

UJI EFEK PROTEKTIF KOMBINASI *EXTRA VIRGIN OLIVE OIL* (EVOO) DAN *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO) TERHADAP STRES OKSIDATIF OTAK PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ISOPROTERENOL

INVESTIGATION THE PROTECTIVE EFFECTS OF A COMBINATION OF EXTRA VIRGIN OLIVE OIL (EVOO) AND VIRGIN COCONUT OIL (VCO) AGAINST OXIDATIVE STRESS IN RAT BRAIN INDUCED BY ISOPROTERENOL

**RAHMA DESTI AYU
N011 19 1093**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**UJI EFEK PROTEKTIF KOMBINASI *EXTRA VIRGIN OLIVE OIL* (EVOO)
DAN *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO) TERHADAP STRES OKSIDATIF
OTAK PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ISOPROTERENOL**

**INVESTIGATION THE PROTECTIVE EFFECTS OF A COMBINATION
OF *EXTRA VIRGIN OLIVE OIL* (EVOO) AND *VIRGIN COCONUT OIL*
(VCO) AGAINST OXIDATIVE STRESS IN RAT BRAIN INDUCED BY
ISOPROTERENOL**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

RAHMA DESTI AYU

N011 19 1093

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**UJI EFEK PROTEKTIF KOMBINASI EXTRA VIRGIN OLIVE OIL
(EVOO) DAN VIRGIN COCONUT OIL (VCO) TERHADAP STRES
OKSIDATIF OTAK PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ISOPROTERENOL**

RAHMA DESTI AYU

N011191093

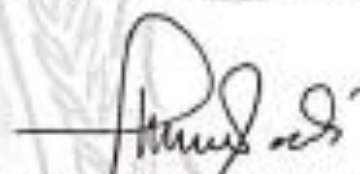
Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Yulia Yusrini Djibir, S.Si., M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19760728 200212 2 003



dr. M. Aryadi Arsyad, MBM.Sc., Ph.D.
NIP. 19760820 200212 1 003

Pada tanggal 12 Juli 2023

SKRIPSI

UJI EFEK PROTEKTIF KOMBINASI *EXTRA VIRGIN OLIVE OIL* (EVOO)
DAN *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO) TERHADAP STRES OKSIDATIF
OTAK PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ISOPROTERENOL

INVESTIGATION THE PROTECTIVE EFFECTS OF A COMBINATION
OF *EXTRA VIRGIN OLIVE OIL* (EVOO) AND *VIRGIN COCONUT OIL*
(VCO) AGAINST OXIDATIVE STRESS IN RAT BRAIN INDUCED BY
ISOPROTERENOL

Disusun dan diajukan oleh :

RAHMA DESTI AYU
N011191093

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 27 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Yulia Yusrini Djahir, S.Si., M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19780728 200212 2 003

Pembimbing Pendamping



dr. M. Aryadi Arsyad, MBM.Sc., Ph.D.
NIP. 19760820 200212 1 003

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rahma Desti Ayu
Nim : N011 19 1093
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa skripsi dengan judul "Uji Efek Protektif Kombinasi *Extra Virgin Olive Oil* (EVOD) dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Terhadap Stres Oksidatif Otak Pada Tikus yang Diinduksi Isoproterenol" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya gunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 11 Juli 2023

Yang menyatakan,



Rahma Desti Ayu
N011 19 1093

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba yang beriman selain ucapan puji syukur ke hadirat Allah Subhanallah Wata'ala, Tuhan yang Maha Mengetahui, pemilik segala ilmu, karena atas petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan.

Sungguh banyak kendala yang penulis hadapi dalam rangka penyusunan skripsi ini, namun berkat dukungan dan bantuan berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghanturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. Selaku pembimbing utama dan Bapak dr. M. Aryadi Arsyad, MBM.Sc., Ph.D. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaga, membimbing, mengarahkan serta memberi motivasi dan masukan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt dan Ibu A. Anggriani, S.Si., M.Clin. Pharm., Apt. Selaku penguji atas saran dan masukannya demi hasil penelitian yang maksimal
3. Dekan dan para wakil dekan yang senantiasa memberikan fasilitas serta pendidikan kepada penulis dalam menunjang proses penyelesaian skripsi.

4. Ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen penasehat akademik yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasi dalam proses studi hingga penyelesaian skripsi.
5. Para Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan ilmu, motivasi, dan fasilitas dalam menunjang proses penyelesaian skripsi.

