

**PENGARUH AIR KELAPA MUDA TERHADAP KADAR
PROFIL LIPID, TNF α , dan GPX
Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar dengan Gangguan
Metabolik**

Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar
Magister (S2)**



Magister Ilmu Biomedik

Mochamad Navi Suharto

MBK20.15.01.0178

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2022**

TESIS

**PENGARUH AIR KELAPA MUDA TERHADAP PROFIL LIPID. TNF α ,
DAN GPX**

Studi Eksperimental Pada Tikus Galur Wistar Dengan Gangguan Metabolik

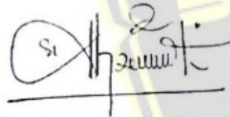
disusun oleh

Mochamad Navi Suharto

MBK20.15.01.0178

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I



Dr. Siti Thomas Z, SKM, M.Kes

Pembimbing II



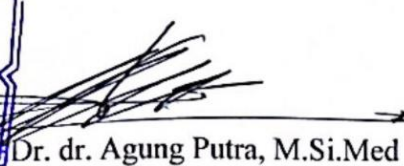
Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si Med, Sp. PK

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung




Dr. dr. Agung Putra, M.Si.Med

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.



RIWAYAT HIDUP

I. Identitas Diri

Nama : Mochamad Navi Suharto
Tempat/tanggal lahir : Semarang, 5 Oktober 1997
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki - laki

II. Riwayat Pendidikan Formal

1. SD Negeri Citarum Semarang : Lulus tahun 2006
2. SMPN 03 Semarang : Lulus tahun 2012
3. SMAN 01 Semarang : Lulus tahun 2015
4. S1 Kedokteran Umum UNISSULA : Lulus tahun 2019
5. Profesi Dokter UNISSULA : Lulus tahun 2021
6. Magister Ilmu Biomedik FK UNISSULA : 2020 – Sekarang

III. Riwayat Keluarga

Nama Orang Tua
Ayah : Windu Suko Basuki
Ibu : Fausijati

KATA PENGANTAR

Assalammua'laikum warohmatullahi wabarakatuh

Puji syukur terpanjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia dan ridho-NYA, sehingga proposal tesis dengan judul “Pengaruh Air Kelapa Muda terhadap Kadar Profil Lipid, TNF α , dan GPx (Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar dengan Gangguan Metabolik)” ini dapat penulis selesaikan.

Proposal Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik di program studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya, kepada:

1. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Prof. Dr. Gunarto SH., M.Hum.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr. dr. H. Setyo Trisnadi SH., Sp.KF. .
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Assoc. Prof. Dr. dr. H. Agung Putra MSi.Med.
4. Ibu Dr. Siti Thomas Zulaikhah SKM., MKes. sebagai pembimbing pertama atas bimbingan, arahan dan waktu yang telah diluangkan kepada penulis untuk berdiskusi selama menjadi dosen pembimbing pertama.

5. Ibu Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si Med, Sp. PK selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan proposal.
6. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik, yang telah memberikan arahan dan bimbingan untuk mendalami ilmu Biomedik.
7. Segenap staf administrasi program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
8. Kedua orang tua dan seluruh keluarga saya yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu atas segala dukungan dan doanya.
9. Kepada semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Dengan keterbatasan pengalaman, ilmu maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan dan pengembangan lanjut agar benar benar bermanfaat. Oleh sebab itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar proposal tesis ini lebih sempurna serta sebagai masukan bagi penulis untuk penelitian dan penulisan karya ilmiah di masa yang akan datang.

Akhir kata, penulis berharap tesis ini memberikan manfaat bagi kita semua terutama untuk pengembangan ilmu pengetahuan yang ramah lingkungan.

Wassalammua'laikum warohmatullahi wabarakatuh

Semarang, 22 Agustus 2022



Mochamad Navi Suharto

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | ii |
| PERNYATAAN..... | iii |
| RIWAYAT HIDUP..... | iv |
| KATA PENGANTAR | v |
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR TABEL..... | x |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiii |
| ABSTRAK | xv |
| <i>ABSTRACT</i> | xvi |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1. Latar belakang..... | 1 |
| 1.2. Rumusan masalah | 4 |
| 1.3. Tujuan | 5 |
| 1.3.1. Tujuan umum | 5 |
| 1.3.2. Tujuan khusus | 5 |
| 1.4. Orisinalitas Penelitian | 6 |
| 1.5. Manfaat Penelitian | 7 |
| 1.5.1. Manfaat teoritis | 7 |
| 1.5.2. Manfaat praktis..... | 7 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 8 |
| 2.1. Profil lipid | 8 |
| 2.1.1. Kolesterol | 8 |
| 2.1.2. <i>High Density Lipoprotein</i> | 14 |
| 2.1.3. <i>Low Density Lipoprotein</i> | 18 |
| 2.1.4. Triglisericid..... | 22 |
| 2.2. Tumor Necrosis Factor- α | 26 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 2.3. | Glutathione peroksidase (GPx) | 27 |
| 2.4. | Air kelapa muda | 28 |
| 2.4.1. | Definisi | 28 |
| 2.4.2. | Taksonomi | 29 |
| 2.4.3. | Morfologi | 29 |
| 2.4.4. | Komposisi Air Kelapa Muda | 30 |
| 2.4.5. | Khasiat Air Kelapa Muda | 31 |
| 2.5. | Sindrom Metabolik | 32 |
| 2.5.1. | Definisi | 32 |
| 2.5.2. | Patogenesis | 32 |
| 2.5.3. | Kriteria Diagnosis | 35 |
| 2.6. | Mekanisme Sindrom Metabolik dan STZ Terhadap Produksi Radikal Bebas | 36 |
| 2.7. | Mekanisme Antioksidan terhadap Radikal Bebas | 40 |
| 2.8. | Penggunaan Tikus Sebagai Hewan Coba | 41 |
| BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS..... | | 42 |
| 3.1. | Kerangka Teori | 42 |
| 3.2. | Kerangka Konsep | 45 |
| 3.3. | Hipotesis | 45 |
| BAB IV METODE PENELITIAN | | 46 |
| 4.1. | Jenis Penelitian | 46 |
| 4.2. | Populasi dan Sampel Penelitian | 48 |
| 4.2.1. | Populasi | 48 |
| 4.2.2. | Sampel | 48 |
| 4.2.3. | Teknik <i>Sampling</i> | 49 |
| 4.3. | Variabel Penelitian dan Definisi Operasional | 49 |
| 4.3.1. | Variabel penelitian | 49 |
| 4.3.2. | Definisi Operasional | 50 |
| 4.4. | Instrumen dan Bahan Penelitian | 51 |
| 4.4.1. | Instrumen Penelitian | 51 |
| 4.4.2. | Bahan Penelitian | 52 |

| | |
|--|-----------|
| 4.5. Pemberian Dosis air Kelapa Muda | 52 |
| 4.6. Induksi Gangguan Metabolik..... | 52 |
| 4.7. Alur Penelitian | 53 |
| 4.7.1. Pengajuan Ethical Clearance..... | 53 |
| 4.7.2. Adaptasi Hewan Coba..... | 53 |
| 4.7.3. Prosedur Penelitian..... | 53 |
| 4.7.4. Cara Pengambilan Sampel Hewan Coba | 55 |
| 4.7.5. Prosedur Pengukuran Kadar Profil Lipid..... | 55 |
| 4.7.6. Cara Pengukuran kadar TNF α | 56 |
| 4.7.7. Cara Pengukuran kadar GPx | 56 |
| 4.8. Tempat dan Waktu Penelitian..... | 57 |
| 4.8.1. Tempat Penelitian..... | 57 |
| 4.8.2. Waktu Penelitian..... | 57 |
| 4.9. Alur Penelitian | 58 |
| 4.10. Analisis Data..... | 59 |
| BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 60 |
| 5.1 Hasil Penelitian | 60 |
| 5.1.1. Kadar Profil Lipid | 61 |
| 5.1.2. Analisis Kadar TNF- α | 69 |
| 5.1.3. Analisis Kadar GPx..... | 71 |
| 5.2. Pembahasan..... | 72 |
| 5.3. Keterbatasan Penelitian..... | 76 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN | 77 |
| 6.1. Kesimpulan | 77 |
| 6.2. Saran | 78 |
| DAFTAR PUSTAKA | 79 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1.1. Orisinalitas Penelitian | 6 |
| Tabel 2.1. Komposisi Air Kelapa Muda | 30 |
| Tabel 5.1. Hasil analisis rerata profil lipid, TNF- α , dan GPx | 60 |
| Tabel 5.2. Hasil analisis kadar kolesterol total dengan uji Post hoc LSD | 63 |
| Tabel 5.3. Hasil analisis kadar HDL dengan uji Post hoc LSD | 65 |
| Tabel 5.4. Hasil analisis kadar LDL dengan uji Post hoc LSD..... | 67 |
| Tabel 5.5. Hasil analisis kadar trigliserid dengan uji Post hoc LSD..... | 68 |
| Tabel 5.6. Hasil analisis kadar trigliserid dengan uji Post hoc LSD..... | 70 |
| Tabel 5.7. Hasil analisis kadar trigliserid dengan uji Post hoc LSD..... | 72 |



DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 2.1. Metabolisme kolesterol dan biosintesis asam empedu..... | 10 |
| Gambar 2.2. Fisiologi sel α & β pada manusia dan tikus..... | 36 |
| Gambar 2.3. Ringkasan Faktor dan jalur yang mempengaruhi regulasi dan fungsi GLUT2 dalam lingkungan metabolisme normal | 37 |
| Gambar 2.4. Interaksi antara metabolisme nutrisi dan ROS dalam mengatur fungsi sel..... | 39 |
| Gambar 2.5. Fungsi Mangan Superoksida dismutase (Mn-SOD)..... | 40 |
| Gambar 3.1. Kerangka Teori..... | 45 |
| Gambar 3.2. Kerangka Konsep | 45 |
| Gambar 4.1. Desain Penelitian..... | 46 |
| Gambar 4.2. Alur Penelitian..... | 58 |
| Gambar 5.1. Rerata Kadar Kolesterol Total antar Kelompok..... | 62 |
| Gambar 5.2. Rerata Kadar HDL antar Kelompok..... | 64 |
| Gambar 5.3. Rerata Kadar LDL antar Kelompok..... | 66 |
| Gambar 5.4. Rerata Kadar Trigliserida antar Kelompok..... | 68 |
| Gambar 5.5. Rerata Kadar TNF- α antar Kelompok..... | 70 |
| Gambar 5.6. Rerata Kadar GPx antar Kelompok..... | 72 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---|----|
| Lampiran 1. Hasil Analisis Statistik | 84 |
| Lampiran 2. Surat keterangan Penelitian | 96 |
| Lampiran 3. Ethical Clearance | 97 |
| Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian | 98 |



DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------|--|
| ABCA1 | : <i>ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1</i> |
| Apo | : <i>Apolipoprotein</i> |
| ATP | : <i>Adenosin Trifosfat</i> |
| CETP | : <i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i> |
| CHODPAP | : <i>Cholesterol Oksidase Para Amino Phenazone</i> |
| COPII | : <i>The Coat Protein Complex II</i> |
| DBP | : <i>Diastolic Blood Pressure</i> |
| ER | : <i>Endoplasmic Reticulum</i> |
| FCHL | : <i>Familial Combined Hyperlipidemia</i> |
| FHTG | : <i>Familial Hypertriglyceridemia</i> |
| GPO-PAP | : <i>Glyserol Peroxidase Phosphat Acid</i> |
| GPx | : <i>Glutathione Peroksidase</i> |
| HALP | : <i>Hiperalphalipoproteinemia Familial Primer</i> |
| HDL-C | : <i>High Density Lipoprotein – Cholesterol</i> |
| HDL | : <i>High density lipoprotein</i> |
| HMG-CoA | : <i>Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A</i> |
| HMGCR | : <i>HMG-CoA reductase</i> |
| HMGCS | : <i>HMG-CoA synthase</i> |
| HPLC | : <i>High Performance Liquid Chromotography</i> |
| IDL | : <i>Intermediate Density Lipoprotein</i> |
| Insig-1 | : <i>Insulin Induced By Protein Gen-1</i> |
| LCAT | : <i>Lecithin-Cholesterol Acyltransferase</i> |

| | |
|-----------------|--|
| LDL | : <i>Low Density Lipoprotein</i> |
| LDLR | : <i>LDL Receptor</i> |
| LPL | : <i>Lipoprotein Lipase</i> |
| MVK | : <i>Mevalonate Kinase</i> |
| Na | : <i>Nikotinamida</i> |
| NMR | : <i>Resonance Nuclear Magnetic</i> |
| NO | : <i>Nitric Oxide</i> |
| NOS | : <i>NO-synthase</i> |
| PAI-1 | : <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i> |
| RCT | : <i>Reverse Cholesterol Transport</i> |
| SAMSs | : <i>Statin-Associated Muscle Syndromes</i> |
| SBP | : <i>Systolic Blood Pressure</i> |
| SCAP | : <i>SREBP Cleavage Activating Protein</i> |
| Se | : <i>Selenium</i> |
| SOD | : <i>Superoksida Dismutase</i> |
| SR-B1 | : <i>Scavenger Receptor Class B type 1</i> |
| SREBP-2 | : <i>sterol regulator elemen-binding protein-2</i> |
| sTNF- α | : <i>Soluble TNF-α</i> |
| STZ | : <i>Streptozotocin</i> |
| TACE | : <i>TNF-α-converting enzyme</i> |
| tmTNF- α | : <i>transmembran TNF-α</i> |
| TNF- α | : <i>Tumor Necrosis Factor-α</i> |
| VLDL | : <i>Very Low Density Lipoprotein</i> |

