

## Review Artikel

# Efektivitas dan Toksisitas Daun Zaitun (*Olea europaea* L.) sebagai Nutrasetikal Penurun Tekanan Darah untuk Mengurangi Risiko Gagal Jantung

I Gusti Ayu Widha Paramistya Dewi<sup>1</sup>, Rini Noviyani<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, [paramistyawidha@gmail.com](mailto:paramistyawidha@gmail.com)

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, [rini.noviyani@unud.ac.id](mailto:rini.noviyani@unud.ac.id)

\*Penulis Korespondensi

**Abstrak**– Gagal jantung merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang memiliki angka mortalitas yang tinggi di Indonesia. Gagal jantung terjadi ketika jantung tidak mampu menyediakan cukup darah ke seluruh tubuh yang ditandai dengan penurunan curah jantung. Salah satu faktor risiko terjadinya gagal jantung adalah tekanan darah tinggi (hipertensi) yang dapat dikontrol dengan penggunaan obat-obatan konvensional. Namun selain itu, penggunaan nutrasetikal daun zaitun (*Olea europaea* L.) dapat digunakan sebagai pengobatan penunjang dalam mengontrol tekanan darah dengan kandungan polifenol berupa oleuropein. Tujuan artikel *review* ini adalah untuk memberikan informasi mengenai efektivitas daun zaitun (*Olea europaea* L.) serta keamanannya sebagai nutrasetikal penurun tekanan darah untuk mengurangi risiko gagal jantung. Metode yang digunakan adalah studi pustaka menggunakan jurnal nasional dan jurnal internasional yang dipublikasikan pada PubMed dan Google Scholar. Pustaka yang memenuhi kriteria selanjutnya ditinjau untuk kemudian disajikan dalam bentuk narasi deskriptif. Hasil yang diperoleh dari studi pustaka menunjukkan bahwa ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) yang diberikan dengan dosis optimal, efektif dalam menurunkan tekanan darah. Pengujian *in vitro* toksisitas daun zaitun (*Olea europaea* L.) yang diperoleh dari beberapa daerah menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Pada salah satu subspecies ditemukan interaksi antara pemberian daun zaitun (*Olea europaea* L.) dan obat antihipertensi yang memungkinkan terjadinya toksisitas. Pengujian *in vivo* mengenai toksisitas daun zaitun (*Olea europaea* L.) perlu dilakukan karena keterbatasan literatur yang ada. Hal tersebut dilakukan untuk memastikan keamanan penggunaan daun zaitun (*Olea europaea* L.) sebagai nutrasetikal penurun tekanan darah.

**Kata Kunci**– Daun zaitun, Gagal jantung, Nutrasetikal, Tekanan darah

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular yang memiliki angka kejadian dan mortalitas yang tinggi di Indonesia salah satunya adalah gagal jantung [1], [2]. Kasus gagal jantung di Indonesia yang didiagnosa oleh dokter memiliki prevalensi sebesar 1,5% atau sekitar 1.017.290 orang pada tahun 2018 [3]. Gagal jantung merupakan abnormalitas dari struktur jantung atau kegagalan fungsi yang menyebabkan jantung tidak mampu menyediakan atau mendistribusikan darah ke seluruh tubuh [4], [5]. Kondisi gagal jantung dapat diakibatkan oleh penyakit penyerta yang dapat memperburuk keadaan klinis jantung [5]. Salah satu penyakit penyerta yang paling umum ditemukan pada pasien gagal jantung adalah hipertensi [4]. Hipertensi merupakan keadaan ketika

seseorang memiliki tekanan darah yang tinggi yaitu tekanan darah sistolik/*systolic blood pressure* (SBP)  $\geq 140$  mmHg dan tekanan darah diastolik/*diastolic blood pressure* (DBP)  $\geq 90$  mmHg [6]. Peningkatan tekanan darah berkepanjangan dapat menimbulkan hipertrofi pada ventrikel kiri yang pada akhirnya menyebabkan gagal jantung [7].