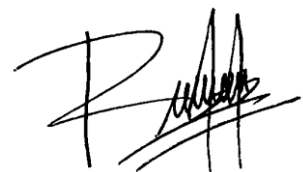
Demikian pula penulis menyampaikan terima kasih kepada seluruh staf Fakultas Farmasi atas segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.

Terkhusus lagi kepada Nur Rahmi, kak Syaadatun Nadiah, dan Kak Fitriyani selaku rekan tim penelitian untuk bantuan tenaga, waktu, doa dan semangat yang telah diberikan. Rekan-rekan korps Asisten Laboratorium Farmasi Klinik dan laboran yang memberikan dukungan, ilmu dan menyediakan fasilitas kepada penulis selama melaksanakan penelitian. Teman-teman Tems Squad dan teman terdekat selama masa perkuliahan, Putri Ardinarayanti, Regina Aulia Puspita, Zahra Aranda Rizal, Nurul Azizah Hamid, Titi Payung, Nurul Isnaini, Della Asmayani, Giska Andinna, dan Aulia Zahraeni untuk bantuan, doa dan semangat yang diberikan. Teman-teman Tari Dexi, Salwa Nurul Shafira, Nadiyah Mardhatilah Armi, Putri Wulandari Resky Ananda, dan Putri Mahfuzah, yang senantiasa memberikan dukungan, semangat dan bantuan. Demikian pula penulis menyampaikan terima kasih kepada teman-teman angkatan 2019 Farmasi (DEXIGEN) atas dukungan, motivasi, dan

bantuan dalam penyusunan skripsi. Serta kepada seluruh pihak yang telah membantu namun tidak sempat disebutkan namanya satu persatu. Semoga semua kebaikan yang diberikan mendapatkan balasan yang berlipat ganda. Akhirnya semua ini tiada artinya tanpa dukungan moril dari orang tua tercinta, Ibu Gustina dan Bapak Undare tercinta yang senantiasa memberikan doa, dukungan yang begitu besar dan restu kepada penulis, serta kakak tercinta Aswindah Junita dan keluarga tercinta.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan tanggapan dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan kedepannya.

Makassar, 11 Juli 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Rahma Desti Ayu', with a stylized, cursive script.

Rahma Desti Ayu

ABSTRAK

RAHMA DESTI AYU. Uji Efek Protektif *Kombinasi Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Terhadap Stres Oksidatif Otak Pada Tikus Yang Diinduksi Isoproterenol (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan M. Aryadi Arsyad).

Infark miokard bisa memberi dampak kerusakan ke organ lain termasuk otak dan kemungkinan kerusakan organ ini disebabkan oleh peningkatan aktivitas lipid peroksidasi. *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) memiliki kandungan *fatty acid* yang tinggi, polifenol dan kandungan α -tokoferol yang berperan sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek protektif dari kombinasi EVOO-VCO terhadap stres oksidatif otak pada tikus yang diinduksi Isoproterenol. Digunakan 30 tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol normal, kelompok negatif, serta kelompok perlakuan yang diberikan kombinasi EVOO-VCO rasio 1:1, 1:2, dan 2:1. Perlakuan dilakukan selama 14 hari dan pada hari ke 14 dan 15 Isoproterenol diinjeksikan secara subkutan. Setelah 24 jam, dilakukan pembedahan untuk pengambilan organ otak tikus. Pengukuran kadar malondialdehid (MDA) otak dilakukan menggunakan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS). Hasil penelitian menunjukkan tikus yang diberikan induksi Isoproterenol mengalami peningkatan kadar MDA otak jika dibandingkan dengan kelompok normal ($p < 0,05$), sebesar 0,116 $\mu\text{g/ml}$. Kelompok pemberian kombinasi EVOO-VCO 1:1 memiliki rata-rata kadar MDA otak sebesar 0,202 $\mu\text{g/ml}$, kelompok 1:2 sebesar 0,126 $\mu\text{g/ml}$, dan kelompok 2:1 sebesar 0,131 $\mu\text{g/ml}$. Hasil statistik menunjukkan terjadi penghambatan signifikan terhadap kadar MDA ($p < 0,05$), pada semua variasi kombinasi. Kesimpulan kombinasi EVOO-VCO 1:2 efektif dalam menghambat aktivitas lipid peroksidasi otak pada tikus yang diinduksi Isoproterenol.

Kata kunci: *Extra Virgin Olive Oil*, *Virgin Coconut Oil*, lipid peroksidasi, dan malondialdehid.