ABSTRAK

Pendahuluan: Sindrom metabolik (SM) adalah sekelompok kelainan metabolik yang meliputi hipertensi, obesitas sentral, resistensi insulin, dan dislipidemia yang dapat menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik. Mekanisme utama aterosklerosis pada sindrom metabolik yaitu "triad lipid" yang meliputi hipertrigliseridemia, kadar *High Density Lipoprotein - Cholesterol* (HDL-C) yang rendah, dan kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang tinggi. Triad lipid akan menginduksi sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam regulasi stress oksidatif dan proses inflamasi. Proses tersebut akan menginduksi terjadinya adipositas dan resistensi insulin sistemik. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh Air Kelapa Muda terhadap kadar profil lipid, TNF- α , dan Glutathione peroksidase (GPx) pada tikus dengan gangguan metabolik. **Metode:** Penelitian eksperimental ini dilaksanakan dengan rancangan *post-test only control group design*. Tiga puluh ekor tikus jantan galur wistar ini dibagi menjadi 5 kelompok secara random yaitu kelompok K1 (kontrol); K2 (SM); K3 (SM+air kelapa muda 8mL/200grBB); K4 (SM+simvastatin 0,18 mg); K5 (SM+vitamin E 1,8 IU/200grBB). Induksi SM tikus diberikan makanan tinggi lemak dan fruktosa, asam folat selama 14 hari dan *Streptozotocin* (STZ) 65mg/kgBB dan *Nicotinamide* 230 mg/kgBB selama 3 hari. Data kadar profil lipid, TNF- α dan GPx dianalisis dengan uji *One Way Anova*. **Hasil :** Hasil menunjukkan bahwa rerata kadar profil lipid, TNF- α , dan GPx pada K2 meningkat jika dibandingkan dengan K1, pada K3 mengalami penurunan dibandingkan dengan K2 begitu juga pada K4 dan K5. Hasil analisis diperoleh nilai $p:0,000<0,05$. **Kesimpulan:** Pemberian air kelapa muda terbukti berpengaruh terhadap kadar profil lipid, TNF- α , dan GPx pada tikus dengan gangguan metabolik.

Kata Kunci : Air kelapa muda; sindrom metabolik; kadar profil lipid; kadar TNF- α ; kadar GPx

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome (MS) is a group of metabolic disorders that consists of hypertension, central obesity, insulin resistance, and dyslipidemia that can lead to an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease. The main mechanism of atherosclerosis in MS is the “lipid triad” which includes hypertriglyceridemia, low levels of High-Density Lipoprotein (HDL) cholesterol, and high levels of Low Density Lipoprotein (LDL) cholesterol. The lipid triad induces pro-inflammatory cytokines that play a role in the regulation of oxidative stress and inflammatory process. This process will induce adiposity and systemic insulin resistance. **Objective:** This study aims to determine the effect of tender coconut water on lipid profile, TNF- α , and Glutathione peroxidase (GPx) levels in rats with metabolic disorders. **Methods:** This experimental study was carried out with a post-test only control group design. Thirty male wistar rats were randomly divided into 5 groups, namely K1 (control); K2 (MS); K3 (MS + tender coconut water 8mL/200grBW); K4 (MS + simvastatin 0,18 mg); K5 (MS + vitamin E 1,8 IU/200grBW). Induction of MS in rats were done by giving a high fat, fructose, and folic acid diet for 14 days, as well as Streptozotocin (STZ) 65 mg/kgBW and Nicotinamide 230 mg/kgBW for 3 days. Data obtained on lipid profile, TNF- α , and GPx levels were analyzed using One Way Anova test. **Results:** Results showed that the average lipid profile, TNF- α , and GPx levels in K2 was significantly higher compared to K1, and significantly lower in K3 compared to K2 as well as in K4 and K5 ($p = 0,000$; $p < 0,05$). **Conclusion:** The administration of tender coconut water has been shown to have an effect on the levels of lipid profiles, TNF- α , and GPx in rats with metabolic disorders.

Keywords: Tender coconut water; metabolic syndrome; lipid profile; TNF- α ; GPx

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Sindrom metabolik adalah sekelompok kelainan metabolik yang meliputi hipertensi, obesitas sentral, resistensi insulin, dan dislipidemia yang dapat menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik. Mekanisme utama aterosklerosis pada sindrom metabolik yaitu "triad lipid" yang meliputi hipertrigliseridemia, kadar *High Density Lipoprotein - Cholesterol* (HDL-C) yang rendah, dan kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang tinggi¹. Triad lipid akan menginduksi sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam regulasi stress oksidatif dan proses inflamasi. Proses tersebut akan menginduksi terjadinya adipositas dan resistensi insulin sistemik².

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Zulaikhah menunjukkan antioksidan dapat bertindak sebagai zat pereduksi yang mencegah senyawa lain teroksidasi dan membuang radikal bebas berbahaya serta meninggalkan radikal ascorbyl yang relatif stabil dan tidak reaktif. Selain itu, antioksidan juga dapat mengatasi respon inflamasi dengan mempengaruhi kemotaksis neutrofil dalam menanggapi respon inflamasi³.

Air kelapa muda merupakan salah satu makanan yang memiliki peran sebagai antioksidan yang kuat. Kandungan air kelapa muda salah satunya yaitu L-arginine dan vitamin C yang dapat mengurangi produksi radikal bebas secara signifikan⁴. Beberapa penelitian sebelumnya, hanya

mendiskusikan tentang pengaruh air kelapa muda terhadap dislipidemia atau terhadap resistensi insulin. Namun belum ada penelitian yang menjelaskan tentang pengaruh air kelapa muda terhadap sindrom metabolik.

Prevalensi sindrom metabolik yang lebih tinggi secara signifikan ditemukan di Jakarta, Nusa Tenggara Barat, Sumatera Barat, Provinsi Jawa Timur dan di Sasak, Minangkabau, Betawi, suku bangsa Aceh. Prevalensi komponen sindrom metabolik tertinggi pada masyarakat Indonesia adalah kolesterol HDL rendah (66,41%), diikuti hipertensi (64,45%), dan obesitas sentral (43,21%)⁵. Sindrom metabolik dapat meningkatkan risiko gagal ginjal akut, stroke, infeksi luka, dan kematian kardiovaskular⁶.

Streptozotocin (STZ) secara selektif bersifat toksik terhadap sel beta. Namun STZ dikombinasikan dengan Nikotinamida (Na) yang sebagian berfungsi melindungi sel beta. Kombinasi STZ dan NA menyebabkan presentasi kegagalan fungsi beta pancreas yang sesuai. STZ mengenali reseptor GLUT2 yang melimpah di membran sel plasma. Selain pada pankreas, GLUT2 juga ada di hati dan ginjal dalam kadar rendah, sehingga induksi STZ dapat menyebabkan toksisitas pada hati dan ginjal serta mengakibatkan hiperglikemi diabetik⁷.

Model Diabetes karena STZ-Na menyerupai Diabetes Melitus tipe 2 dalam banyak aspek. Beberapa di antaranya adalah hilangnya fase awal pelepasan insulin yang dirangsang glukosa, pengurangan insulin pankreas dan pengurangan reseptor insulin di otot rangka. Mekanisme yang dipengaruhi oleh STZ-Na dan diabetes disebabkan melalui peningkatan

pembebasan ROS. Hiperglikemia yang berkepanjangan meningkatkan ROS melalui oksidasi glukosa yang pada gilirannya menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membran yang kemudian menyebabkan degenerasi hidropik⁷.

Air kelapa muda memiliki beberapa kandungan senyawa aktif yang dapat mencegah proses oksidasi dalam tubuh, antara lain: metionin, L-arginine, selenium, vitamin C, Zn, Mn dan Cu. L-arginine dapat mengurangi produksi radikal bebas secara signifikan, sekaligus bertindak sebagai substrat pada sintesis *in vivo* Nitric oxide (NO) oleh kerja enzim NO-synthase (NOS)⁴. Prekursor NO endotel adalah L-arginin yang memainkan peran penting dalam mempertahankan tonus vasodilator aktif pada pembuluh darah sehat. Pada hiperkolesterolemia dan aterosklerosis, terjadi gangguan aktivitas biologis NO yang menyebabkan melemahnya daya vasodilatasi endotel dan terjadi penebalan tunika intima⁸.

Studi epidemiologis telah menunjukkan hubungan antara banyaknya asupan vitamin E dengan konsentrasi vitamin E serum. Hasil penelitian sebelumnya diketahui bahwa vitamin E juga menghambat proliferasi sel otot polos melalui mekanisme non-antioksidan. Vitamin E berfungsi sebagai faktor protektif terhadap penyakit degeneratif yang diinduksi hiperkolesterolemia. Kandungan tokoferol dalam vitamin E terbukti menghambat protein kinase C, 5-lipoxygenase dan fosfolipase A2 dan mengaktifkan protein fosfatase 2A dan diasilgliserol kinase⁹.

Salah satu obat yang dipakai dalam penatalaksanaan sindroma metabolik adalah pemberian statin. Mekanisme kerja statin yakni melalui penghambatan HMG-CoA (hydroxymethylglutaryl-coenzyme A) reduktase, enzim inhibitor dalam jalur biosintesis kolesterol. Salah satu efek samping terapi statin adalah statin-associated muscle syndromes (SAMSs), yang merupakan efek samping statin yang paling sering. Efek samping lain termasuk efek neurologis dan neurokognitif, hepatotoksisitas, toksisitas ginjal¹⁰.

Tatalaksana untuk menormalkan kadar profil lipid yang selama ini digunakan adalah dengan menggunakan terapi farmakologis. Perlu dilakukan upaya menurunkan kadar profil lipid dengan zat-zat alami, salah satunya yakni air kelapa muda. Dari uraian tersebut, peneliti tertarik ingin meneliti pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar HDL, LDL, kolesterol total dan trigliserid pada tikus galur wistar dengan sindrom metabolik. Pemakaian tikus galur wistar sebagai hewan coba dikarenakan genetik, fisiologis dan metabolisme yang mirip dengan manusia. Selain itu, tikus galur wistar memiliki siklus hidup yang relatif singkat, jumlah keturunan yang banyak per kelahiran, dan kemudahan penanganan¹¹.

1.2. Rumusan masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar profil lipid, TNF α , dan GPx tikus dengan gangguan metabolik?

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar profil lipid, TNF α , dan GPx pada tikus dengan gangguan metabolik.

1.3.2. Tujuan khusus

1.3.2.1. Mengetahui pengaruh air kelapa muda terhadap kadar kolesterol total pada tikus dengan gangguan metabolik

1.3.2.2. Mengetahui pengaruh air kelapa muda terhadap kadar HDL pada tikus dengan gangguan metabolik

1.3.2.3. Mengetahui pengaruh air kelapa muda terhadap kadar LDL pada tikus dengan gangguan metabolik

1.3.2.4. Mengetahui pengaruh air kelapa muda terhadap kadar trigliserid pada tikus dengan gangguan metabolik

1.3.2.5. Mengetahui pengaruh air kelapa muda terhadap kadar TNF- α pada tikus dengan gangguan metabolik

1.3.2.6. Mengetahui pengaruh air kelapa muda terhadap kadar GPx pada tikus dengan gangguan metabolik

1.3.2.7. Mengetahui perbedaan rerata antar kelompok tikus tanpa sindrom metabolik, kelompok sindrom metabolik, kelompok sindrom metabolik + air kelapa muda 8mL/200 gr BB, dan kelompok sindrom metabolik + metformin 45mg/KgBB tikus

1.4. Orisinalitas Penelitian

Sejauh ini, penelitian tentang Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera*) Terhadap Profil Lipid, TNF α , dan GPx pada tikus dengan gangguan metabolik masih terbatas. Penelitian ini adalah penelitian eksperimen yang difokuskan pada tikus yang di induksi gangguan metabolik. Adapun penelitian yang terkait dengan penelitian ini adalah :