Terapi antihipertensi pada umumnya digunakan dalam pengobatan gagal jantung untuk menurunkan tekanan darah yang secara jelas dapat mengurangi angka kejadian gagal jantung [4], [5]. Penurunan tekanan darah pada pasien gagal jantung dapat dilakukan dengan pemberian *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE-I) dan *beta blocker* [4], [5]. Selain terapi farmakologi dengan obat-obatan konvensional, keseimbangan nutrisi dengan mikronutrien dan suplemen nutrasetikal pada pasien gagal jantung secara signifikan dapat mengurangi gejala dan dampak buruk dari penyakit gagal jantung serta dapat meningkatkan efektifitas pengobatan [8], [9]. Nutrasetikal merupakan komponen pangan yang memiliki manfaat kesehatan termasuk pencegahan dan pengobatan suatu penyakit [9]. Sterol, polifenol, serta spirulina telah diusulkan sebagai nutrasetikal yang berpotensi dalam pengobatan penyakit kardiovaskular [9]. Polifenol merupakan satu dari ketiga kelas nutrasetikal yang memiliki efek antihipertensi atau dengan kata lain dapat menurunkan tekanan darah [9]. Salah satu kandungan polifenol yang dapat menurunkan tekanan darah adalah oleuropein yang merupakan konstituen utama pada daun zaitun (*Olea europaea* L.) [10], [11].

Daun zaitun (*Olea europaea* L.) umumnya dianggap sebagai produk sampingan dari minyak zaitun. Namun, daun zaitun (*Olea europaea* L.) memiliki banyak kandungan yang dapat dimanfaatkan dalam penanganan berbagai penyakit [11]. Konsentrasi kandungan polifenol/fenolik dalam daun zaitun lebih besar dibandingkan dengan minyak zaitun (1450 mg total fenolik/100 g daun dan 110 mg/100 g buah) [12]. Daun zaitun (*Olea europaea* L.) merupakan sumber dari komponen polifenol/fenolik (seperti oleuropein, verbascoside, apigenin-7-glucoside, luteolin-7-glucoside, dan lain sebagainya) yang dapat menahan radikal bebas dalam tubuh [11]. Kandungan oleuropein merupakan kandungan utama dalam daun zaitun (*Olea europaea* L.) yang berperan dalam penurunan tekanan darah melalui efek antagonis saluran  $Ca^{2+}$  [12]. Pemberian suplemen ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) terbukti dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada subjek yang mengalami hipertensi [13]. Pada salah satu pengujian *in vitro* subspecies daun zaitun (*Olea europaea* L.) ditemukan interaksi antara pemberian daun zaitun (*Olea europaea* L.) dan obat antihipertensi yang memungkinkan terjadinya toksisitas [11]. Penggunaan daun zaitun (*Olea europaea* L.) memiliki potensi yang tinggi sebagai nutrasetikal penurun tekanan darah, sehingga *review* artikel ini ditulis untuk mengetahui efektivitas dan toksisitas daun zaitun (*Olea europaea* L.) sebagai nutrasetikal penurun tekanan darah untuk mengurangi risiko gagal jantung.

## 2. METODE

Metode yang digunakan dalam penyusunan *review* artikel ini merupakan studi pustaka menggunakan jurnal nasional dan jurnal internasional yang diterbitkan secara *online* pada situs ilmiah seperti Google Scholar serta PubMed dengan kata kunci “Daun zaitun”, “Nutrasetikal”,

“Penurun Tekanan darah”, “Gagal jantung”. Pustaka yang diperoleh kemudian ditinjau dan dikaji untuk mendapatkan paduan data yang menggambarkan efektivitas dan toksisitas daun zaitun (*Olea europaea* L.) sebagai nutrasetikal penurun tekanan darah untuk mengurangi risiko gagal jantung.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

*Olea europaea* atau pohon zaitun merupakan spesies pohon cemara kecil yang berasal dari wilayah Mediterania [14]. Tumbuhan ini memiliki batang besar yang membelit serta memiliki cabang dan ranting dengan daun berujung lancip [14]. Bagian permukaan atas daun berwarna hijau pucat, sedangkan bagian bawah berwarna putih keperakan. Buah dari pohon zaitun berukuran kecil dan berdaging, berbentuk bulat telur, dan saat matang berwarna ungu kehitaman dengan ukuran kurang lebih 1-2,5 cm [14]. Buah dari pohon zaitun dapat menghasilkan minyak zaitun yang memiliki beragam kandungan senyawa seperti asam lemak, asam oleat, serta senyawa fenolik yang bermanfaat bagi kesehatan sistem kardiovaskular [15]. Bagian daun dari pohon zaitun dengan salah satu kandungan senyawa fenoliknya yaitu oleuropein dapat berpotensi dalam memberikan manfaat kesehatan [9], [10]. Salah satu khasiat dari daun zaitun (*Olea europaea* L.) adalah menurunkan tekanan darah [16].