ABSTRACT

RAHMA DESTI AYU. Investigation The Protective Effects of A Combination of Extra Virgin Olive Oil (EVOO) and Virgin Coconut Oil (VCO) Against Oxidative Stress In Rat Brain Induced By Isoproterenol

Myocardial infarction has the potential to cause damage to various organs, including the brain, and this damage is attributed to increased Oxidative stress activity. Extra Virgin Olive Oil (EVOO) and Virgin Coconut Oil (VCO) contain abundant quantities of fatty acids, polyphenols, and α -tocopherol, which act as antioxidants. The objective of this study is to evaluate the protective effects of the EVOO-VCO combination on brain lipid peroxidation activity in rats induced with Isoproterenol. A total of thirty rats were divided into five treatment groups: the normal control group, negative control group, and three treatment groups receiving different ratios of the EVOO-VCO combination (1:1, 1:2, and 2:1). The treatment lasted for 14 days, with Isoproterenol administered subcutaneously on days 14 and 15. After a 24-hour interval, surgical procedures were performed to extract the rats' brain organs. The measurement of malondialdehyde (MDA) levels in the brain was conducted using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) method. The results demonstrated that rats induced with Isoproterenol showed elevated brain MDA levels compared to the normal group ($p < 0.05$), with a recorded value of 0.116 $\mu\text{g/ml}$. The group administered the EVOO-VCO combination in a ratio of 1:1 exhibited an average brain MDA level of 0.202 $\mu\text{g/ml}$, while the 1:2 group displayed 0.126 $\mu\text{g/ml}$, and the 2:1 group exhibited 0.131 $\mu\text{g/ml}$. Statistical analysis revealed a significant inhibition of MDA levels ($p < 0.05$) across all combination variations. In conclusion, the combination of EVOO-VCO in a ratio of 1:2 proves to be effective in inhibiting brain lipid peroxidation activity in Isoproterenol-induced rats

Kata kunci: *Extra Virgin Olive Oil*, *Virgin Coconut Oil*, lipid peroxidation, dan malondialdehyde.

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 <i>Extra Virgin Olive Oil (EVOO)</i>	5
II.1.1 Definisi Zaitun	5
II.1.2 Klasifikasi Zaitun	5
II.1.3 Kandungan dan Manfaat	5
II.2 <i>Virgin Coconut Oil (VCO)</i>	6
II.2.1 Definisi VCO	6
II.2.2 Klasifikasi Kelapa	7
II.2.3 Kandungan dan Manfaat	7

II.3 Isoproterenol	8
II.4 Stres Oksidatif	10
II.4.1 Peroksidasi Lipid	10
II.4.2 Malondialdehida	11
II.4.3 Pengukuran Malondialdehida	11
II.5 Otak	11
II.5.1 Edema Otak	11
BAB III METODE PENELITIAN	15
III.1 Alat dan Bahan	15
III.2 Metode Kerja	16
III.2.1 Perizinan dan Kode Etik Penelitian	16
III.2.2 Penyiapan Hewan Uji	16
III.2.3 Perhitungan Dosis Isoproterenol	16
III.2.4 Pembuatan Kombinasi EVOO dan VCO	16
III.2.5 Prosedur Percobaan	17
III.2.6 Penentuan Bobot Organ Relatif	18
III.2.6.1 Bobot Badan	18
III.2.6.2 Bobot Organ Otak	18
III.2.7 Penentuan Kurva Baku	19
III.2.6.1 Pembuatan Larutan Asam Trikloroasetat (TCA) 10%	18
III.2.6.2 Pembuatan Larutan Asam Tiobarbiturat (TBA) 1%	18
III.2.6.3 Pembuatan <i>Phosphate Buffer Saline</i> pH 7,4	18
III.2.6.4 Pembuatan Larutan Kurva Baku	19

III.2.7 Pengukuran Kadar MDA	19
III.3 Analisis Data	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	21
IV.1 Hasil Penelitian	21
IV.1.1 Kurva Baku	21
IV.1.2 Analisis Kadar Malondialdehida (MDA) Otak	21
IV.1.3 Analisis Bobot Organ Otak	23
IV.2 Pembahasan	25
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	28
V.1 Kesimpulan	28
V.2 Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN	35