Tabel 1.1. Orisinalitas Penelitian

| Peneliti | Judul Penelitian | Metode | Hasil |
|-----------------------------|---|---------------------------------------|--|
| <i>Siti Thomas Z et al.</i> | Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda terhadap Kadar Lipid Darah pada Tikus Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak | <i>Post-Test Control Group Design</i> | Pemberian 8ml kelapa (200g/kg bb selama 21 hari) dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserid dengan peningkatan kadar HDL (p <0,05). |
| <i>Augus Venty et al.</i> | Efek Pemberian <i>Virgin Coconut Oil</i> (<i>Cocos nucifera</i>) Terhadap Dislipidemia pada Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Jantan Galur Wistar yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol | <i>Post-Test Control Group Design</i> | Penelitian ini menyimpulkan bahwa virgin coconut oil mencegah dislipidemia pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol |
| <i>Bhagya et al.</i> | <i>Therapeutic Effects Of Tender Coconut Water On Oxidative Stress In Fructose Fed Insulin Resistant Hypertensive Rats</i> | <i>Post-Test Control Group Design</i> | Pengobatan air kelapa dapat mencegah dan membalikkan tekanan darah tinggi yang disebabkan oleh diet tinggi fruktosa dengan penghambatan peroksidasi lipid, peningkatan status antioksidan dan peningkatan sensitivitas insulin |

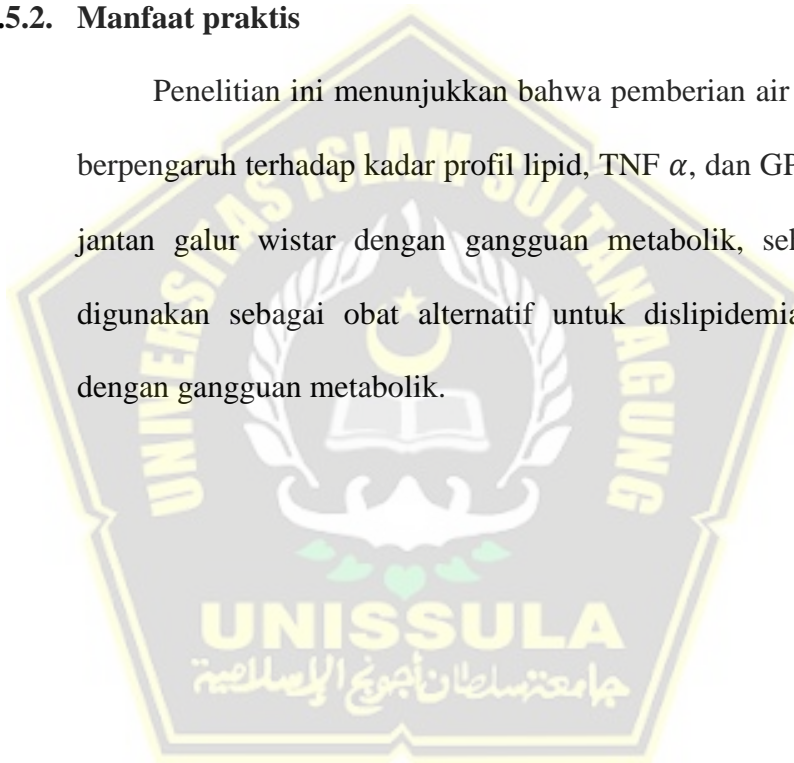
1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat teoritis

Menambah pengetahuan mengenai pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar profil lipid, TNF α , dan GPX pada tikus jantan dengan gangguan metabolik. Selain itu, hasil dari penelitian dapat menjadi bahan pertimbangan ataupun referensi untuk penelitian selanjutnya.

1.5.2. Manfaat praktis

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar profil lipid, TNF α , dan GPX pada tikus jantan galur wistar dengan gangguan metabolik, sehingga dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk dislipidemia pada tikus dengan gangguan metabolik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Profil lipid

Lipid beredar sebagai lipoprotein, terdiri dari kolesterol tidak teresterifikasi, trigliserida, fosfolipid, dan protein. Ada lima lipoprotein utama dalam darah: (1) kilomikron; (2) Very Low Density Lipoprotein (VLDL); (3) Intermediate Density Lipoprotein (IDL); (4) Low Density Lipoprotein (LDL); dan (5) High density lipoprotein (HDL). Masing-masing lipoprotein ini mengangkut kolesterol dan trigliserida. Secara klinis, profil lipid membantu dalam skrining, mendiagnosis, dan mengelola penyakit¹².

2.1.1. Kolesterol

2.1.1.1. Definisi

Kolesterol adalah molekul lipofilik yang merupakan komponen penting dari membran sel, yaitu berkontribusi pada susunan struktural membran serta memodulasi fluiditasnya. Kolesterol berperan sebagai molekul prekursor dalam sintesis vitamin D, hormon steroid (misalnya, kortisol dan aldosteron dan androgen adrenal), dan hormon seks (misalnya, testosteron, estrogen, dan progesteron) dan merupakan penyusun garam empedu yang digunakan dalam pencernaan untuk memfasilitasi penyerapan vitamin A, D, E, dan K yang larut dalam lemak¹³.

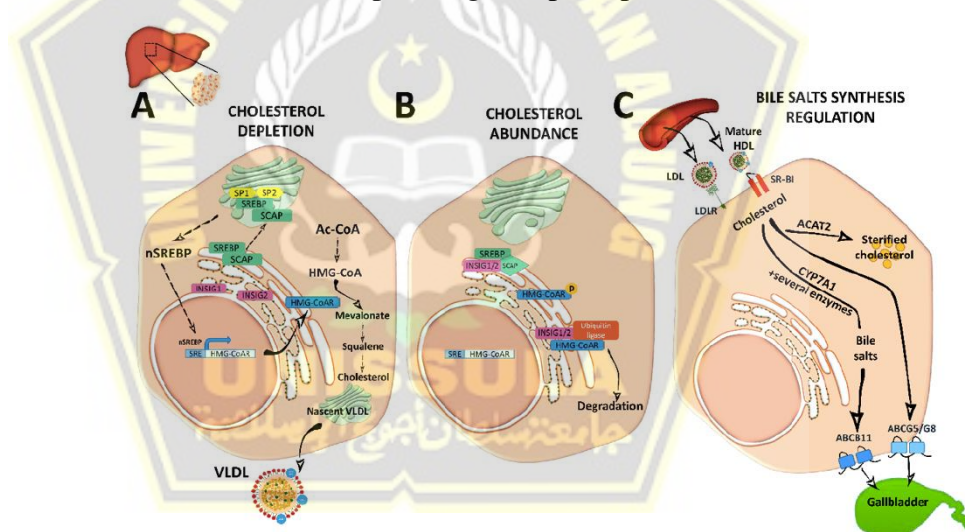
Kolesterol sebagian besar bersifat lipofilik dan diangkut dalam sirkulasi darah Bersama trigliserida, dalam partikel lipoprotein (HDL, IDL, LDL, VLDL, dan kilomikron). Lipoprotein dapat diukur kadarnya untuk memperkirakan jumlah kolesterol dalam darah¹⁴.

2.1.1.2. Metabolisme

Metabolisme kolesterol diatur oleh mekanisme umpan balik negatif yang mendeteksi kolesterol dan oksisterol. Faktor transkripsi *sterol regulator elemen-binding protein-2* (SREBP-2; Srebf2) adalah pengatur kunci dari gen yang terlibat dalam sintesis kolesterol seperti HMG-CoA *reductase* (HMGCR), HMG-CoA *synthase* (HMGCS), dan *mevalonate* kinase (MVK), serta reseptor LDL (LDLR) yang bertanggung jawab untuk penyerapan kolesterol¹⁵.

SREBP-2 melekat pada membran *Endoplasmic Reticulum* (ER) dan terdiri dari protein transmembran dua heliks, dengan domain terminal NH₂- dan COOH menghadap sitosol. Dalam membran ER, SREBP dikaitkan dengan dua protein, SREBP *Cleavage Activating Protein* (SCAP), yang berisi delapan daerah rentang membran, dan protein gen-1 yang diinduksi insulin (Insig-1). Setelah kadar kolesterol berkurang, kompleks SCAP-SREBP dipisahkan dari Insig-1, dan yang terakhir mengalami *ubiquitination*

dan degradasi proteasomal konsekuen⁴. Kompleks tersebut kemudian disortir menjadi *The Coat Protein Complex II* (COPII), dalam proses yang dimediasi oleh GTPase kecil, Sar1¹⁶. SREBP-2 tidak hanya menginduksi ekspresi gen yang terlibat dalam sintesis dan penyerapan kolesterol, tetapi juga dapat mengikat E-box di wilayah promotor ABCA1, dan menghambat transkripsi. Selain itu, miR-33, micro RNA di dalam intron di lokus SREBF2, ditranskripsi bersama dengan SREBF2 berfungsi untuk menekan pertukaran kolesterol, sehingga konsentrasi kolesterol intraseluler dapat dengan cepat dipulihkan¹³.



Gambar 2.1. Metabolisme kolesterol dan biosintesis asam empedu¹⁷.

2.1.1.3. Faktor yang mempengaruhi kadar kolesterol

1. Faktor genetik

Faktor genetik berperan penting dalam menentukan kadar kolesterol. Mutasi abnormal pada

reseptor LDL menyebabkan peningkatan pembentukan LDL. Hal ini biasanya ditandai dengan produksi kolesterol >400mg/dL sementara kadar kolesterol HDL adalah <35mg/dL.

2. Makanan yang dikonsumsi

Diet tinggi kolesterol dapat meningkatkan sintesis kolesterol di hati dengan meningkatkan aktivitas enzim HMGCoA, yang mengkatalisis proses awal dalam biosintesis kolesterol. Diet tinggi kolesterol meningkatkan kolesterol plasma. Penelitian yang dilakukan oleh Harsa menunjukkan bahwa diet tinggi lemak dapat meningkatkan kolesterol total, trigliserida, LDL, dan menurunkan kadar HDL.

3. Obesitas

Orang yang kelebihan berat badan atau obesitas akan mengalami disregulasi asam lemak, yang akan mempengaruhi kadar trigliserida dan ester kolesterol.

Akumulasi lemak berlebih pada obesitas juga secara tidak langsung menyebabkan peningkatan kadar kolesterol melalui peningkatan kolesterol lipoprotein densitas sangat rendah dan kolesterol lipoprotein densitas rendah sekunder akibat peningkatan tajam kadar trigliserida. Hasil penelitian yang dilakukan oleh

Fitri menunjukkan perbedaan yang signifikan pada nilai rerata kolesterol total pada individu obesitas dan non obesitas.

4. Usia

Dengan bertambahnya usia, kolesterol total relatif lebih tinggi, karena aktivitas reseptor LDL menurun seiring bertambahnya usia. Sel reseptor ini banyak terdapat di hati, mempunyai fungsi hemostatik dan mengatur sirkulasi kolesterol dalam darah, sehingga jika sel reseptor tersebut terganggu maka kolesterol total dalam darah akan meningkat.

5. Jenis Kelamin

Jenis kelamin dapat mempengaruhi kadar kolesterol darah. Remaja laki-laki menunjukkan penurunan kadar kolesterol yang signifikan, yang disebabkan oleh efek peningkatan hormon testosteron.

Wanita yang mengalami menopause akan memiliki kadar kolesterol yang lebih tinggi dibandingkan pria, hal ini disebabkan oleh penurunan hormon estrogen setelah menopause. Penelitian yang dilakukan oleh Rita menemukan bahwa kadar kolesterol total >240 mg/dL pada usia 60-6 tahun adalah 33,8% untuk wanita dan 10,6% untuk pria, sedangkan usia >65 adalah 29,1%

pada wanita dan 13,9% pada pria. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Solikin dan Muradi dengan temuan bahwa kadar kolesterol total meningkat pada wanita dibandingkan dengan pria.

6. Aktivitas fisik

Makanan yang dikonsumsi dimetabolisme oleh tubuh untuk memproduksi *Adenosin Trifosfat* (ATP), dimana ATP adalah energi yang dibutuhkan untuk aktivitas fisik. Kurangnya olahraga menyebabkan makanan yang seharusnya diubah menjadi energi berubah menjadi kolesterol. Semakin banyak aktivitas fisik yang dilakukan, maka semakin banyak juga ATP yang dihasilkan sehingga proses pembentukan kolesterol total akan menurun. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Zuhriyyah dkk menunjukkan bahwa aktivitas fisik berbanding terbalik secara signifikan dengan kadar kolesterol total dan LDL¹⁸.

2.1.1.4. Metode pemeriksaan kolesterol

Untuk mengukur kadar kolesterol dengan metode *Cholesterol Oksidase Para Amino Phenazone* (CHOD PAP): Enzymatic Colorimeter, prinsip kerja metode CHOD PAP yaitu ester kolesterol oleh kolesterol esterase diubah menjadi kolesterol dan asam lemak bebas. Kolesterol yang

terbentuk dioksidasi dengan bantuan kolesterol oksidase membentuk koleston dan hydrogen peroksida. Hydrogen peroksida yang terbentuk bereaksi dengan phenol dan 4 – amino phenazon dengan bantuan enzim peroksidase membentuk quinimin yang berwarna merah muda, kemudian diukur dengan photometer pada rentang panjang gelombang 480-550 nm. Intensitas warna yang terbentuk setara dengan kadar kolesterol yang terdapat dalam sampel¹⁹.

2.1.2. *High Density Lipoprotein*

High Density Lipoprotein (HDL), adalah lipoprotein dengan kepadatan tertinggi yang memiliki proporsi protein tertinggi untuk lipid¹⁵. Komposisi HDL adalah apolipoprotein Apo-AI, Apo-AII, Apo-AIV, Apo-AV, Apo-C1, Apo-CII, Apo-CIII, dan Apo-E. Fungsi utama HDL sebagai pengangkutan-kolesterol dari jaringan perifer ke hati, berperan dalam biodistribusi lipid. HDL dikenal memiliki sifat anti-aterogenik dan anti-inflamasi, melalui mekanisme absorpsi dan *reuptake* kolesterol¹⁴.