Oleuropein merupakan senyawa fenolik secoiridoid glukosida yang terdiri dari tiga sub unit struktural yaitu hidroksitirosol, asam elenolat, dan molekul glukosa. Kandungan senyawa bioaktif oleuropein dalam daun zaitun (*Olea europaea* L.) menunjukkan berbagai efek biologis dan farmakologis, termasuk tindakan antidiabetik, kardioprotektif, hipolipidemik, antioksidan, antikanker, neuroprotektif, dan hepatoprotektif [17]. Berdasarkan hasil studi literatur yang dapat dilihat pada tabel 1, diperoleh bahwa beberapa penelitian menunjukkan kandungan oleuropein dalam daun zaitun (*Olea europaea* L.) efektif dalam menurunkan tekanan darah [12], [13], [15], [18]. Keamanan penggunaan daun zaitun (*Olea europaea* L.) diakui pada beberapa penelitian karena tidak ada efek toksisitas yang ditimbulkan [19], [20]. Namun salah satu penelitian mengungkapkan bahwa salah satu jenis daun zaitun (*Olea europaea* L.) dapat meningkatkan absorpsi obat antihipertensi [11].

Tabel 1. Hasil Pencarian Literatur

Jenis Penelitian	Sampel Penelitian	Hasil Penelitian	Ref.
<i>Randomized, double-blind, active-controlled clinical study</i>	Sampel pada penelitian ini adalah 232 pasien hipertensi tipe 1 dengan SBP 140-159 mmHg dan DBP < 90 mmHg atau 90-99 mmHg. Subjek penelitian dibagi menjadi dua yaitu sebanyak 116 subjek diberikan ekstrak daun zaitun dan 116 lainnya diberikan	Ekstrak daun zaitun dengan dosis 500 mg yang diberikan dua kali sehari secara efektif menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik. Aktivitas antihipertensi ekstrak daun zaitun setara dengan captopril yang diberikan dengan dosis 12,5-25 mg dua kali sehari.	[13]

	<p>captopril. Perlakuan dilakukan selama 8 minggu.</p>	<p>Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak daun zaitun tidak berdampak pada fungsi hati dan fungsi ginjal.</p>	
<p><i>Double-blind, randomised, controlled, crossover trial</i></p>	<p>Sampel pada penelitian ini adalah 61 pasien hipertensi dengan rata-rata tekanan darah sistolik (SBP) 121-140 mmHg dan tekanan darah diastolik (DBP) 81-90 mmHg. Sampel dibagi menjadi dua kelompok yang masing-masing diberikan 10 ml ekstrak daun zaitun dan kontrol dua kali sehari.</p>	<p>Tekanan darah sistolik (SBP) 24 jam pasien yang diberikan ekstrak daun zaitun secara signifikan mengalami penurunan dibandingkan dengan pemberian kontrol. Besarnya perubahan tekanan darah yang diamati di sini (SBP sebesar 3,33 dan 3,95 mmHg dan DBP sebesar 2,42 dan 3,00 mmHg (masing-masing nilai 24 jam dan siang hari) dapat dianggap signifikan secara fisiologis.</p>	<p>[12]</p>
<p><i>Observational, non-controlled, non-randomized pilot study</i></p>	<p>Sampel pada penelitian ini adalah 663 pasien berusia 18-80 tahun yang mengalami hipertensi (SBP 130-139 mmHg dan DBP 85-89 mmHg) atau mengalami hipertensi tipe 1 (SBP 140-159 mmHg dan DBP 90-99 mmHg) yang menggunakan atau tidak menggunakan pengobatan penurun tekanan darah. Wanita hamil dan menyusui tidak termasuk ke dalam penelitian ini. Sampel diberikan 2 kapsul suplemen dengan kandungan ekstrak daun dan buah zaitun selama 8 minggu.</p>	<p>Pemberian suplemen dengan kandungan ekstrak daun dan buah zaitun selama 8 minggu menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik (SBP) dan diastolik (DBP) secara signifikan. Efek penurunan rata-rata yang diamati adalah <math>13 \pm 10</math> mmHg dan <math>7,1 \pm 6,6</math> mmHg untuk SBP dan DBP. Suplementasi dapat ditoleransi dengan baik dengan tingkat efek samping yang tidak serius (3%, terutama sakit kepala, mual, diare atau kram).</p>	<p>[18]</p>
<p><i>In Vivo</i></p>	<p>Sampel pada penelitian ini adalah tikus jantan berumur 24 minggu dengan hipertensi spontan. Tikus memiliki berat 300 gram dibagi menjadi tiga kelompok yaitu OLE5 (n=7),</p>	<p>Dosis terendah daun zaitun yang diberikan (5 mg/kg) tidak dapat menurunkan tekanan darah. Dosis sedang (25 mg/kg) terbukti paling efektif dalam mengurangi</p>	<p>[21]</p>

