diinduksi L-NAME
2. Terdapat pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar kreatinin serum tikus putih yang diinduksi L-NAME
3. Terdapat pengaruh variasi dosis kombinasi EVOO dan VCO terhadap kadar ureum tikus putih yang diinduksi L-NAME