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Efek protektif kombinasi EVOO-VCO terhadap lipid peroksidasi otak	22
2. Bobot rata-rata organ otak	23
3. Absorbansi TMP (Standar MDA)	39
4. Data bobot organ otak dan berat badan	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Mekanisme Edema Vasogenik dan Sitotoksik	13
2. Grafik perbandingan rata-rata bobot organ otak tikus antar kelompok perlakuan	22
3. Kurva Baku Malondialdehida	23
4. Grafik perbandingan rata-rata kadar MDA otak antar kelompok perlakuan	24
5. Tikus (<i>Rattus novergicus</i>)	46
6. Isoproterenol	46
7. TMP	47
8. <i>Virgin Cononut Oil</i>	47
9. <i>Extra Virgin Olive Oil</i>	47
10. Pemberian kombinasi EVOO-VCO	48
11. Proses penimbangan Isoproterenol	48
12. Proses pembedahan hewan uji	48
13. Proses pemberian nitrogen cair pada organ otak	49
14. Proses penggerusan organ otak	49
15. Proses sentrifuge organ otak tikus	49
16. Sampel Otak setelah preparasi	50

17. Pengukuran kadar MDA	50
18. Organ otak yang telah dibedah	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja	35
2. Pengukuran Kurva Baku	36
3. Pengukuran Kadar Malondialdehida (MDA)	37
4. Spektrum Absorbansi Kurva Baku	38
5. Hasil Pengukuran Kurva Baku	39
6. Hasil Pengukuran Kelompok kontrol dan perlakuan	40
7. Data Bobot Organ Otak dan Berat Badan	42
8. Perhitungan Dosis	43
9. Hasil Data Statistik One Way Anova	44
10. Dokumentasi	47
11. Rekomendasi Persetujuan Etik	52

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Infark miokard merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas diseluruh dunia (Virani et al., 2021). Infark miokardium disebabkan karena penurunan atau penghentian aliran darah ke bagian miokardium sehingga terjadi kekurangan suplai oksigen yang berkepanjangan dan menyebabkan kematian sel miokard dan nekrosis (Ojha dan Dhamoon, 2021). Infark miokard bisa memberi dampak kerusakan ke organ lain termasuk otak dan kemungkinan kerusakan organ ini disebabkan oleh peningkatan aktivitas lipid peroksidasi.

Isoproterenol (ISO) adalah agonis reseptor β -adrenergik non-selektif (Szymanski & Singh, 2022). ISO digunakan untuk pasien bradikardia yang dapat menyebabkan peningkatan denyut dan kontraktilitas jantung (Siddiqui *et al.*, 2016). Isoproterenol juga mengubah sistem pertahanan antioksidan jaringan dan menyebabkan gangguan keseimbangan antara pembentukan radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidatif (Panda *et al.*, 2017). Penggunaan Isoproterenol berdasarkan patofisiologi dan perubahan biokimia memicu terjadinya peningkatan radikal bebas, hiperlipidemia, inflamasi, nekrosis, dan peningkatan kelebihan kalsium (Otman *et al.*, 2017).

Pemberian induksi ISO dengan dosis tinggi pada tikus *Rattus novergicus* dapat digunakan sebagai model infark miokard (Mohamed *et*

al., 2021). Sejalan dengan terjadinya infark miokard ternyata ISO juga dapat memicu terjadinya edema pada otak. Husni dkk (2021) melaporkan bahwa terjadi kerusakan pada otak tikus yang diinduksi ISO yang ditandai dengan pembengkakan sel astrosit, dilatasi pembuluh darah atau matriks yang sembab. Edema otak pada tikus yang diinduksi ISO terjadi melalui mekanisme kerusakan jantung. Kegagalan otot jantung dalam memompa darah ke seluruh tubuh menyebabkan keadaan hipoksia dan iskemia akut pada otak akibat tidak adekuatnya suplai nutrisi dan oksigen (Michinaga & Koyama, 2015). Keadaan ini mengakibatkan terganggunya mekanisme homeostatik berupa deplesi ATP pada intraseluler sehingga terjadi disfungsi pada pompa Na-K dan menyebabkan edema otak jenis sitotoksik dalam hitungan menit (Price & LorraineMW, 2016).

Salah satu penanda terjadinya edema otak adalah peningkatan bobot organ otak dan peningkatan produk lipid peroksidasi seperti malondialdehid yang terjadi karena keadaan hipoksia yang meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang berakibat terjadinya stres oksidatif pada sel (Priyanti & Jusman, 2016), karena patofisiologi toksisitas Isoproterenol pada organ otak dipicu oleh adanya peningkatan lipid peroksidasi yang disebabkan oleh senyawa oksigen reaktif (ROS) maka dibutuhkan penangkal yang dapat memberikan efek melindungi organ otak. Senyawa protektif ini diharapkan memiliki kemampuan antioksidan yang baik sehingga dapat melindungi sel terhadap toksisitas Isoproterenol. Senyawa-senyawa yang memiliki potensi sebagai

antioksidan dapat ditemukan pada *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) yang memiliki aktivitas sebagai pengikat spesies oksigen reaktif (ROS) (Djalil *et al.*, 2019).