	OLE25 (n=7), OLE50 (n=7) yang diberikan masing-masing ekstrak daun zaitun (OLE) sebanyak 5, 25, dan 50 mg/kg yang dilarutkan dalam 0,2 ml saline. Sebelum dilakukan tindakan, tikus dianastesi menggunakan 35 mg/kg sodium barbital.	risiko kardiovaskular. Sedangkan dosis tertinggi (50 mg/kg) menyebabkan peningkatan pada tekanan darah, pertahanan antioksidan, dan peningkatan kerja jantung.	
<i>In Vitro</i>	Sampel pada penelitian ini adalah ekstrak daun zaitun yang diperoleh dari empat daerah yang berbeda di Tunisia. Toksisitas dan genotoksisitas diidentifikasi secara <i>in vitro</i> dengan <i>neutral red</i> (NR) <i>uptake</i> , <i>Vitotox</i> dan <i>alkaline comet assays</i> .	Pada pengujian <i>Vitotox</i> , seluruh sampel menunjukkan nilai $S/N < 1,5$ yang menandakan bahwa tidak ditemukan toksisitas dan genotoksisitas pada keempat ekstrak daun zaitun tersebut. Sedangkan pada pengujian NRU diperoleh nilai $NI_{50} > 90\%$ yang menandakan bahwa seluruh sampel non toksik. Pada pengujian comet assay ditemukan peningkatan kerusakan DNA pada konsentrasi tinggi di salah satu ekstrak (Meski). Meskipun terdapat efek genotoksisitas pada salah satu ekstrak daun zaitun, efek yang ditimbulkan tergolong rendah jika dibandingkan dengan mutagen yang telah diketahui.	[19]
<i>In Vitro</i>	Sampel pada penelitian ini adalah daun zaitun liar yang berasal dari beberapa daerah di Afrika Selatan. Sampel ini diidentifikasi dengan menentukan pengaruh permeasi ekstrak pada epitel usus secara <i>in vitro</i> dari obat antihipertensi (propranolol dan diltiazem) menggunakan model kultur sel Caco-2.	Ekstrak daun zaitun ditemukan dapat meningkatkan permeabilitas propranolol ke arah penyerapan ( $P_{app} = 8,93 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ ) melintasi lapisan tunggal sel Caco-2, tetapi sangat menurunkan transportasi ke arah sekretori ( $P_{app} = 3,68 \times 10^{-6} \text{cm/S}$ ). Pada diltiazem, ekstrak daun	[11]

		<p>zaitun dapat meningkatkan permeabilitas propranolol ke arah penyerapan (<math>P_{app} = 7.33 \times 10^{-6}</math> cm/s) dan juga pada arah sekretorik (<math>P_{app} = 7.16 \times 10^{-6}</math> cm/s), namun terjadi penurunan dalam rasio penyerapan. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun zaitun dapat meningkatkan penyerapan kedua obat tersebut sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar obat dalam plasma.</p>	
<p><i>In Vivo</i></p>	<p><i>In vivo mouse micronucleus test</i> dilakukan menggunakan sampel tikus wistar berumur 7 minggu dengan berat 28.8-31.8 g. Pada perlakuan ini sampel dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol negatif (n=10), kontrol positif (n=5) dan 3 kelompok perlakuan. Bonolive™ (ekstrak daun zaitun) diberikan dengan dosis sebanyak 500 mg/kg bb (n=5), 1000 mg/kg bb (n=5), dan 2000 mg/kg bb (n=10).</p> <p><i>90-Day repeated-dose oral toxicity study in rats</i> dilakukan menggunakan tikus wistar berumur 42-47 hari dengan berat 173-212 g (jantan) dan 141-203 g (betina). Penelitian dibagi secara acak menurut stratifikasi berdasarkan berat badan menjadi 4 kelompok yang terdiri dari 30 hewan (15 per jenis kelamin per dosis). Hewan uji diberikan</p>	<p>Pada <i>micronucleus test</i> tidak ditemukan kematian, tanda-tanda klinis toksisitas, atau reaksi merugikan terhadap pengobatan yang diamati pada kelompok kontrol positif, kontrol negatif, atau kelompok dosis 500 dan 1000 mg/kg bb. Sehari setelah perlakuan ditemukan sedikit penurunan aktivitas dan piloereksi diamati pada 4 dari 10 tikus jantan yang diobati dengan Bonolive™ 2000 mg/kg bb. Gejala-gejala ini tidak terlihat pada 24 dan 48 jam setelah pengobatan.</p> <p>Pengujian dosis berulang selama 90 hari pada tikus Wistar jantan dan betina, pada dosis 360, 600, dan 1000 mg/kg bb/hari Bonolive™, tidak menunjukkan efek toksik apa pun. Kelompok kontrol dan kelompok dosis berbeda menunjukkan</p>	<p>[20]</p>