2.1.2.1. Metabolisme

Sintesis HDL terjadi di hati dan usus. Sintesis HDL melibatkan produksi Apo-AI, yakni protein struktural HDL dan menerima kolesterol dan fosfolipid dari enterosit dan hepatosit melalui transporter *ATP Binding Cassette*

Subfamily A Member 1 (ABCA1), membentuk HDL pra-beta. Saat HDL bergerak dalam sirkulasi, ia juga menerima kolesterol bebas dan fosfolipid dari jaringan perifer, kilomikron, dan *Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL)*. Seperti disebutkan, APO-AI bertindak sebagai kofaktor untuk *Lecithin-Cholesterol Acyltransferase (LCAT)*. LCAT mengubah kolesterol bebas pada permukaan HDL menjadi ester kolesterol, yang kemudian dimasukkan ke dalam inti gugus ester kolesterol HDL¹⁴. LCAT menggabungkan kolesterol bebas ini ke dalam partikel HDL dan di *uptake* di hati melalui tiga jalur berbeda, yaitu cholesteryl ester transfer protein pathway (CETP), jalur reseptor LDL, dan jalur *Scavenger Receptor Class B type 1 (SR-B1)*¹².

2.1.2.2. Faktor yang mempengaruhi kadar HDL

1. Faktor Genetik

Kelainan genetik yang berhubungan dengan peningkatan kadar HDL yang nyata yaitu

Hiperalphalipoproteinemia Familial Primer (HALP).

Kondisi ini dikaitkan dengan adanya mutasi dalam gen Apolipoprotein (Apo)-A1, yang mengakibatkan produksi berlebih, atau varian Apo C-III. Protein Apo-A1 tidak hanya terlibat dalam *Reverse Cholesterol Transport (RCT)*, tetapi juga mengaktifkan LCAT dan

memberikan efek anti-inflamasi. Oleh karena itu, diyakini bahwa produksi Apo-A1 yang berlebihan, menyebabkan peningkatan kadar HDL.

2. Asupan Makanan

Pada populasi umum, asupan nutrisi spesifik seperti protein, folat dan magnesium telah dikaitkan dengan kadar HDL dalam darah yang tinggi. Sebuah uji klinis *crossover* menunjukkan bahwa diet kaya karbohidrat kompleks, sebagai pengganti lemak (terutama lemak tak jenuh), tidak mempengaruhi konsentrasi HDL. Namun dapat meningkatkan laju katabolik beberapa protein pada partikel HDL seperti Apo-A1, Apo-A2, dan Apo-E. selain itu meta analisis yang meneliti efek dari diet rendah karbohidrat, dibandingkan dengan mereka yang diet rendah lemak, memiliki peningkatan HDL dan penurunan berat badan²⁰.

3. Obesitas

BMI yang tinggi dikaitkan dengan HDL yang rendah. Jaringan adiposa dianggap sebagai organ endokrin yang melepaskan adipokin pro-inflamasi, termasuk *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1), TNF α , IL-6, resistin, leptin dan adiponektin. Sekresi

mediator ini mengubah homeostasis berat badan dan berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin, diabetes dan dislipidemia. Hubungan antara obesitas perut dan HDL yang rendah telah dibuktikan dalam beberapa penelitian²¹.

2.1.2.3. Metode pemeriksaan HDL

Konsentrasi HDL plasma atau serum biasanya ditentukan dengan metode presipitasi menggunakan berbagai reagen. Reagen menggunakan heparin, dekstran sulfat, dan natrium fosfotungstat, yang digunakan dengan kation divalen, seperti magnesium, heparin-mangan, atau kalsium. Metode klasik untuk pemisahan subfraksi lipoprotein adalah dengan ultrasentrifugasi densitas gradien. Pada akhirnya, metode yang lebih baik seperti ultrasentrifugasi preparatif lebih dikembangkan. Subfraksi HDL juga dapat dinilai berdasarkan ukuran dengan ND-PAGGE atau berdasarkan muatan dan ukuran dengan 2D-PAGGE. Kromatografi cair cepat atau *High Performance Liquid Chromotography* (HPLC) adalah metode lain untuk mengklasifikasikan dan mengukur lipoprotein menurut ukuran partikel. Spektroskopi *Resonance Nuclear Magnetic* (NMR) adalah metode cepat lainnya untuk menilai subkelas

HDL yang memancarkan sinyal NMR khas yang muncul dari struktur fisiknya yang unik²².

2.1.3. *Low Density Lipoprotein*

Low Density Lipoprotein (LDL), atau kolesterol lipoprotein densitas rendah, adalah lemak yang beredar dalam darah, memindahkan kolesterol ke seluruh tubuh ke tempat yang dibutuhkan untuk perbaikan sel dan menyimpannya di dalam dinding arteri. Partikel LDL terbuat dari monolayer fosfolipid, kolesterol tidak teresterifikasi membentuk membran permukaan, dan ester asam lemak kolesterol membentuk inti hidrofobik²³.

2.1.3.1. Metabolisme

Reseptor LDL pada permukaan hepatosit diperlukan untuk pengikatan dan pengambilan molekul LDL berikutnya dalam darah, penurunan genetik jumlah reseptor LDL akan menyebabkan penurunan kemampuan hepatosit untuk menyerap LDL dan meningkatkan LDL dalam darah²⁴. Jika mutasi ini heterozigot, beberapa reseptor LDL akan ada pada hepatosit; dengan demikian, LDL biasanya sekitar 300 mg/dL. Namun, mutasi homozigot akan mengakibatkan tidak adanya reseptor LDL pada hepatosit, meningkatkan kadar kolesterol LDL menjadi 1000 mg/dL²⁵.

Partikel LDL mengikat reseptor LDL pada membran plasma, membentuk kompleks reseptor-ligan. Setelah

endositosis, partikel LDL dan reseptornya diinternalisasi oleh endositosis yang diperantarai reseptor dan didegradasi dalam lisozim². Apolipoprotein berperan struktural dalam membran fosfolipid, bertindak sebagai ligan untuk reseptor lipoprotein, memandu pembentukan lipoprotein, dan berfungsi sebagai aktivator dan inhibitor enzim yang terlibat dalam metabolisme lipoprotein. Lipoprotein sangat penting untuk menyerap dan mengangkut lipid makanan oleh usus kecil dan memindahkan lipid dari hati ke jaringan perifer dan kembali dari jaringan perifer ke hati dan usus²⁶.

Reseptor LDL ditemukan di hati dan sebagian besar jaringan lain. Setelah internalisasi, partikel lipoprotein terdegradasi dalam lisosom, dan kolesterol dilepaskan. Ketika kolesterol memasuki sel, aktivitas HMG CoA reduktase meningkat kemudian mensintesis kolesterol dan memodulasi ekspresi reseptor LDL²⁷.

Jika sel mengalami penurunan kadar kolesterol, faktor transkripsi SREBP diangkut dari retikulum endoplasma ke Golgi, di mana protease membelah dan mengaktifkan SREBP, yang bergerak ke nukleus dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL. Ketika kadar kolesterol rendah di dalam sel, kadar SREBP yang tinggi tetap berada di

retikulum endoplasma dalam bentuk tidak aktif, dan ekspresi reseptor LDL menurun²⁸.

2.1.3.2. Faktor yang mempengaruhi kadar LDL

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Kullawong *et al*, terdapat tiga variable yang memiliki pengaruh dengan kadar LDL, yaitu pekerjaan, jumlah konsumsi lemak sehari – hari dan kadar HbA1C. Temuan dalam penelitian tersebut menunjukkan bahwa beberapa kategori pekerjaan memiliki peluang lebih besar untuk memiliki kadar LDL abnormal dibandingkan kategori lainnya, mereka yang bekerja di sektor pertanian dan kelompok pengangguran memiliki peluang lebih besar untuk memiliki kadar LDL abnormal dibandingkan dengan pedagang. Sebuah studi di Amerika Utara dan Eropa secara jelas menunjukkan hubungan antara beberapa kategori pekerjaan dan tingkat LDL abnormal terutama mereka yang bekerja dibawah tekanan tinggi dan upah yang rendah. Studi lain di daerah terpencil di Australia, ditemukan bahwa mereka yang merupakan pekerja pertanian memiliki peluang lebih besar untuk memiliki kadar LDL abnormal dibandingkan kelompok lain.

Penelitian yang dilakukan oleh Bhattacharjee *et al*, yang melaporkan bahwa kadar LDL-C secara signifikan

berkorelasi dengan HbA1C di antara pasien infark miokard. Sebuah studi di antara pasien diabetes di Iran menemukan bahwa kadar LDL secara signifikan berkorelasi dengan *Diastolic Blood Pressure* (DBP) dan *Systolic Blood Pressure* (SBP)¹⁸.

2.1.3.3. Metode pemeriksaan LDL

Metode pengendapan atau presipitasi direk dengan cara mengendapkan LDL dengan polivinil sulfat atau heparin pada pH rendah, dan konsentrasi LDL dihitung sebagai selisih antara kolesterol total dan konsentrasi dalam supernatan. Untuk menentukan kadar LDL digunakan metode pengendapan. Prinsip metode ini adalah bahwa LDL disimpan dan HDL dan VLDL disentrifugasi dalam supernatan. Data LDL dihitung dari selisih antara total supernatan dan kolesterol serum.

Metode pengendapan jauh lebih baik karena tidak terpengaruh oleh peningkatan trigliserida. Dibandingkan dengan perhitungan Friedewald, metode pengendapan masih dapat melakukan pengujian meskipun kadar trigliseridanya tinggi. Metode presipitasi juga dapat secara langsung menguji kadar LDL tanpa menguji kolesterol, trigliserida, dan HDL. Sehingga metode presipitasi lebih

menguntungkan untuk kebutuhan pemeriksaan LDL tunggal²⁹.

2.1.4. Triglisericid

Kolesterol, trigliserida, dan lipoprotein densitas tinggi merupakan konstituen penting dari fraksi lipid tubuh manusia. Kolesterol adalah alkohol tak jenuh dari keluarga senyawa steroid, itu penting untuk fungsi normal semua sel hewan dan merupakan elemen mendasar dari membran sel mereka. Ini juga merupakan prekursor berbagai zat penting seperti hormon steroid adrenal dan gonad dan asam empedu. Trigliserida adalah ester asam lemak dari gliserol dan mewakili komponen lipid utama dari lemak makanan dan depot lemak⁴.

Kolesterol dan trigliserida, sebagai zat lipid nonpolar (tidak larut dalam air), perlu diangkut dalam plasma yang terkait dengan berbagai partikel lipoprotein. Lipoprotein plasma dipisahkan oleh kepadatan terhidrasi, mobilitas elektrophoretic, ukuran, dan kandungan relatif kolesterol, trigliserida, dan protein ke dalam lima kelas utama: kilomikron, lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), lipoprotein densitas menengah (IDL), lipoprotein densitas rendah (LDL), dan lipoprotein densitas tinggi (HDL)²⁴.

2.1.4.1. Metabolisme

Trigliserida terdiri dari gliserol dan tiga asam lemak.

Di hati, hidrolisis trigliserida menyediakan asam lemak

untuk oksidasi, sinyal, dan substrat untuk perakitan trigliserida VLDL. Trigliserida tidak dapat menembus membran sel. Enzim khusus yang terletak di dinding pembuluh darah yang disebut lipoprotein lipase (LPL) mengkatabolisme trigliserida tersebut menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Trigliserida tidak ada dalam darah itu sendiri karena bersifat hidrofobik. Trigliserida merupakan salah satu komponen utama apolipoprotein, seperti kilomikron, VLDL, IDL, LDL, dan HDL. Oleh karena itu, kita perlu mempertimbangkan apolipoprotein mana yang meningkat atau menurun dan apolipoprotein mana yang terkait dengan penyakit manusia²³.

Proses keseluruhan biosintesis trigliserida (triasilgliserol) terdiri dari empat jalur biokimia: biosintesis asil-KoA lemak, konversi asil-KoA lemak menjadi asam fosfatidat, konversi asam fosfatidat menjadi diasilgliserol, dan konversi diasilgliserol menjadi triasilgliserol. Trigliserida disintesis melalui esterifikasi asam lemak menjadi gliserol. Esterifikasi asam lemak terjadi di retikulum endoplasma sel melalui jalur metabolisme di mana gugus asil dalam asil-KoA lemak ditransfer ke gugus hidroksil gliserol-3-fosfat dan diasilgliserol²⁵.