Virgin Coconut Oil (VCO) merupakan minyak kelapa yang diperoleh dari ekstraksi daging buah kelapa (Kusuma dan Putri, 2020). VCO mengandung polifenol tinggi yang dapat meningkatkan enzim antioksidan seperti SOD dan GSH yang dapat mengikat oksigen reaktif (Lie *et al.*, 2019). Beberapa penelitian membuktikan bahwa VCO memiliki sifat antibakteri, analgesik, antioksidan, dan anti-inflamasi yang baik yang banyak memberikan manfaat kesehatan (Ropan, 2016; Kusuma dan Putri, 2020).

Extra Virgin Olive Oil (EVOO) merupakan minyak zaitun yang mengandung asam lemak tak jenuh dan polifenol dalam konsentrasi yang tinggi selain itu juga mengandung vitamin E yang dapat bertindak sebagai antioksidan (Kamri *et al.*, 2021). EVOO diasumsikan memiliki potensi antioksidan yang lebih tinggi daripada VCO (Djalil *et al.*, 2019).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melihat bagaimana potensi penggunaan kombinasi *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dalam mencegah lipid peroksidasi pada otak tikus yang diinduksi Isoproterenol.

I.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kombinasi *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat mencegah lipid peroksidasi pada otak tikus yang diinduksi Isoproterenol?
2. Berapakah rasio kombinasi EVOO:VCO yang paling efektif untuk mencegah lipid peroksidasi pada otak tikus yang diinduksi Isoproterenol?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk menguji efek protektif variasi kombinasi *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) terhadap aktivitas lipid peroksidasi pada otak tikus yang diinduksi Isoproterenol.
2. Untuk menentukan rasio kombinasi EVOO:VCO yang paling efektif untuk mencegah lipid peroksidasi pada otak tikus yang diinduksi Isoproterenol.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO)

II.1.1 Definisi Zaitun

Buah Zaitun (*Olea europaea* L) merupakan buah dari pohon zaitun yang berukuran kecil. Pohon zaitun berasal dari wilayah Mediterania yang merupakan penghasil zaitun utama yang memiliki 2 musim yaitu musim panas dan musim dingin, minyak zaitun merupakan produk unggulan dari buah zaitun (Jimenez-Lopez *et al.*, 2020)

II.1.2 Klasifikasi buah zaitun (Itis, 2022)

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Tracheophyta
Sub Divisio	: Spermatophytina
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Lamiales
Familia	: Oleaceae
Genus	: <i>Olea</i> L.
Spesies	: <i>Olea europaea</i> L.

II.1.3 Kandungan dan Manfaat

Minyak zaitun mengandung asam lemak tak jenuh yang tinggi yang mencapai 85% dari komposisinya. EVOO memiliki kandungan *monounsaturated Fatty Acid* (MUFA) yang tinggi sekitar 65-83% terutama

asam linoleat, EVOO juga mengandung senyawa fenolik seperti hidroksitirosol dan turunannya (oleuropein dan tyrosol), tokoferol dan squalene (Roman *et al.*, 2019; Jimenez-Lopez *et al.*, 2020). *Hydroxytyrosol* merupakan senyawa polifenol yang memiliki kekuatan sebagai antioksidan kuat dalam minyak zaitu (Bubonja *et al.*, 2011).

EVOO memiliki manfaat sebagai antioksidan yang dapat mengurangi risiko trombotik, peradangan, aterosklerosis, stres oksidatif dan kanker (Mustikyantoro, 2020). EVOO dapat bertindak sebagai neuroprotektif karena sifat antioksidannya yang dapat mengurangi stres oksidatif karena komposisi asam lemak tak jenuh tunggal misalnya asam oleat dan aktivitas antioksidan senyawa fenolik misalnya Hidroksitirosol (Tasset *et al.*, 2011).

II.2 Virgin Coconut Oil (VCO)

II.2.1 Definisi VCO

Virgin Coconut Oil (VCO) merupakan produk dari buah kelapa murni yang memiliki nilai jual tinggi yang diolah dengan menggunakan suhu rendah. Beberapa metode yang saat ini banyak digunakan dalam pembuatan VCO yaitu metode pemancingan minyak, metode fermentasi dan metode sentrifugasi (Anwar dan Salima, 2016). VCO memiliki bau khas minyak kelapa segar dan tidak berbau tengik (BSN, 2008).

