

RINGKASAN

YUSMA INDAH JAYADI. Efikasi Minuman Lemon dan Madu Terhadap Penurunan Tekanan Darah, Kadar ADMA dan F2 Isoprostan Penderita Hipertensi. Dibimbing oleh AHMAD SULAEMAN, ENY PALUPI, MIRA DEWI, HARDINSYAH.

Hipertensi adalah kondisi medis serius yang dapat meningkatkan risiko penyakit jantung, otak, ginjal, dan penyakit lainnya. Kondisi ini merupakan penyebab utama kematian dini di seluruh dunia. Laporan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 menunjukkan penurunan prevalensi hipertensi untuk usia lebih dari 18 tahun dari 34,1% pada tahun 2018 menjadi 30,8% pada tahun 2023, namun dari data tersebut hanya 0,7% yang mengonsumsi obat antihipertensi. Data lainnya menyebutkan bahwa hipertensi (22,2%) menjadi penyebab disabilitas tertinggi kedua setelah kelainan bawaan (46,9%) (Kemenkes 2023). Faktor risiko yang dapat diubah pada penderita hipertensi salah satunya adalah pola makan tidak sehat yaitu konsumsi garam berlebihan, diet tinggi lemak jenuh dan lemak trans, serta rendah konsumsi buah dan sayuran. *Citrus limon* adalah salah satu buah yang secara historis masyarakat mulai mengonsumsi lemon sejak mereka menyadari buah-buahan tersebut dapat mengobati ragam penyakit. Hingga saat ini, peningkatan permintaan buah lemon segar atau jus segar juga didorong oleh banyaknya fitokimia alami yang dimilikinya antara lain asam sitrat, asam askorbat, mineral, dan flavonoid. Hesperidin dan eriocitrin adalah flavonon yang tertinggi terdapat pada sari lemon. Senyawa bioaktif ini mengurangi mediator inflamasi dan spesies oksigen reaktif (ROS) dalam tubuh melalui penghambatan NADPH oksidase (Maaliki, 2019) serta menunjukkan efek potensial pada dimetilarginin asimetris (ADMA) yang merupakan penanda disfungsi endotel (Grosse *et al.* 2020). ROS, seperti superoksida dan hidroksil radikal, dapat menyerang asam lemak tak jenuh dalam membran sel, mengakibatkan peroksidasi lipid. Proses ini menghasilkan berbagai produk sekunder, termasuk F2-isoprostan. Peroksidasi lipid ini menciptakan siklus kerusakan yang berkelanjutan (Montine *et al.* 2005). Selain lemon yang memiliki beberapa keunggulan, berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa konsumsi madu dapat meningkatkan bioavailabilitas oksida nitrat (NO), sebuah molekul vasodilator yang krusial dalam menjaga kesehatan pembuluh darah. Madu adalah sumber yang kaya akan asam ferulat. Oleh karena itu, konsumsi madu sangat dianjurkan untuk meningkatkan kesehatan vaskular pada populasi klinis (Ahmed *et al.* 2018)

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan formulasi produk minuman lemon dan madu serta menganalisis pengaruhnya untuk subjek hipertensi. Tujuan khusus penelitian ini adalah 1. Mengkaji efek intervensi lemon atau madu terhadap tekanan darah atau biomarker hipertensi menggunakan sistematik literatur review; 2. Mengkaji potensi metabolit sekunder lemon dan madu inhibitor NADPH oksidase dan regulasi aktivitas Nitrit Oksida (NO) melalui pendekatan *in silico*; 3. Mengembangkan minuman lemon dan madu yang dianalisis secara fisik, sensori, dan kimia; 4. Mengkaji aspek keamanan melalui analisis mikrobiologi dan stabilitas melalui estimasi umur simpan pada minuman lemon dan madu terpilih; 5. Mengkaji pengaruh pemberian minuman lemon dan madu terhadap potensinya menurunkan kadar F2 Isoprostan, kadar ADMA dan tekanan darah sistolik dan diastolik pada kelompok hipertensi.

Penelitian ini akan dilakukan melalui tiga tahapan. Tahapan pertama yaitu diawali dengan sistematik literatur review untuk menganalisis efikasi lemon atau madu sebagai anti-hipertensi. Potensi metabolik sekunder lemon dalam inhibitor NADPH oksidase dan regulasi Nitrit Oksida dilakukan secara *in silico*. Selain itu, pengembangan minuman lemon dan madu dengan desain penelitian yaitu Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan perlakuan perbedaan formulasi, dimana terdapat 3 formula minuman lemon dan madu kemudian dilakukan uji fisik, sensori dan sensori. Penelitian tahap kedua yaitu mengkaji aspek keamanan dan stabilisasi dengan melakukan analisis mikroba dan estimasi daya simpan pada formula terpilih. Tahapan ketiga yaitu uji klinis dengan desain *randomized controlled trial (RCT) crossover* untuk menganalisis pengaruhnya terhadap tekanan darah diastolik dan sistolik, kadar ADMA dan biomarker stress oksidatif yaitu F2 Isoprostan.