	Bonolive™ (ekstrak daun zaitun) dengan dosis 0, 360, 600, dan 1000 mg/kg bb/hari, pada volume seragam 10 mL/kg bb.	kejadian perdarahan di titik yang berbeda-beda pada timus, pyelectasis di ginjal, dan hydrometra di rahim. Namun, perubahan ini dianggap tidak relevan dengan perlakuan terhadap artikel uji, karena temuan serupa juga diamati pada kelompok kontrol.	
--	--	--	--

Pada tahun 2011 dilakukan penelitian untuk membandingkan efektivitas ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) dan captopril sebagai terapi standar hipertensi. Penelitian ini menggunakan 232 pasien hipertensi tipe 1 dengan tekanan darah sistolik (SBP) 140-159 mmHg dan tekanan darah diastolik (DBP) < 90 mmHg atau 90-99 mmHg. Tekanan darah sistolik (SBP) diamati pada pemberian ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) dan captopril dengan penurunan masing-masing sebesar  $-11.5 \pm 8.6$  mmHg dan  $-13.7 \pm 7.6$  mmHg. Sedangkan penurunan tekanan diastolik (DBP) sebesar  $-4.8 \pm 5.5$  mmHg dan  $-6.4 \pm 5.2$  mmHg untuk masing-masing ekstrak daun zaitun dan captopril. Hasil tersebut menunjukkan bahwa efek penurunan tekanan darah pada kelompok captopril memiliki efek yang lebih tinggi, tetapi ekstrak daun zaitun tetap dianggap efektif dalam menurunkan tekanan darah pada hipertensi tipe 1. Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak daun zaitun tidak berdampak pada fungsi hati dan fungsi ginjal. [13].

Penelitian untuk mengidentifikasi efek dari ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) pada tekanan darah dilakukan pada tahun 2017 dengan laki-laki prehipertensi sebagai subjek penelitian. Pasien hipertensi dengan rata-rata tekanan darah sistolik (SBP) 121-140 mmHg dan tekanan darah diastolik (DBP) 81-90 mmHg sebanyak 61 orang dibagi menjadi dua kelompok yang masing-masing diberikan 10 ml ekstrak daun zaitun dan kontrol dua kali sehari. Pemberian ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) secara signifikan menurunkan tekanan darah selama 24 jam sebesar 3.33 mmHg untuk tekanan darah sistolik (SBP) dan tekanan darah diastolik (DBP) sebesar 2.42 mmHg. Pada siang hari, rata-rata penurunannya adalah 3.95 mmHg untuk SBP dan 3.00 mmHg untuk DBP. Penurunan tekanan darah tersebut signifikan secara fisiologis. Oleuropein yang merupakan komponen senyawa utama dalam ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) diduga bertanggung jawab atas efek hipotensi (menurunkan tekanan darah) pada penelitian tersebut. Efek antagonis saluran kalsium tipe L (saluran  $Ca^{2+}$ ) diyakini sebagai mekanisme kerja dari oleuropein dalam ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.). Efek antagonis saluran kalsium akan mengakibatkan saluran kalsium terhambat sehingga kalsium tidak dapat memasuki sel jantung dan dinding pembuluh darah, sehingga mengakibatkan relaksasi pembuluh darah dan penurunan beban kerja jantung [22]. Saluran kalsium tipe L ditemukan di sel jantung dan otot polos yang memainkan peran penting dalam kontraksi. Dengan memblokir saluran ini, oleuropein menyebabkan vasodilatasi, atau perluasan pembuluh darah, yang dapat menyebabkan penurunan tekanan darah [12] [22].

Ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) dalam bentuk suplemen makanan yang dikombinasikan dengan buah zaitun telah diobservasi untuk mengetahui efeknya terhadap tekanan darah pada pasien prehipertensi dan hipertensi. Penelitian ini dilakukan pada 663 orang yang mengalami hipertensi (SBP 130-139 mmHg dan DBP 85-89 mmHg) atau hipertensi tipe 1 (SBP 140-159 mmHg dan DBP 90-99 mmHg). Penurunan tekanan darah secara signifikan ditunjukkan pada pemberian suplemen makanan (Tensiofytol®) pada subjek penelitian. Tekanan darah sistolik (SBP) mengalami penurunan dengan rata-rata  $11 \pm 9.2$  mmHg untuk kelompok prediabetes dan  $13 \pm 9.4$  mmHg pada kelompok diabetes. Sedangkan tekanan darah diastolik (DBP) turun sebesar  $6.8 \pm 6.1$  mmHg untuk kelompok prediabetes dan  $7.7 \pm 8.0$  mmHg pada kelompok diabetes. Suplementasi dapat ditoleransi dengan baik dengan tingkat efek samping yang tidak serius (3%, terutama sakit kepala, mual, diare atau kram) [18].