Perbedaan utama VCO dibandingkan minyak kelapa komersial adalah dari baunya, VCO berbau harum dan rasa khas sementara minyak kelapa komersial tidak mempunyai sifat khas (Sutarmi dan Rozaline,

2006). Karakteristik VCO yang baik yaitu berwarna bening jernih (*watercolourless*) (Putranto et al., 2022)

II.2.2 Klasifikasi Tanaman Kelapa (Itis, 2022)

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Tracheophyta
Sub Divisio	: Spermatophytina
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Arecales
Familia	: Arecaceae
Genus	: Cocos L.
Species	: <i>Cocos nucifera</i> L.

II.2.3 Kandungan dan Manfaat

VCO mengandung banyak asam laurat dan asam lemak dengan sifat anti-oksidatifnya (Famurewa *et al.*, 2017). VCO memiliki kandungan *Medium Chain Fatty Acid* (MCFA) yang tinggi terdiri dari asam kaproat, asam kaprat, asam kaprilat dan asam laurat, selain itu VCO juga mengandung asam miristat, asam palmitat, dan asam stearat (Babu *et al.*, 2014). Asam laurat merupakan asam lemak jenuh berantai sedang (MCFA) yang terkandung dalam VCO sebanyak 50%-70% yang merupakan sumber energi instan dalam tubuh (Nova *et al.*, 2022).

Polifenol yang terkandung dalam VCO dapat meningkatkan kadar antioksidan yang dapat mengurangi peroksidasi lipid serta meningkatkan enzim antioksidan seperti SOD dan GSH yang dapat mengikat ROS

(Zakaria *et al.*, 2011). Aktivitas antioksidan dari polifenol dapat menetralkan radikal bebas dengan memberikan elektron atau atom hidrogen ke berbagai spesies oksigen reaktif karena strukturnya mengandung sejumlah besar gugus hidroksil (Yang *et al.*, 2020). Sifat antioksidan dari polifenol memiliki efek potensial terutama untuk pencegahan kanker, penyakit kardiovaskular, dan patologi lainnya (Walter *et al.*, 2011)

Kandungan antioksidan dalam VCO sangat tinggi seperti α -tokoferol dan polifenol yang dapat mengurangi tekanan oksidatif yang toksik (Hasibuan *et al.*, 2018). VCO memiliki kelebihan dibandingkan minyak kelapa lainnya yaitu asam lemak bebas dan kadar airnya rendah, daya simpannya lebih lama serta dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku farmasi dan kosmetika (Putranto *et al.*, 2022). Kandungan fenol yang tinggi pada VCO dapat mengurangi kandungan peroksidasi lipid (Mansor *et al.*, 2012). Kandungan MCFA pada VCO meningkatkan metabolisme energi serebral, hal tersebut terjadi karena MCFA dimetabolisme dalam mitokondria hati dan menghasilkan pembentukan β -hidroksibutirat (BHB), asetoasetat, dan aseton. Selain glukosa sel-sel otak dapat menggunakan keton yang berasal dari hati sebagai bahan bakar (Chatterjee *et al.*, 2020; Fernando *et al.*, 2015).

II.3 Isoproterenol (ISO)

Isoproterenol atau juga dikenal sebagai isoprenalin merupakan obat yang digunakan untuk mengobati kondisi bradikardia, Isoproterenol memiliki waktu paruh 2,5 – 5 menit setelah diberikan, dimetabolisme di

hati dan paru dan eksresi melalui urin dalam bentuk konjugat sulfat (Szymanski & Singh, 2022). Isoproterenol disintesis secara kimiawi dari katekolamin dan merupakan agonis b-adrenergik non selektif yang dapat menyebabkan stres oksidatif pada miokardium dan menyebabkan nekrosis seperti infark (Wang *et al.*, 2016). Isoproterenol menyebabkan perubahan permeabilitas pada mitokondria, peningkatan kalsium serta peningkatan radikal bebas yang mengakibatkan terjadinya kerusakan lipid, protein dan DNA pada otot jantung yang mengindikasikan terjadinya apoptosis dan nekrosis pada otot jantung (Husni *et al.*, 2021).