2.1.4.2. Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Triglisericid

1. Genetik

Sindrom genetik yang dapat menyebabkan hipertriglisericidemia yaitu *Familial Combined Hyperlipidemia* (FCHL), Disbetalipoproteinemia tipe III dan *Familial Hypertriglyceridemia* (FHTG). FCHL dicirikan oleh kelainan lipoprotein multiple karena produksi berlebihan VLDL, IDL dan LDL yang mengandung apo-B. Pada disbetalipoproteinemia tipe III terjadi penurunan fungsi dari protein Apo-E, yang menyebabkan kilomikron dan sisa-sisa VLDL menumpuk di plasma. Sedangkan pada FHTG terjadi produksi berlebih VLDL dan penurunan katabolisme VLDL oleh *Enzyme Lipoprotein Lipase* (LPL).

2. Obesitas

Obesitas telah terbukti memiliki pengaruh terhadap kejadian dislipidemia. Pada orang dengan obesitas terjadi penurunan aktivitas lipolysis melalui resistensi insulin, yang akhirnya menyebabkan kegagalan pembersihan dari triglisericid³⁰.

3. Merokok

Merokok merupakan faktor risiki terjadinya dislipidemia, terutama pada pasien yang memiliki kadar

trigliserid yang tinggi. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al*, merokok memiliki korelasi positif dengan kadar trigliserid, dengan mereka yang tidak merokok.

4. Diabetes

Berdasarkan penelitian oleh Zhang *et al*, diabetes memiliki hubungan dengan dislipidemia. Mekanisme tersebut disebabkan karena resistensi insulin dan sensitivitas insulin. Sementarra itu, peningkatan trigliserid juga dapat menyebabkan kadar asam lemak bebas yang lebih tinggi dalam serum, yang akan menyebabkan penurunan fungsi sel Langerhans³¹.

5. Metode Pemeriksaan Trigliserid

Metode pengujian trigliserida adalah menggunakan metode kolorimetri enzim *Glyserol Peroxidase Phosphat Acid* (GPO-PAP). Prinsip kerja dari GPO-PAP yaitu trigliserida akan dihidrolisis secara enzimatis menjadi gliserol, dan asam bebas dengan lipase khusus sehingga akan membentuk kompleks warna yang dapat diukur kadarnya dengan spektrofotometer³².

2.2. Tumor Necrosis Factor- α

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) adalah protein homotrimer yang terdiri dari 157 asam amino, terutama dihasilkan oleh makrofag teraktivasi, limfosit T, dan sel pembunuh alami. Secara fungsional diketahui memicu serangkaian berbagai molekul inflamasi, termasuk sitokin dan kemokin lainnya. TNF- α ada dalam bentuk larut dan transmembran. TNF- α transmembran (tmTNF- α) adalah bentuk prekursor yang awalnya disintesis dan diperlukan untuk diproses oleh TNF- α -converting enzyme (TACE), disintegrin metalloproteinase yang terikat membran, untuk dilepaskan sebagai *Soluble* TNF- α (sTNF- α)³³.

TNF meningkatkan disregulasi karbohidrat (hiperglikemia) sebagian dengan menghambat kerja insulin, mengurangi *clearance* glukosa (terutama oleh otot dan jaringan adiposa) dan meningkatkan produksi glukosa pada hepar. Peningkatan hiperlipidemia oleh TNF dimediasi sebagian oleh stimulasi sintesis lipid hepar dan lipolisis adiposa, bersamaan dengan menurunkan triasilgliserol dan penghambatan lipogenesis *de novo* yang distimulasi insulin (dalam jaringan adiposa). TNF juga bertindak secara tidak langsung untuk mengatur metabolisme energi seluruh tubuh. Tindakan pro-inflamasinya mengubah produksi adipokin, metabokin, lipokin, dan sitokin lainnya. TNF juga mempromosikan lipolisis dan meningkatkan kadar asam lemak bebas, yang dapat mempengaruhi hasil metabolisme yang merugikan, termasuk resistensi insulin. Di sisi lain, TNF dapat menekan

adiponektin, suatu adipokin dengan efek antiinflamasi dan sensitisasi insulin³⁴.

2.3. Glutathione peroksidase (GPx)

Antioksidan adalah zat yang mencegah atau menunda kerusakan radikal oksigen bebas pada jaringan target. Antioksidan diklasifikasikan menjadi dua kategori, enzimatis dan nonenzimatis. Antioksidan enzimatis adalah superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathione peroksidase (GPx), dan antioksidan nonenzimatis adalah vitamin E, vitamin C, vitamin A, selenium (Se), transferin, dan laktoferin. Antioksidan seringkali intraseluler dan terkadang ekstraseluler³⁵.

Glutathione peroksidase dikatalisis oleh reaksi yang dikatalisis oleh bentuk tereduksi glutathione (GSH) dengan bereaksi dengan hidrogen peroksida atau lipid peroksida sambil memainkan peran dalam detoksifikasi molekul-molekul ini dengan membuat jembatan glutathione dengan bentuk molekul glutathione lain (GSSG). H₂O₂ didetoksifikasi oleh katalase dan glutathione peroksidase. Siklus redoks glutathione memainkan peran kunci dalam pengurangan hidroperoksida intraseluler. GPx termasuk dalam golongan senyawa selenocysteine karena mengikat empat atom selenium dan menyediakan aktivitas katalitik glutathione peroksidase. Dibutuhkan glutathione sebagai co-substrat.

Konsep bahwa kadar GPx-1 yang berlebihan dapat menyebabkan resistensi insulin, sedangkan defisiensi GPx-1 dapat mencegahnya, karena mekanisme oksidatif dianggap memainkan peran penting dalam

pengembangan resistensi insulin, fitur umum dalam diabetes tipe 2 dan sindrom metabolik. Salah satu mekanisme umum yang dapat menghubungkan resistensi insulin dalam GPx-1-overexpressing dan mekanisme stres oksidatif yang dimediasi resistensi insulin adalah hilangnya fosforilasi oksidatif mitokondria normal dan penurunan produksi ATP. Dalam kasus overekspresi GPx-1, fenotipe ini sebagian disebabkan oleh penurunan ROS seluler yang menekan fungsi mitokondria dan menumpulkan pensinyalan yang dimediasi faktor pertumbuhan. Aktivitas Gpx1 yang diproduksi secara berlebihan di pulau pankreas meningkatkan massa sel dan sintesis dan sekresi insulin melalui modulasi gen dan protein kunci pada tingkat epigenetik, transkrip, dan/atau protein. Efek ini menyebabkan hipersekresi insulin dan hiperinsulinemia. Sementara itu, overekspresi Gpx1 juga mengganggu responsivitas insulin di hati dan otot serta mengganggu lipogenesis, glikolisis, dan glukoneogenesis di jaringan ini³⁶.

2.4. Air kelapa muda

2.4.1. Definisi

Cocos nucifera (L.) merupakan anggota penting dari famili *Arecaceae* (keluarga palma). Kelapa adalah tanaman serba guna karena setiap bagian tanaman bermanfaat bagi manusia, sehingga tanaman kelapa dijuluki “Tree of Life”. Tanaman ini berasal dari Asia Tenggara (Malaysia, Indonesia, dan Filipina) dan pulau-pulau di antara Samudra Hindia dan Pasifik. Dari daerah itu, buah kelapa

diyakini telah dibawa ke India dan kemudian ke Afrika Timur³⁷. Tanaman ini merupakan pohon monokotil arborescent dengan tinggi sekitar 25 m dengan tajuk yang rapat. Akar berbentuk fasikulasi. Batangnya adalah tipe yang tidak bercabang, dan di puncaknya, terdapat seberkas daun melindungi satu tunas apikal. Daun menyirip berbentuk bulu, memiliki tangkai daun, rachis dan selebaran³⁸.

2.4.2. Taksonomi

Kelapa dapat diklasifikasikan sebagai berikut³:

| | |
|------------|-------------------------|
| Kingdom | : Plantae |
| Divisi | : Spermatophyta |
| Sub divisi | : Angiosperma |
| Kelas | : Monocotyledonae |
| Ordo | : Palmales |
| Famili | : Palmales |
| Genus | : Cocos |
| Spesies | : <i>Cocos Nucifera</i> |

2.4.3. Morfologi

2.4.3.1. Buah

Buahnya berbiji dan berserat tetapi dengan kulit luar yang halus (exocarp), yang dapat bervariasi dari hijau ke merah coklat atau bahkan gading. Serabut (mesocarp) pada kelapa muda berwarna putih dan tegas. Antara cangkang dan kernel adalah kulit biji coklat tipis (testa). Ini melekat

kuat pada kernel yang merupakan daging putih, sekitar 12 mm melapisi rongga tengah yang berisi air kacang. Menjelang akhir periode pematangan, volume air dalam rongga menurun secara signifikan yang mungkin disebabkan oleh penyerapan oleh jaringan endosperma atau penguapan³.

2.4.4. Komposisi Air Kelapa Muda

Tabel 2.1. Komposisi Air Kelapa Muda

| Consituents | Levels |
|-------------------------------------|---------|
| Asam amino($\mu\text{g/mL}$) | |
| - L- Aspartic | 115,60 |
| - L- Glutamic | 316,60 |
| - L- Glutamin | <0,05 |
| - L- Threonine | 45,80 |
| - L- Glycine | 34,2 |
| - L- Arginine | 43 |
| - L- Alanine | 218,20 |
| - L- Tyrosine | 49 |
| - L- Thryptophan + L- Methionine | 9,8 |
| - L- Valine | 11,2 |
| - L- Phenylalanine | 253 |
| - L- Isoleucine | <0,05 |
| - L- Leucine | <0,04 |
| - L- Lycine | <0,14 |
| - L- Histidine + serine | 99,00 |
| Vitamin C (mg/L) | 32,5 |
| Polyphenol (mg/mL) | 7,53 |
| Selenium ($\mu\text{g/Kg}$) | <0,01 |
| Mineral | |
| - Cu (Tembaga) | 0,17 |
| - Fe (Besi) | 2,19 |
| - Mg (Magnesium) | 225,35 |
| - Mn (Mangan) | 4,09 |
| - Zn (Seng) | 1,91 |
| - Na (Natrium) | 601,47 |
| - K (Kalium) | 1668,37 |
| - P (Phospor) | 64,11 |

2.4.5. Khasiat Air Kelapa Muda

Salah satu kandungan dalam air kelapa muda yakni L-Arginine. L-Arginine (asam 2-amino-5-guanidinovaleric) adalah prekursor oksida nitrat, molekul pembawa pesan endogen yang terlibat dalam berbagai efek fisiologis yang dimediasi endotelium dalam sistem vaskular. Kemampuan air kelapa dalam menurunkan kadar kolesterol total disebabkan oleh senyawa polifenol. Kandungan L-arginine yang tinggi dalam air kelapa muda dapat digunakan untuk mengurangi pembentukan radikal bebas, meningkatkan aktivitas antioksidan dan menghambat proses peroksidasi lipid²⁰. Air kelapa juga mengandung vitamin C yang bermanfaat dalam pencegahan sindrom metabolik. Vitamin C adalah antioksidan kuat karena bertindak sebagai zat pereduksi yang mencegah senyawa lain teroksidasi. Vitamin C dapat menyumbangkan electron sehingga dapat membuang radikal bebas berbahaya serta meninggalkan radikal ascorbyl, yang relatif stabil dan tidak reaktif³⁹.

2.5. Sindrom Metabolik

2.5.1. Definisi

Sindrom metabolik adalah sekelompok gangguan metabolik yang meliputi hipertensi, obesitas sentral, resistensi insulin, dan dislipidemia aterogenik. Sindrom metabolik sangat terkait dengan peningkatan risiko pengembangan penyakit kardiovaskular

aterosklerotik. Patogenesis sindrom metabolik melibatkan faktor genetik dan didapat yang berperan dalam jalur akhir peradangan yang mengarah ke penyakit kardiovaskular aterosklerotik. Sindrom metabolik menjadi semakin relevan belakangan ini karena peningkatan eksponensial obesitas di seluruh dunia. Diagnosis dini penting untuk menerapkan gaya hidup dan modifikasi faktor risiko secara efektif¹.

2.5.2. Patogenesis

Hipotesis yang paling diterima untuk menggambarkan patogenesis sindrom metabolik adalah resistensi insulin. Oleh karena itu, sindrom metabolik juga dikenal sebagai sindrom resistensi insulin. Resistensi insulin didefinisikan sebagai defek kerja insulin yang mengakibatkan hiperinsulinemia, yang diperlukan untuk mempertahankan euglikemia⁴⁰.

Faktor utama terjadinya resistensi insulin adalah asam lemak yang beredar secara berlebihan, yang dilepaskan dari massa jaringan adiposa yang meluas. FFA mengurangi sensitivitas insulin di otot dengan menghambat ambilan glukosa yang dimediasi insulin. Peningkatan kadar glukosa yang bersirkulasi meningkatkan sekresi insulin pankreas yang mengakibatkan hiperinsulinemia. Di hati, FFA meningkatkan produksi glukosa, trigliserida dan sekresi lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL). Konsekuensinya adalah pengurangan transformasi glukosa menjadi glikogen dan

peningkatan akumulasi lipid dalam trigliserida (TG). Insulin adalah hormon antilipolitik yang penting. Dalam kasus resistensi insulin, peningkatan jumlah lipolisis dari molekul triasilgliserol yang disimpan dalam jaringan adiposa menghasilkan lebih banyak asam lemak, yang selanjutnya dapat menghambat efek antilipolitik insulin, menciptakan lipolisis tambahan²³.