Penelitian secara *in vivo* telah dilakukan untuk menilai apakah ekstrak ini mempunyai pengaruh yang bergantung pada dosis terhadap hemodinamik dan untuk memahami mekanisme kerja antihipertensi pada tikus hipertensi spontan (SHR). Sebanyak 21 hewan uji diberikan ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) dengan dosis yang berbeda yaitu 50 mg/kg (n=7), 25 mg/kg (n=7) dan 5 mg/kg (n=7). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa dosis ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) memberikan efek yang berbeda pula dalam penurunan tekanan darah. Pada penelitian disebutkan bahwa dosis sedang (25 mg/kg) ditemukan paling efektif dalam mengurangi risiko kardiovaskular dengan meningkatkan hemodinamik, stres oksidatif, dan profil lipid. Sedangkan dosis tertinggi (50 mg/kg) terbukti menyebabkan peningkatan tekanan darah dan cenderung mempertahankan peningkatan resistensi pembuluh darah, yang mungkin membatasi aliran darah ke otak dan ginjal [20].

Toksisitas dan genotoksisitas ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) secara *in vitro* telah dilakukan pada empat jenis daun zaitun (*Olea europaea* L.) yang diperoleh dari empat daerah berbeda di Tunisia yaitu dari Chetoui, Meski, Oueslati, Jarboui. Toksisitas dan genotoksisitas diidentifikasi secara *in vitro* dengan *neutral red* (NR) uptake, *Vitotox* dan *alkaline comet assays*. Pada pengujian *Vitotox*, seluruh sampel menunjukkan nilai S/N (Signal/Noise) < 1,5 yang menandakan bahwa tidak ditemukan toksisitas dan genotoksisitas pada keempat ekstrak daun zaitun tersebut. Sedangkan pada pengujian NRU (*Neutral Red Uptake*) diperoleh nilai NI<sub>50</sub> > 90% yang menandakan bahwa seluruh sampel non toksik. Pada pengujian *comet assay* ditemukan peningkatan kerusakan DNA pada konsentrasi tinggi di salah satu ekstrak (Meski). Hal tersebut mengacu pada efek genotoksisitas yang dapat berpotensi menyebabkan kanker. Meskipun terdapat efek genotoksisitas pada salah satu ekstrak daun zaitun, efek yang ditimbulkan tergolong rendah jika dibandingkan dengan mutagen yang telah diketahui [19].

Penelitian *in vitro* lainnya menyebutkan bahwa salah satu jenis daun zaitun liar yang berasal dari Afrika dapat meningkatkan penyerapan beberapa obat antihipertensi. Penelitian ini dilakukan dengan menguji obat antihipertensi terpilih (khususnya propranolol dan diltiazem) melintasi sel epitel usus (lapisan tunggal sel Caco-2). Ekstrak daun zaitun ditemukan dapat meningkatkan permeabilitas propranolol ke arah penyerapan ( $P_{app} = 8,93 \times 10^{-6}$  cm/s) melintasi lapisan tunggal sel Caco-2, tetapi sangat menurunkan transportasi ke arah sekretori ( $P_{app} = 3,68 \times$

$10^{-6}$  cm /S). Pada diltiazem, ekstrak daun zaitun dapat meningkatkan permeabilitas propranolol ke arah penyerapan ( $P_{app} = 7.33 \times 10^{-6}$  cm/s) dan juga pada arah sekretorik ( $P_{app} = 7.16 \times 10^{-6}$  cm/s), namun terjadi penurunan dalam rasio penyerapan. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun zaitun dapat meningkatkan penyerapan kedua obat tersebut sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar obat dalam plasma, sehingga dapat menyebabkan toksisitas [11].