Isoproterenol dosis 85 mg/kg digunakan untuk menginduksi infark miokard yang menyebabkan penurunan aktivitas biomarker jantung seperti LDH, AST, dan penurunan antioksidan seperti SOD, katalase dan glutathion bersama dengan terjadinya peningkatan yang signifikan MDA (Hasan *et al.*, 2017). Isoproterenol ketika diberikan pada hewan dalam dosis tinggi dapat menyebabkan nekrosis seperti infark pada otot jantung yang secara morfologi mirip IMA pada manusia (Evrans *et al.*, 2014). Injeksi Isoproterenol secara subkutan pada tikus dilaporkan meningkatkan detak jantung dan berat jantung, peningkatan berat jantung dihubungkan dengan peningkatan kadar air dalam jaringan jantung. Setiap 1% kandungan air miokard menghasilkan kemungkinan penurunan fungsi miokard sebesar 10%, juga menimbulkan ruang intamuskular edema yang luas. Iso dilaporkan memicu produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dengan menghabiskan antioksidan endogen, ISO secara signifikan

meningkatkan kadar MDA dan menurunkan kadar GSH dalam serum tikus (Kim *et al.*, 2021). Stres oksidatif dianggap sebagai salah satu mekanisme terjadinya IMA yang diinduksi oleh ISO. Eksperimental IMA pada tikus yang diinduksi ISO diberikan dengan injeksi satu atau dua dosis ISO 24 jam terpisah (Kannan & Quine, 2011).

Isoproterenol juga dapat menyebabkan terjadinya edema otak yang ditandai dengan terjadinya kerusakan otak berupa pembengkakan sel astrosit, dilatasi pembuluh darah serta matriks yang sembab (Husni *et al.*, 2021).

II.4 Stres Oksidatif

Ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh menyebabkan terjadinya stres oksidatif (Zalukhu *et al.*, 2016). Salah satu penyebab terjadinya stres oksidatif yaitu keadaan hipoksia yang berkepanjangan dan menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel jaringan (Zainuri dan Wanandi, 2012). Stres oksidatif merupakan faktor pemicu terjadinya penyakit kronis dan inflamasi serta mengakibatkan berbagai penyakit degeneratif seperti kanker, diabetes melitus, aterosklerosis yang menjadi penyebab terjadinya penyakit jantung atau gagal jantung (Ziaadini *et al.*, 2017 ;Wibawa *et al.*, 2020).

II.4.1 Peroksidasi lipid

Peroksidasi lipid adalah peristiwa oksidasi lipid secara biologis yang terdiri dari 3 tahap yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi, produk dari peroksidasi lipid adalah aldehid reaktif seperti malondialdehid dan 4-

hidroksinonenal (Kapusta *et al.*, 2018). Peroksidasi lipid yang disebabkan oleh radikal bebas menghasilkan penghancuran area kaya lipid seperti membran sel dan terjadi pembentukan aldehida yang sangat reaktif seperti MDA (Ghonimi *et al.*, 2021). Peroksidasi lipid merusak fosfolipid, fosfolipid teroksidasi dapat berperan dalam berbagai penyakit inflamasi dan sering memediasi perubahan proinflamasi. Peroksidasi lipid memainkan peran penting dalam apoptosis. Produk peroksidasi lipid berinteraksi dengan reseptor membran dan faktor/penekan transkripsi untuk menginduksi pensinyalan untuk apoptosis (Su *et al.*, 2019).

II.4.2 Malondialdehid (MDA)

Malondialdehida merupakan produk akhir dari oksidasi asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang berfungsi sebagai penanda peristiwa peroksidasi lipid yang merupakan indeks dari stres oksidatif (Ghonimi *et al.*, 2021; Kapusta *et al.*, 2018). MDA menunjukkan reaktivitas tinggi dan memiliki kemampuan untuk membentuk adisi dengan banyak molekul biologis seperti terikat pada gugus DNA dan asam amino dalam protein (Ito *et al.*, 2019). MDA menunjukkan sifat sitotoksik, mutagenik dan karsinogenik (Calyniuk *et al.*, 2016).

Tingginya kadar MDA dalam sel menimbulkan banyak konsekuensi biologis seperti hilangnya proliferasi sel, perubahan ekspresi gen, mutasi, kerusakan oksidatif yang dapat menyebabkan terganggunya metabolisme sel menyebabkan hilangnya integritas sel (Calyniuk *et al.*, 2016).

II.4.3 Pengukuran Malondialdehid (MDA)

Pengukuran MDA dengan metode *tiobarbituric Acid* (TBARS) dapat diukur dengan kolorimetri 532 nm dan merupakan metode yang mudah dan murah biaya sehingga paling sering digunakan di laboratorium klinis (Ito *et al.*, 2019; Morales & Munne, 2019).