Secara umum, dengan peningkatan fluks asam lemak bebas ke hati, terjadi peningkatan produksi very low-density lipoprotein (VLDL). Dalam kondisi fisiologis, insulin menghambat sekresi VLDL ke dalam sirkulasi sistemik. Dalam pengaturan resistensi insulin, peningkatan fluks asam lemak bebas ke hati meningkatkan sintesis trigliserida hati. Dengan demikian, hipertrigliseridemia merupakan cerminan yang sangat baik dari kondisi resistensi insulin dan merupakan salah satu kriteria penting untuk diagnosis sindrom metabolik¹³.

Gangguan lipoprotein utama lainnya pada sindrom metabolik adalah penurunan kolesterol HDL. Penurunan ini merupakan konsekuensi dari perubahan komposisi dan metabolisme HDL. Dengan adanya hipertrigliseridemia, penurunan kadar kolesterol HDL dihasilkan dari penurunan kadar kolesterol ester dari inti lipoprotein dengan peningkatan trigliserida yang bervariasi. Selain HDL, komposisi LDL juga dimodifikasi dengan cara yang sama⁴¹. Faktanya, dengan trigliserida serum puasa > 2,0 mmol/L, hampir

semua pasien memiliki predominan LDL padat kecil. Perubahan komposisi LDL ini disebabkan oleh penipisan relatif kolesterol tidak teresterifikasi dan teresterifikasi, dan fosfolipid, tanpa perubahan atau peningkatan trigliserida LDL. Dalam beberapa penelitian, perubahan komposisi LDL ini merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular⁴².

Defek kerja insulin dalam metabolisme glukosa termasuk kegagalan untuk menekan glukoneogenesis di hati, dan untuk memediasi pengambilan glukosa di jaringan sensitif insulin (yaitu otot dan jaringan adiposa). Untuk mengkompensasi defek kerja insulin, sekresi insulin harus ditingkatkan untuk mempertahankan euglikemia. Jika kompensasi ini gagal, defek pada sekresi insulin mendominasi dan terjadi hiperglikemia. Meskipun asam lemak bebas dapat merangsang sekresi insulin, kontak yang terlalu lama dengan konsentrasi FFA yang berlebihan menyebabkan penurunan sekresi insulin. Mekanisme untuk perubahan ini telah dikaitkan dengan lipotoksisitas⁴³.

Hubungan antara resistensi insulin dan hipertensi cukup erat. Beberapa mekanisme yang berbeda diusulkan. Pertama, insulin adalah vasodilator bila diberikan secara intravena kepada orang dengan berat badan normal, dengan efek sekunder pada reabsorpsi natrium di ginjal. Dalam pengaturan resistensi insulin, efek vasodilatasi insulin dapat hilang, tetapi efek ginjal pada reabsorpsi

natrium dipertahankan. Asam lemak sendiri dapat memediasi vasokonstriksi relatif. Hiperinsulinemia dapat menyebabkan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis (SNS) dan berkontribusi pada perkembangan hipertensi⁴⁰.

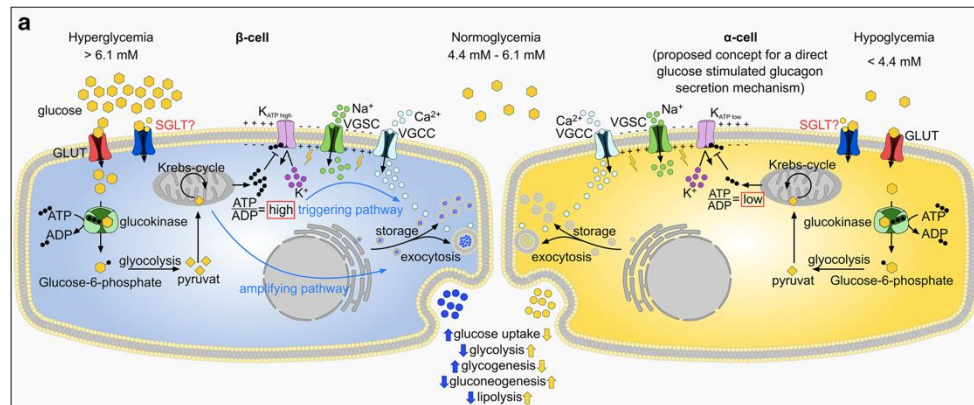
2.5.3. Kriteria Diagnosis

Menurut definisi NCEP ATP III & AHA, sindrom metabolik hadir jika tiga atau lebih dari lima kriteria berikut terpenuhi:

- Lingkar pinggang lebih dari 40 inci pada pria dan 35 inci pada wanita
- Trigliserida yang meningkat 150 miligram per desiliter darah (mg/dL) atau lebih besar
- Menurunkan kolesterol high-density lipoprotein (HDL) kurang dari 40 mg/dL pada pria atau kurang dari 50 mg/dL pada wanita
- Peningkatan glukosa puasa sebesar 100 mg/dL atau lebih besar
- Nilai tekanan darah sistolik 130 mmHg atau lebih tinggi dan/atau diastolik 85 mmHg atau lebih tinggi⁴².

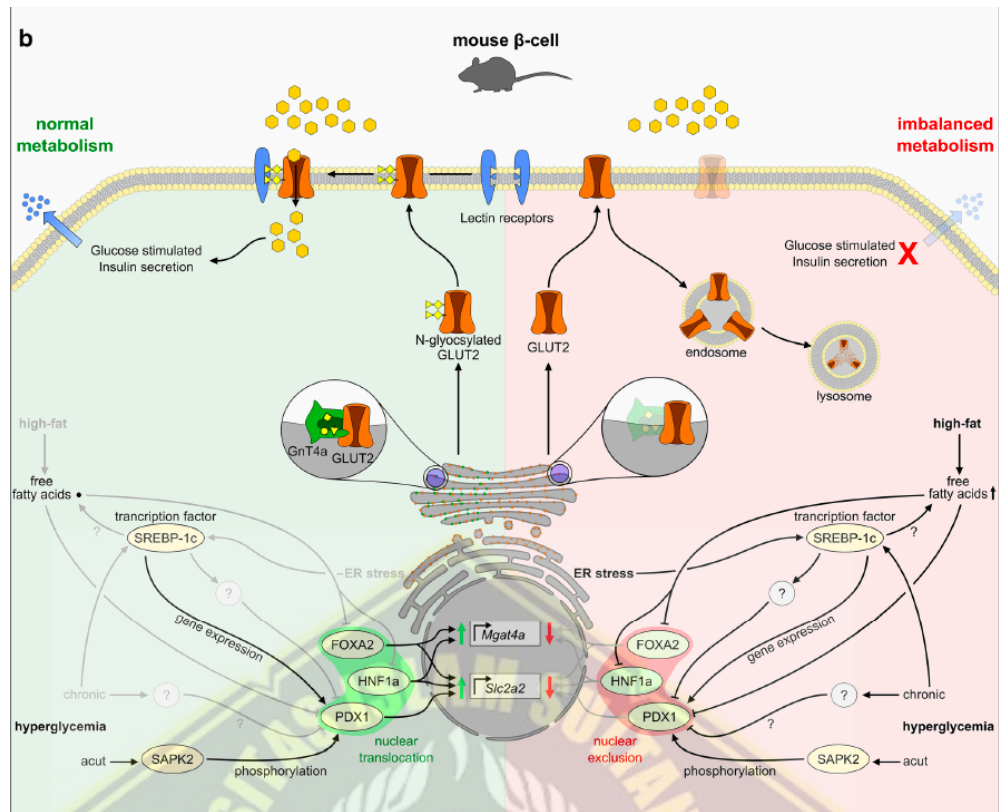
2.6. Mekanisme Sindrom Metabolik dan STZ Terhadap Produksi Radikal Bebas

GLUT memfasilitasi transport pasif glukosa melintasi membrane plasma. Peran protein GLUT dalam regulasi pelepasan hormone oleh sel α & β dapat di lihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2. Fisiologi sel α & β pada manusia dan tikus⁴⁴.

Sekresi insulin dari sel terpicu oleh kondisi dimana konsentrasi glukosa yang meningkat / tinggi. Glukosa memasuki sel melalui GLUT. Secara intraseluler, glukosa di fosforilasi oleh glukokinase dan diubah menjadi piruvat selama glikolisis. Piruvat akan memasuki mitokondria lalu mengalami metabolisme dalam siklus krebs sehingga menghasilkan ATP. Peningkatan rasio ATP/ADP menginduksi penutupan saluran *ATP-sensitive potassium channels* (KATP) yang menyebabkan depolarisasi membrane sel. Pembukaan *Voltage gated Sodium Channels* (VGSC) menyebabkan depolarisasi lebih lanjut oleh masuknya ion Natrium (Na^+) yang menyebabkan masuknya ion kalsium (Ca^{2+}) melalui *Voltage-Gated Calcium Channels* (VGCC). Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler memicu eksositosis vesikel berisi insulin, dimana insulin dilepaskan⁴⁴.



Gambar 2.3. Ringkasan Faktor dan jalur yang mempengaruhi regulasi dan fungsi GLUT2 dalam lingkungan metabolisme normal (latar belakang hijau) dan dalam kondisi metabolisme yang berubah (latar belakang merah)⁴⁴.

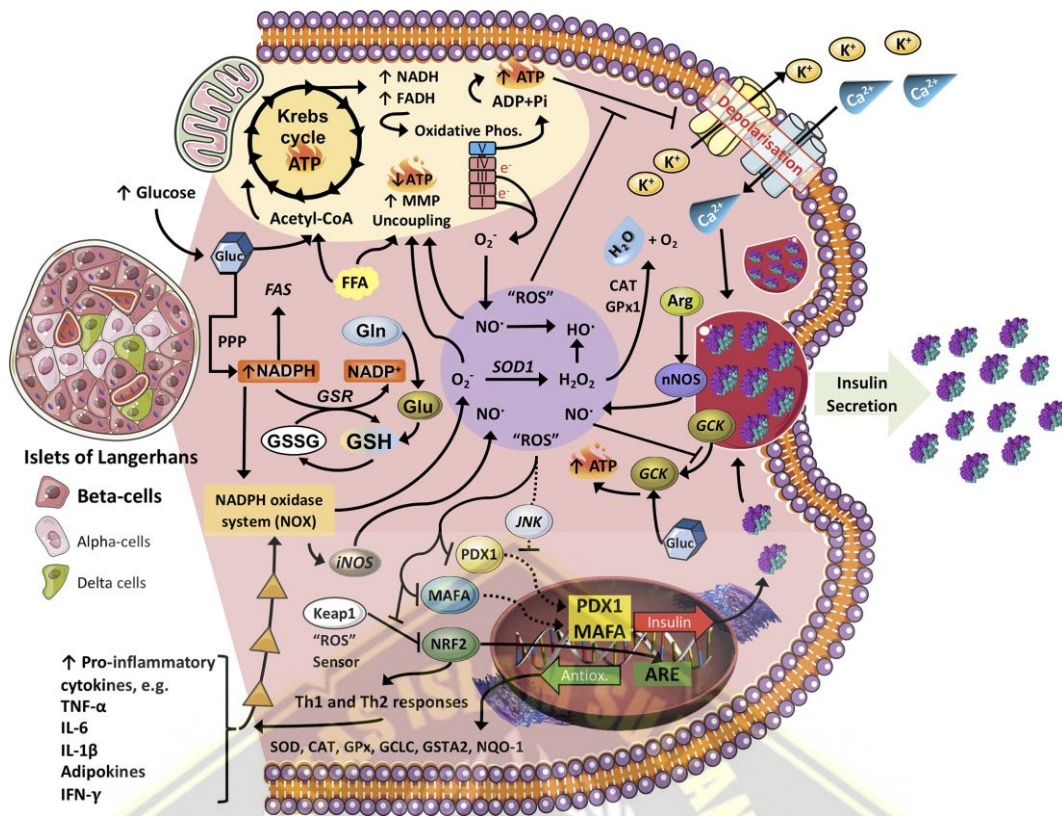
Jumlah asam lemak bebas yang tinggi menyebabkan eksklusi nuclear dari faktor transkripsi FOXA2 dan HNF1a, menghasilkan penurunan ekspresi Slc2a2 dan Mgat4a, yang mengkode glikosiltransferase Gnt-4a. Akibatnya, N-glikosilasi GLUT2 mengalami gangguan dalam mencegah pengikatan reseptor lektin dan stabilisasi GLUT2 di permukaan sel. GLUT 2 non-glikosilasi semakin banyak di temukan di endosom dan lisosom, menyebabkan penyerapan glukosa yang berkurang dan gangguan *Glucose Stimulated Insulin Secretion* (GSIS)⁴⁴.

Pada gangguan sistem endokrin mengakibatkan hilangnya kontrol glikemik, yang dalam hiperglikemia digambarkan sebagai Diabetes

Mellitus. Penyebab yang mengarah pada perkembangan Diabetes Mellitus bermacam-macam, tetapi pada akhirnya mengakibatkan resistensi insulin sel perifer atau kegagalan sel, yang bermanifestasi dalam toleransi glukosa yang berkurang dan penurunan GSIS. Keterlibatan GLUT dalam onset penyakit atau perkembangan Diabetes Mellitus tipe 2 telah dibahas, studi klinis menunjukkan bukti korelasi penurunan GLUT pada model Diabetes Mellitus tipe 2.