Salah satu pengujian *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) aman untuk digunakan setelah dilakukan uji toksisitas. Pengujian toksisitas yang dilakukan adalah *micronucleus test* menggunakan sampel tikus wistar berumur 7 minggu dengan berat 28.8-31.8 g. Pada perlakuan ini sampel dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol negatif (n=10), kontrol positif (n=5) dan 3 kelompok perlakuan. Bonolive<sup>TM</sup> (ekstrak daun zaitun) diberikan dengan dosis sebanyak 500 mg/kg bb (n=5), 1000 mg/kg bb (n=5), dan 2000 mg/kg bb (n=10). Pada *micronucleus test* tidak ditemukan kematian, tanda-tanda klinis toksisitas, atau reaksi merugikan terhadap pengobatan yang diamati pada kelompok kontrol positif, kontrol negatif, atau kelompok dosis 500 dan 1000 mg/kg bb. Sehari setelah perlakuan ditemukan sedikit penurunan aktivitas dan piloereksi diamati pada 4 dari 10 tikus jantan yang diobati dengan Bonolive<sup>TM</sup> 2000 mg/kg bb. Gejala-gejala ini tidak terlihat pada 24 dan 48 jam setelah pengobatan. Secara keseluruhan, Bonolive<sup>TM</sup> tidak menunjukkan aktivitas genotoksik yang signifikan secara biologis atau statistik pada konsentrasi hingga dosis batas 2000 mg/kg bb dalam uji mikronukleus tikus *in vivo*. Pengujian lainnya yang dilakukan adalah *90-Day repeated-dose oral toxicity study* menggunakan tikus wistar berumur 42-47 hari dengan berat 173-212 g (jantan) dan 141-203 g (betina). Penelitian dibagi secara acak menurut stratifikasi berdasarkan berat badan menjadi 4 kelompok yang terdiri dari 30 hewan (15 per jenis kelamin per dosis). Hewan uji diberikan Bonolive<sup>TM</sup> (ekstrak daun zaitun) dengan dosis 0, 360, 600, dan 1000 mg/kg bb/hari, pada volume seragam 10 mL/kg bb. Pengujian dosis berulang selama 90 hari pada tikus Wistar jantan dan betina, pada dosis 360, 600, dan 1000 mg/kg bb/hari Bonolive<sup>TM</sup>, tidak menunjukkan efek toksik apa pun. Kelompok kontrol dan kelompok dosis berbeda menunjukkan kejadian perdarahan di titik yang berbeda-beda pada timus, pyelectasis di ginjal, dan hydrometra di rahim. Namun, perubahan ini dianggap tidak relevan karena temuan serupa juga diamati pada kelompok kontrol [20].

#### 4. KESIMPULAN

Daun zaitun (*Olea europaea* L.) secara signifikan efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik (SBP) dan tekanan darah diastolik (DBP) pada hewan uji maupun pasien hipertensi tipe 1, sehingga efektif jika digunakan sebagai terapi tambahan untuk menurunkan tekanan darah. Namun keamanan penggunaan daun zaitun (*Olea europaea* L.) belum dapat dipastikan karena terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa daun zaitun (*Olea europaea* L.) dapat meningkatkan kadar obat antihipertensi dalam darah yang dapat memicu terjadinya toksisitas. Sehingga kedepannya diharapkan pengujian toksisitas dilakukan untuk mendukung keamanan penggunaan daun zaitun (*Olea europaea* L.) khususnya sebagai nutrasetikal agar nantinya prevalensi dan risiko terjadinya gagal jantung dapat berkurang.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih yang tulus penulis ucapkan kepada dosen pembimbing dan seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dalam penyusunan artikel *review* ini, sehingga artikel ini dapat terselesaikan dengan baik.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] D. Prihatiningsih dan T. Sudyasih, “Perawatan Diri Pada Pasien Gagal Jantung,” *J. Pendidik. KEPERAWATAN Indones.*, vol. 4, no. 2, Des 2018, doi: 10.17509/jpki.v4i2.13443.
- [2] S. D. Prahasti dan L. Fauzi, “Risiko Kematian Pasien Gagal Jantung Kongestif (GJK): Studi Kohort Retrospektif Berbasis Rumah Sakit,” 2021.
- [3] Tim Riskesdas 2018, *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019.
- [4] P. A. Heidenreich *dkk.*, “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines,” *Circulation*, vol. 145, no. 18, Mei 2022, doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- [5] Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Kardiometabolik Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, *Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung*, 2 ed. Jakarta: Indonesian Heart Association, 2020.
- [6] T. Unger *dkk.*, “2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines”.
- [7] G. C. Oh dan H.-J. Cho, “Blood pressure and heart failure,” *Clin. Hypertens.*, vol. 26, no. 1, hlm. 1, Des 2020, doi: 10.1186/s40885-019-0132-x.
- [8] V. Mollace *dkk.*, “Pathophysiological Basis for Nutraceutical Supplementation in Heart Failure: A Comprehensive Review,” *Nutrients*, vol. 13, no. 1, hlm. 257, Jan 2021, doi: 10.3390/nu13010257.
- [9] B. Sosnowska, P. Penson, dan M. Banach, “The role of nutraceuticals in the prevention of cardiovascular disease,” *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, vol. 67, no. 1, hlm. S21–S31, Apr 2017, doi: 10.21037/cdt.2017.03.20.
- [10] R. C. R. Menezes *dkk.*, “Oral administration of oleuropein and olive leaf extract has cardioprotective effects in rodents: A systematic review,” *Rev. Port. Cardiol.*, vol. 41, no. 2, hlm. 167–175, Feb 2022, doi: 10.1016/j.repc.2021.05.011.
- [11] B. Baccouri, I. Rajhi, S. Theresa, Y. Najjar, S. N. Mohamed, dan I. Willenberg, “The potential of wild olive leaves (*Olea europaea* L. subsp. *oleaster*) addition as a functional additive in olive oil production: the effects on bioactive and nutraceutical compounds using LC–ESI–QTOF/MS,” *Eur. Food Res. Technol.*, vol. 248, no. 11, hlm. 2809–2823, Nov 2022, doi: 10.1007/s00217-022-04091-y.
- [12] S. Lockyer, I. Rowland, J. P. E. Spencer, P. Yaqoob, dan W. Stonehouse, “Impact of

- phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial,” *Eur. J. Nutr.*, vol. 56, no. 4, hlm. 1421–1432, Jun 2017, doi: 10.1007/s00394-016-1188-y.
- [13] E. Susalit *dkk.*, “Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril,” *Phytomedicine*, vol. 18, no. 4, hlm. 251–258, Feb 2011, doi: 10.1016/j.phymed.2010.08.016.
- [14] A. Alesci, A. Miller, R. Tardugno, dan S. Pergolizzi, “Chemical analysis, biological and therapeutic activities of *Olea europaea* L. extracts,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 36, no. 11, hlm. 2932–2945, Jun 2022, doi: 10.1080/14786419.2021.1922404.
- [15] F. Visioli, A. Davalos, M. López De Las Hazas, M. C. Crespo, dan J. Tomé-Carneiro, “An overview of the pharmacology of olive oil and its active ingredients,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 177, no. 6, hlm. 1316–1330, Mar 2020, doi: 10.1111/bph.14782.
- [16] E. Razmpoosh, S. Abdollahi, M. Mousavirad, C. C. T. Clark, dan S. Soltani, “The effects of olive leaf extract on cardiovascular risk factors in the general adult population: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 14, no. 1, hlm. 151, Okt 2022, doi: 10.1186/s13098-022-00920-y.
- [17] J. Ahamad *dkk.*, “Oleuropein: A natural antioxidant molecule in the treatment of metabolic syndrome,” *Phytother. Res.*, vol. 33, no. 12, hlm. 3112–3128, Des 2019, doi: 10.1002/ptr.6511.
- [18] M. P. Hermans *dkk.*, “Supplementation Effect of a Combination of Olive (*Olea europea* L.) Leaf and Fruit Extracts in the Clinical Management of Hypertension and Metabolic Syndrome,” *Antioxidants*, vol. 9, no. 9, hlm. 872, Sep 2020, doi: 10.3390/antiox9090872.
- [19] L. Verschaeve *dkk.*, “In vitro Toxicity and genotoxic activity of aqueous leaf extracts from four varieties of *Olea europea* (L),” *Pharmacogn. Mag.*, vol. 13, no. 49, hlm. 63, 2017, doi: 10.4103/0973-1296.203980.
- [20] A. E. Clewell *dkk.*, “A Comprehensive Toxicological Safety Assessment of an Extract of *Olea Europaea* L. Leaves (Bonolive™),” *Int. J. Toxicol.*, vol. 35, no. 2, hlm. 208–221, Mar 2016, doi: 10.1177/1091581815619764.
- [21] M. Ivanov *dkk.*, “Highly potent antioxidant *Olea europaea* L. leaf extract affects carotid and renal haemodynamics in experimental hypertension: the role of oleuropein,” *EXCLI J. 17Doc29 ISSN 1611-2156*, 2018, doi: 10.17179/EXCLI2017-1002.
- [22] J. M. Wright, V. M. Musini, dan R. Gill, “First-line drugs for hypertension,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2018, no. 4, Apr 2018, doi: 10.1002/14651858.CD001841.pub3.