II.5 Otak

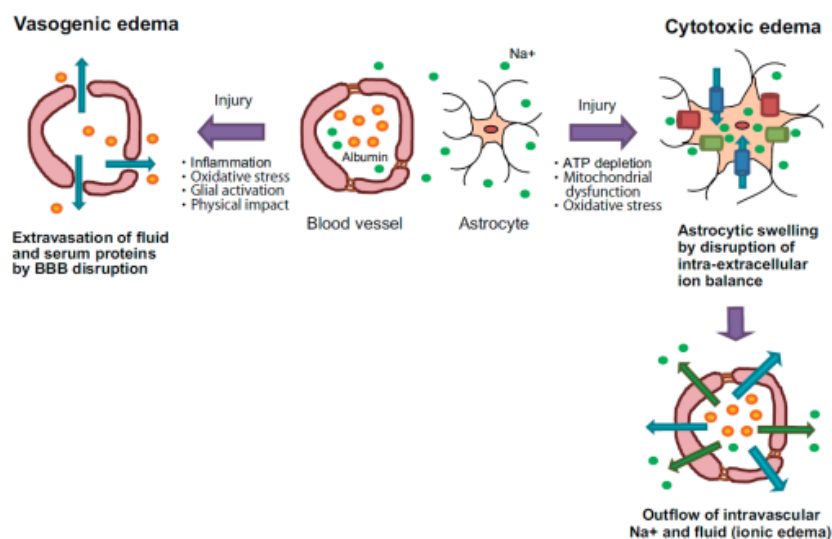
Otak merupakan sistem saraf pusat yang memiliki peran penting dalam mengatur keseluruhan kerja organ tubuh (Ibrahim *et al.*, 2015). Otak merupakan organ yang metabolismenya sangat aktif sehingga menggunakan 20% dari total oksigen dan glukosa yang masuk ke dalam tubuh, tingginya metabolisme di otak menyebabkan otak sensitif terhadap stres oksidatif (Mudjihartini *et al.*, 2017). Jaringan otak terbentuk dari lipoprotein dengan konsentrasi *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) tinggi yang mudah mengalami peroksidasi lipid, jaringan otak juga memiliki kadar ion-ion logam yang tinggi dengan kapasitas antioksidasi endogen yang relatif rendah bila dibandingkan dengan organ lain sehingga mudah mengalami stres oksidatif (Suarjaya *et al.*, 2012).

Stres oksidatif terjadi ketika kemampuan sistem pertahanan antioksidan di otak berkurang dan produksi radikal bebas berlebihan (Salim S, 2017). Berbagai penyakit neurogeneratif seperti *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (ALS), Parkinson, dan Alzheimer disebabkan karena stres oksidatif yang mempengaruhi fungsi normal mitokondria (Manoharan *et al.*, 2016).

II.5.1 Edema Otak

Edema otak merupakan kondisi ketika terjadi akumulasi cairan yang berlebih pada ruang intrakranial dan atau ekstraseluler dari otak (Husni *et al.*, 2021). Akumulasi cairan yang abnormal menyebabkan peningkatan volume otak dan peningkatan tekanan intrakranial (Bosoi & Rose, 2013). Edema otak dapat disebabkan karena trauma kepala, tumor otak, hipoksia, gangguan metabolisme, atau hipertensi akut (Stokum *et al.*, 2016). Edema otak dibagi menjadi 4 kelompok yaitu edema vasogenik, sitotoksik, interstisial, dan osmotik (Husna & Dalhar, 2017).

Edema otak sitotoksik terjadi akibat adanya gangguan aliran darah ke otak dan mengakibatkan terjadinya kondisi hipoksi-iskemia akut pada otak sehingga mekanisme homeostatik terganggu (Husni *et al.*, 2021). Kondisi ini ditandai dengan akumulasi cairan intraseluler dan Na^+ yang mengakibatkan pembengkakan sel (Michinaga & Koyama, 2015).



Gambar 1. Mekanisme edema vasogenik dan sitotoksik (Michinaga & Koyama, 2015)

Edema otak yang terjadi setelah pemberian Isoproterenol terjadi melalui mekanisme kerusakan jantung (Muhammad, 2020). Pada keadaan infark miokard akut, otot jantung mengalami kegagalan fungsi akibat adanya gangguan aliran darah pada otot jantung, kegagalan otot jantung dalam memompa darah ke seluruh tubuh menyebabkan perfusi ke berbagai organ termasuk otak tidak adekuat (Husni *et al.*, 2021). Penurunan pasokan darah ke otak menyebabkan keadaan hipoksia dan iskemia akut, keadaan ini mengakibatkan terganggunya mekanisme hemostatik berupa deplesi ATP pada intraseluler sehingga terjadi disfungsi pada pompa Na-K (Michinaga & Koyama, 2015), Kemudian menyebabkan akumulasi cairan intraseluler neuron, sel glial, akson dan selubung myelin (Ismay & Fahmi, 2020).