Pada model hewan yang mengalami obesitas, seperti tikus *Zucker Diabetic Fatty* (ZDF) atau tikus db/db banyak digunakan sebagai model diabetes melitus yang tidak bergantung insulin yang menunjukkan hiperglikemia sebagai akibat dari resistensi insulin, sehingga menyerupai fase awal Diabetes Mellitus tipe 2 pada manusia. Dalam model Diabetes Mellitus tipe 2 dengan obesitas, penurunan umum ekspresi GLUT 2 dapat di deteksi, yang disertai dengan penurunan GSIS.

Pada model hewan coba yang diberikan STZ, yang berperan sebagai toxin spesifik sel β menyebabkan terjadinya diabetes sebagai akibat dari ablasi sel. Studi melaporkan penurunan GLUT2 mRNA dan ekspresi protein yang berhubungan dengan injeksi STZ. Induksi STZ menghasilkan populasi tikus yang heterogeny dengan berbagai tingkat keparahan hiperglikemia. Penurunan ekspresi GLUT2 berkorelasi dengan luasnya hiperglikemia. Karena hilangnya GLUT2 secara bertahap dengan peningkatan jumlah injeksi STZ. GLUT 2 dipostulasikan sebagai target langsung STZ⁴⁴.



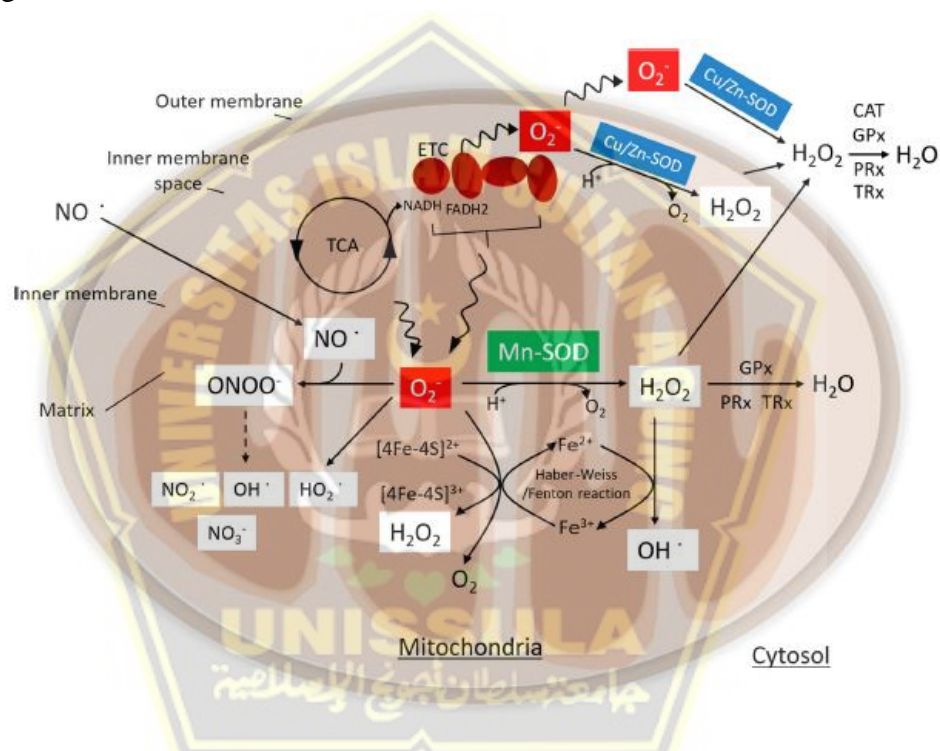
Gambar 2.4. Interaksi antara metabolisme nutrisi dan ROS dalam mengatur fungsi sel⁴⁵.

Paparan beban nutrisi yang tinggi termasuk Glukosa dan FFA mengarah pada peningkatan metabolisme mitokondria dan peningkatan produksi ROS dalam sel. Apabila tidak dinetralkan oleh antioksidan, peningkatan kadar ROS dapat mengubah efisiensi transport elektron, menurunkan produksi ATP dan meningkatkan *Mitochondrial Membrane Potential* (MMP), yang menyebabkan selip elektron dari proses transpor normal. Penurunan kemampuan sel untuk meningkatkan atau mempertahankan kadar ATP sebagai respon terhadap stimulasi nutrisi dapat menyebabkan gangguan sekresi insulin melalui penurunan aksi pada saluran KATP. Peningkatan pembentukan ROS melalui mekanisme lain, seperti

aktivitas proinflamasi *NADPH Oxidase* (NOX), juga dapat mengganggu transkripsi gen insulin dan biosintesis, berkontribusi pada penurunan output insulin. Namun, peningkatan ROS dapat mengaktifkan jalur antioksidan Keap1-Nrf2 dengan meningkatkan translokasi sitoplasma ke nuclear Nrf2⁴⁵.

2.7. Mekanisme Antioksidan terhadap Radikal Bebas

Mekanisme antioksidan terhadap radikal bebas dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.5. Fungsi Mangan Superoksida dismutase (Mn-SOD)⁴⁶

Superoxida (O_2^-) diproduksi oleh *Elektron Transport Chain* (ETC) selama metabolisme nutrisi oleh siklus *Trikarboxylic acid* (TCA). Mn-SOD terlokalisasi dalam matriks mitokondria, di mana mengkatalisis dismutase O_2^- menjadi Hidrogen peroksida (H_2O_2). Sebaliknya, Cu/Zn-SOD, yang terletak di ruang membrane dalam mitokondria, mengkatalisis konversi O_2^-

menjadi H_2O_2 . H_2O_2 selanjutnya dimetabolisme oleh *Glutathione Peroksidase* (GPx) dan system *Peroxiredoxin* (PRx)/*Thioredoxin* (TRx) dalam matriks mitokondria oleh *Catalase* (CAT) GPx dan PRx/TRx di sitosol. O_2^- dan *Nitric Oxide* (NO) dapat bereaksi membentuk *Peroxynitrite* (ONOO^-), menghasilkan *Nitrogen dioxide* (NO_2^-) dan *Hydroxyl Radical* (OH^-), akhirnya *nitrit* (NO_3^-) stabil di produksi. H_2O_2 diubah menjadi OH^- melalui reaksi Fenton/Haber-Weiss. O_2^- dapat mereduksi *Ferric Iron* (Fe^{3+}) menjadi *Ferrous Iron* (Fe^{2+}) di pusat besi-sulfur protein, yang pada akhirnya menghasilkan produksi H_2O_2 ⁴⁶.

2.8. Penggunaan Tikus Sebagai Hewan Coba

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) banyak digunakan sebagai hewan percobaan karena mudah diperoleh dalam jumlah banyak, responsif, dan relatif murah. Sebanyak 40% penelitian telah menggunakan tikus sebagai model laboratorium. Tikus umumnya sering digunakan dalam penelitian laboratorium yang melibatkan bidang fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, histopatologi, dan psikiatri. Tikus banyak digunakan sebagai hewan percobaan karena memiliki keunggulan seperti siklus hidup yang relatif singkat, jumlah keturunan yang banyak per kelahiran, kemudahan penanganan, ciri-ciri reproduksi yang mirip dengan mamalia lain, serta struktur anatomis, fisiologis, dan genetik mirip dengan manusia¹¹.

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

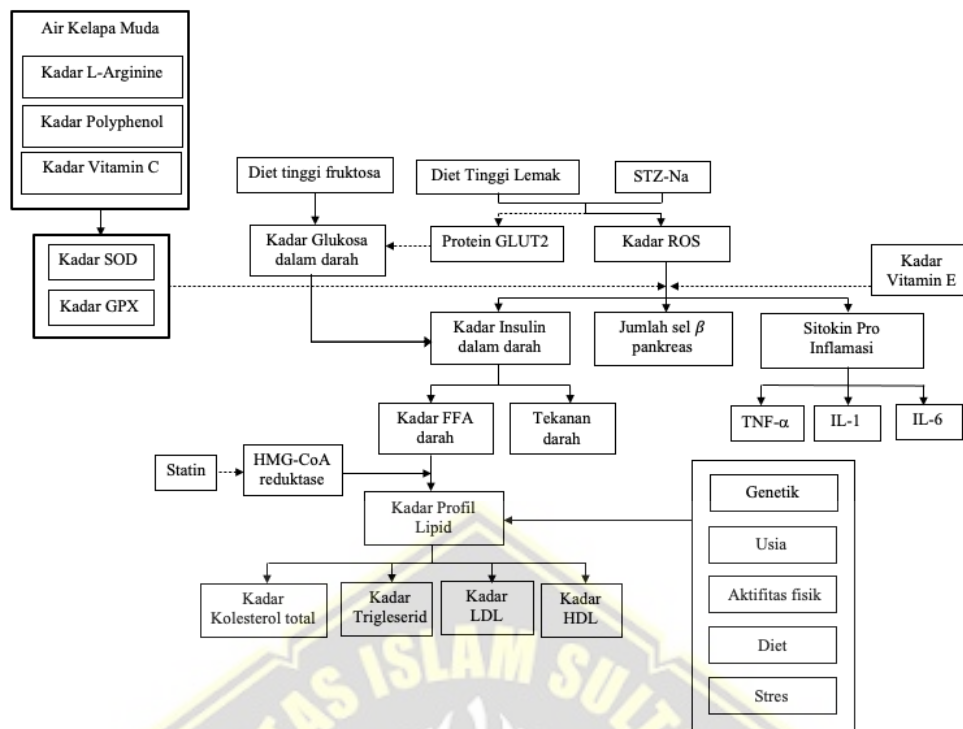
Salah satu penyebab resistensi insulin pada sindrom metabolik adalah asam lemak bebas (free fatty acid/FFA) yang beredar secara berlebihan. FFA mengurangi sensitivitas insulin di otot dengan menghambat ambilan glukosa yang dimediasi insulin, sehingga terjadi pengurangan transformasi glukosa menjadi glikogen dan peningkatan akumulasi lipid dalam trigliserida. Gangguan lipoprotein utama lainnya pada sindrom metabolik adalah penurunan kolesterol HDL. Saat terjadi hipertrigliseridemia, penurunan kadar kolesterol HDL dihasilkan dari penurunan kadar kolesterol ester dari inti lipoprotein dengan peningkatan trigliserida yang signifikan⁴². Kondisi hiperglikemia pada sindrom metabolik dipengaruhi oleh TNF- α yang menghambat kerja insulin dengan mengurangi *clearance* glukosa (terutama oleh otot dan jaringan adiposa) dan meningkatkan produksi glukosa pada hepar. Peningkatan hiperlipidemia oleh TNF- α dimediasi oleh stimulasi sintesis lipid hepar dan lipolisis adiposa. Resistensi insulin juga dipengaruhi oleh overekspresi antioksidan enzimatis yakni glutathione peroksidase (GPx) melalui mekanisme stress oksidatif.

Mekanisme yang berperan penting dalam resistensi insulin yakni jalur L-arginin-NO²⁷. Sebagai oksidan, tingkat patologis NO menghambat hampir semua reaksi yang dikatalisis oleh enzim melalui oksidasi protein⁴.

Penghambatan sintesis NO menyebabkan hiperlipidemia dan penambahan lemak. Berdasarkan penelitian pada tikus dengan diabetes, suplementasi arginin dapat mengurangi massa lemak melalui jalur guanosiin-3',5'-monofosfat siklik. NO merangsang fosforilasi protein kinase yang diaktifkan adenosin-3',5'-monofosfat, menghasilkan penurunan kadar malonil-KoA melalui penghambatan asetil-KoA karboksilase dan aktivasi malonil-KoA dekarboksilase dan penurunan ekspresi gen yang terkait dengan lipogenesis dan glukoneogenesis (gliserol-3-fosfat asiltransferase, elemen pengatur sterol yang mengikat protein-1c dan fosfoenolpiruvat karboksikinase). Nitrit Oxide (NO) meningkatkan fosforilasi hormon-sensitif lipase dan perilipin, menyebabkan translokasi lipase ke tetesan lipid netral, stimulasi lipolysis, sehingga mengaktifkan ekspresi peroxisome proliferasi-aktivasi reseptor-gamma koaktivator-1alpha, dan meningkatkan biogenesis mitokondria dan fosforilasi oksidatif. Selain itu, NO juga meningkatkan aliran darah ke jaringan sensitif insulin, dan mendorong penyerapan substrat dan pembuangan produk melalui sirkulasi. Modulasi jalur arginin-NO melalui suplementasi makanan dengan L-arginin atau L-sitruilin dapat membantu dalam pencegahan dan pengobatan sindrom metabolik⁴⁷.