Rencana waktu penelitian akan dilakukan pada bulan Februari 2025- Februari 2026. Jenis

lemon yang digunakan adalah *Citrus x limon* (L.) Osbeck, suku rutaceae. Pada tahap awal penelitian dilakukan kajian pustaka secara komprehensif melalui *Systematic Review* dengan menggunakan *PRISMA* dan *Rayyan.ai*. Selain itu, dilakukan pula studi *in silico* melalui penambatan molekular untuk mendapatkan gambaran awal mengenai energi bebas Gibbs, jenis interaksi, serta visualisasi ligan. Pengembangan produk dengan pengukuran karakteristik fisik, sensori dan kimia. Parameter yang diukur pada fisik meliputi warna (L^* , a^* dan b^*), viskositas (cP), total padatan dan derajat keasaman (pH). Pada kimia meliputi proksimat (karbohidrat, lemak, protein, kadar air dan kadar abu, kadar serat), aktivitas antioksidan, total flavonoid, kadar hesperidin dan asam ferulat. Sedangkan pada sensori, afektif yaitu hedonik dan deskriptif yaitu QDA. Pada tahap kedua untuk formula terpilih dilakukan analisis mikrobiologis dan estimasi umur simpan, sedangkan pada akhir penelitian atau tahap ketiga dilakukan uji klinis, beberapa kriteria harus dipenuhi untuk menjadi subjek penelitian. Adapun kriteria inklusi sebagai berikut: jenis kelamin laki-laki berusia antara 30 hingga 50 tahun, memiliki tekanan darah sistolik antara 120 - 159 mmHg dan diastolik 80 - 99 mmHg, mampu berkomunikasi dengan baik, tidak mengalami gastritis dan GERD, tidak mengonsumsi obat hipertensi sesuai dengan keterangan dokter atau suplemen. Selain itu, subjek harus bersedia berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi meliputi rencana meninggalkan kota lebih dari satu minggu, memiliki penyakit kronis seperti diabetes melitus, ginjal, dan lain-lain, memiliki alergi pada produk intervensi, berpartisipasi dalam penelitian lain yang berlangsung secara bersamaan, dan mengikuti terapi atau pengobatan alternatif untuk hipertensi seperti akupuntur dan lain-lain.

Penelitian ini menggunakan desain *randomized controlled trial* (RCT) *crossover* dimana setiap subjek menjalani kedua perlakuan yang dibagi secara acak untuk mendapatkan urutan perlakuan dengan total keseluruhan adalah 23 orang subjek. Subjek merupakan laki-laki dewasa yang direkrut dari institusi KPKNL di Kota Bogor. Intervensi akan berlangsung selama 1 bulan (4 minggu). Peserta menjalani periode run-in selama tujuh hari terlebih dahulu dengan konsumsi makanan rumahan dan tanpa suplemen atau obat-obatan, diiringi *food recall* 2x24 jam untuk memantau asupan makanan. Tujuan fase ini adalah menurunkan kadar flavonoid darah dan memberikan waktu adaptasi. Setelah itu, peserta diacak kedua kelompok. Kelompok A menjalani periode kontrol dua minggu, sementara Kelompok B menjalani intervensi, dengan pengambilan sampel darah di awal dan akhir periode. Setelah fase intervensi, dilakukan washout selama 14 hari tanpa perlakuan, diikuti fase kedua dengan urutan perlakuan yang dibalik antara kedua kelompok, dan setiap peserta akan menerima total 30 botol yang berisi 65 ml/botol minuman. Setiap responden harus mengonsumsi minuman lemon dan madu 1 botol setiap hari selama 30 hari (4 minggu). Aturan cara konsumsi minuman lemon madu yakni selama atau setelah makan, subjek tidak boleh mengonsumsi suplemen. Pengukuran tekanan darah dan pengambilan darah responden dilakukan di awal dan diakhir penelitian. Adapun parameter yang dianalisis yaitu tekanan darah menggunakan Tensimeter Digital (Rerata dari minimal 3x pengukuran), ADMA menggunakan metode LC-MS/MS, dan kadar F2-Isoprostane menggunakan Cayman 8-Isoprostane ELISA Kit.

Analisis data dilakukan secara deskriptif dan inferensial dengan menggunakan taraf signifikansi 0.05. Penilaian uji organoleptik dianalisis menggunakan uji *Analysis of Variance* (ANOVA) dengan $\alpha \leq 0,05$ dan jika terdapat perbedaan maka dilakukan dengan uji Duncan. Data karakteristik subjek dianalisis secara univariat pada setiap variabel untuk menentukan nilai rata-rata dan standar deviasi untuk data numerik, dan persentase untuk data kategorik. *Paired sample t-test* digunakan untuk melihat perbedaan dalam setiap perlakuan sebelum dan sesudah intervensi. *Independent t-test* untuk analisis uji beda antar kelompok intervensi dan kontrol. Analisis bivariat berupa uji korelasi untuk mengkaji kekuatan hubungan antara variabel-variabel yang diamati dan dengan variabel perancu. Uji *Analysis of Covariance* (ANCOVA) digunakan untuk mengetahui pengaruh perlakuan dengan mengontrol variabel kovariat.

Kata Kunci: ; lemon; madu; tekanan darah; F2-Isoprostane; ADMA