Salah satu kandungan dalam air kelapa yakni L-Arginine. L-Arginine (asam 2-amino-5-guanidinovaleric) adalah prekursor oksida nitrat, molekul pembawa pesan endogen yang terlibat dalam berbagai efek fisiologis yang dimediasi endotelium dalam sistem vaskular⁴⁸. L-Arginine juga

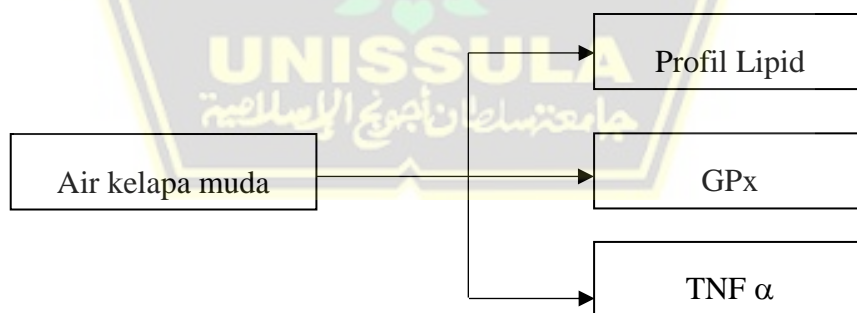
meningkatkan vasodilatasi yang bergantung pada endotelium pada manusia dengan hiperkolesterolemia dan aterosklerosis⁴⁷. Air kelapa juga mengandung vitamin C yang bermanfaat dalam pencegahan sindrom metabolik. Vitamin C adalah antioksidan kuat karena bertindak sebagai zat pereduksi yang mencegah senyawa lain teroksidasi³. Vitamin C dapat menyumbangkan electron sehingga dapat membuang radikal bebas berbahaya serta meninggalkan radikal ascorbyl, yang relatif stabil dan tidak reaktif. Vitamin C juga mengatasi respon inflamasi dengan mempengaruhi kemotaksis neutrofil dalam menanggapi mediator inflamasi, meningkatkan fagositosis mikroba oleh neutrofil dan mendukung pembersihan neutrofil oleh makrofag³⁹. Kandungan lain dalam air kelapa yakni polifenol⁴⁹. Aktivitas antioksidan polifenol dikaitkan dengan kapasitasnya untuk menghilangkan spesies oksigen reaktif (ROS) tingkat tinggi. Polifenol, sebagai antioksidan kuat, dapat mempromosikan translokasi inti Nrf2 di bawah tekanan oksidatif. Di satu sisi, polifenol terlindung dari tert-Butil hidroperoksida- (t-BHP-) yang diinduksi cedera oksidatif melalui peningkatan regulasi ekspresi gen detoksifikasi primer dan fase II, terutama gen penyandi enzim⁵⁰.



Keterangan :
 —————> : menyebabkan terjadinya
 - - - - -> : menghambat

Gambar 3.1. Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

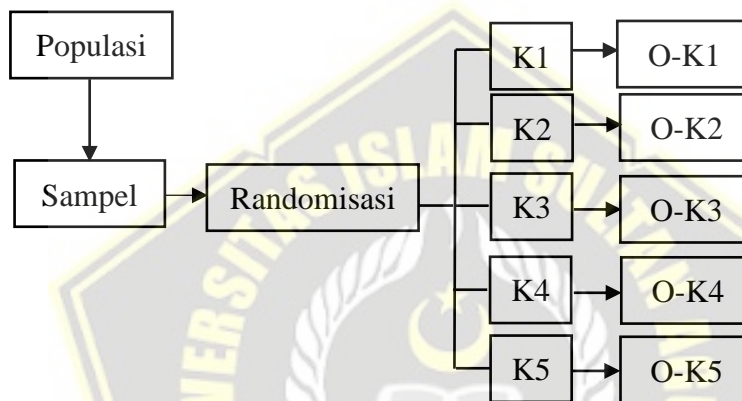
Pemberian air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar profil lipid, TNF α , dan GPx pada tikus galur wistar dengan gangguan metabolik.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian *Experimental design* dengan rancangan penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Desain penelitian dapat dilihat pada gambar 4.1.



Gambar 4.1. Desain Penelitian

Keterangan :

- K1 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar (tanpa diet tinggi lemak, tinggi fruktosa dan STZ Na)
- K2 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar, Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat selama 14 hari dan induksi dengan STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari
- K3 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar, Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat selama 14

hari dan induksi dengan STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan Air Kelapa Muda 8ml/200grBB

- K4 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar, Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat selama 14 hari dan induksi dengan STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan simvastatin 0,18mg
- K5 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar, Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat selama 14 hari dan induksi dengan STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan vitamin E 1,8 IU/200grBB
- O-K1 : Observasi/pengukuran kadar profil lipid, TNF α , dan GPx pada kelompok K1
- O-K2 : Observasi/pengukuran kadar profil lipid, TNF α , dan GPx pada kelompok K2
- O-K3 : Observasi/pengukuran kadar profil lipid, TNF α , dan GPx pada kelompok K3
- O-K4 : Observasi/pengukuran kadar profil lipid, TNF α , dan GPx pada kelompok K4
- O-K5 : Observasi/pengukuran kadar profil lipid, TNF α , dan GPx pada kelompok K5

4.2. Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar berumur yang dipelihara di Laboratorium Gizi PSPG Penelitian Antar Universitas (PAU) Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

4.2.2. Sampel

Besar sampel minimal untuk binatang coba dihitung dengan rumus besar sampel sebagai berikut:⁵¹

$$n = DF/k + 1$$

Keterangan:

n = jumlah sampel

DF = *degrees of freedom* (untuk uji beda >2 kelompok tidak berpasangan, nilai DF yang direkomendasikan adalah 10 – 20)

k = jumlah kelompok uji (5 kelompok)

sehingga besar sampel per kelompok dalam penelitian ini adalah:

$$\text{Minimal} = 10/5 + 1 = 3$$

$$\text{Maksimal} = 20/5 + 1 = 5$$

Pada penelitian ini jumlah sampel atau kelompok perlakuan adalah 5 ekor tikus, untuk estimasi terjadinya *drop out* ditambah 1

ekor setiap kelompok. Sehingga jumlah total sampel dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus jantan galur wistar.

4.2.3. Teknik Sampling

Pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan metode *simple random sampling*.

4.2.3.1. Kriteria Inklusi

- a. Tikus dalam keadaan aktif, sehat, aktivitas normal dan tidak ada kelainan anatomis yang tampak dari luar
- b. Umur 2-3 bulan
- c. Berat badan 150-200 gram

4.2.3.2. Kriteria Drop Out

Tikus sakit atau mati selama masa penelitian.

4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel penelitian

4.3.1.1. Variabel Bebas

Pemberian air kelapa muda (*Cocos nucifera*)

4.3.1.2. Variabel Tergantung

Kadar profil lipid yang terdiri dari:

- Kadar kolesterol total
- Kadar HDL
- Kadar LDL
- Kadar trigliserid
- Kadar TNF α

- Kadar GPx

4.3.1.3. Variabel Prakondisi

Pemberian secara oral kuning telur 1gr/hari secara oral, fruktosa 1 ml/200grBB, dan Asam Folat 40 mg selama 14 hari kemudian STZ-Na secara intraperitoneal selama 3 hari, untuk menginduksi gangguan metabolik.

4.3.2. Definisi Operasional

4.3.2.1. Air Kelapa Muda

Air kelapa muda dari buah kelapa yang berumur $\pm 5-6$ bulan yang didapat dari daerah sekitar Yogyakarta.

Pemberian air kelapa muda kepada hewan coba menggunakan sonde dengan dosis 8 mL/200gBB selama 14 hari.

Skala : ordinal

4.3.2.2. Kadar profil lipid

Adalah kadar kolesterol total, kadar HDL, kadar LDL, dan kadar trigliserida dalam darah hewan coba yang

dinyatakan dalam satuan mg/dL dan diukur dengan metode *Colorimetric Enzimatic Test* menggunakan alat *Automatic Analyze* merek *Shimatzu* yang diperiksa oleh ahli teknis Laboratorium Gizi PSPG-PAU Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

Skala: Rasio

4.3.2.3. Kadar TNF α

Adalah kadar TNF α dalam darah hewan coba yang dinyatakan dalam satuan pg/ml. Pemeriksaan menggunakan Fine Test ELISA kit Rat TNF α yang akan diukur dengan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 450nm.

Skala: Rasio

4.3.2.4. Kadar GPx

Adalah kadar GPx dalam darah hewan coba yang dinyatakan dalam satuan U/mg. Pemeriksaan menggunakan Fine Test ELISA kit Rat GPx yang akan diukur dengan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 450nm.

Skala: Rasio

4.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

4.4.1. Instrumen Penelitian

1. Kandang hewan coba
2. Spuit 1 cc
3. Sonde
4. Tabung hematokrit
5. Tabung reaksi
6. Mikropipet
7. UV-Vis Spectrophotometer

4.4.2. Bahan Penelitian

1. Hewan coba
2. Pakan standar BR-12
3. Kuning telur dan Asam Folat
4. Fruktosa
5. STZ-Na
6. Air kelapa muda
7. Tablet Vitamin E yang digerus
8. Tablet Simvastatin yang digerus
9. Fine test ELISA kit Rat TNF α
10. Fine test ELISA kit Rat GPx
11. Serum darah tikus
12. Aquadest

4.5. Pemberian Dosis air Kelapa Muda

Penghitungan dosis air kelapa muda (*Cocos nucifera*) berdasar pada penelitian terdahulu yaitu dengan pemberian dosis sebesar 8mL/200 grBB yang telah terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol³.

4.6. Induksi Gangguan Metabolik

Induksi gangguan metabolik dilakukan dengan pemberian diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa yaitu kuning telur puyuh 1 gr/hari, fruktosa 1 ml/200 gr BB dan 40mg/hari asam folat setiap hari selama 14 hari, dan

pemberian STZ-Na yang terdiri dari : STZ 65 mg/kg dan Na 230 g/kg setiap hari selama 3 hari diakhir masa perlakuan⁷.

4.7. Alur Penelitian

4.7.1. Pengajuan Ethical Clearance

Ethical clearance penelitian diperoleh dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Dengan nomor 263/VII/2022/Komisi Bioetik.

4.7.2. Adaptasi Hewan Coba

Sebanyak 30 ekor tikus jantan galur wistar yang memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak dalam 5 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus jantan galur *Wistar*. Hewan coba diadaptasikan terlebih dahulu dalam 1 minggu dengan lingkungannya agar terbiasa dan tidak mengalami stress yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

4.7.3. Prosedur Penelitian

4.7.3.1. Induksi gangguan metabolik

Induksi gangguan metabolik dilakukan dengan pemberian kuning telur puyuh 1 gr/hari, fruktosa 1 ml/200 gr BB dan 40mg/hari asam folat setiap hari selama 14 hari, dan pemberian STZ-Na yang terdiri dari STZ 65 mg/kg dan Na 230 g/kg selama 3 hari di akhir masa perlakuan.

4.7.3.2. Pemberian perlakuan

Terdapat 5 kelompok perlakuan pada hewan coba, dengan rincian sebagai berikut :

- K1 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar (tanpa diet tinggi lemak, tinggi fruktosa dan STZ Na)
- K2 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar, Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat selama 14 hari dan induksi dengan STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari
- K3 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar, Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat selama 14 hari dan induksi dengan STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan Air Kelapa Muda 8ml/200grBB
- K4 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar, Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat selama 14 hari dan induksi dengan STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan simvastatin 0,18mg
- K5 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar, Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat selama 14 hari dan induksi dengan STZ

65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan vitamin E 1,8 IU/200grBB

Pada hari ke 24 (sebelum perlakuan) dan hari ke 38 (setelah perlakuan) tikus wistar jantan galur wistar diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan kadar profil lipid, TNF α , dan GPx.

4.7.4. Cara Pengambilan Sampel Hewan Coba

1. Setelah 17 hari perlakuan, maka pada hari ke 18 dilakukan pengambilan darah tikus melalui penusukan pada vena ophtalmica di retro-orbitalis. Darah ditampung ke dalam *collect tube*.
2. Darah dalam *collect tube* di diamkan terlebih dahulu selama 20 menit, kemudian di sentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit sampai terbentuk serum, yaitu cairan jernih di supernatant. Serum diambil dan dipindahkan ke tabung reaksi untuk dianalisis.

4.7.5. Prosedur Pengukuran Kadar Profil Lipid

1. Siapkan blanko, standart dan sampel serum darah tikus.
2. Masukkan reagent pemeriksaan kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid sebanyak 1000 μ l kedalam tabung (masing-masing 1000 μ l tiap tiga tabung)
3. Masukkan sampel standar kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid

sebanyak 10 μ l kedalam tabung yang berisi 1000 μ l reagen kolesterol, LDL, HDL, Triglisericid.

4. Masukkan sampel serum sebanyak 10 μ l kedalam reagen kolesetrol, LDL, HDL, Triglisericid.
5. Inkubasi selama 10 menit di suhu 37°C.
6. Setelah 60 menit, baca menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 546nm.

4.7.6. Cara Pengukuran kadar TNF α

1. Tambahkan 50 μ l anti tikus TNF- α , 100 μ l sampel atau standar ditambahkan ke plate yang berisi sumuran dan diinkubasi pada suhu kamar selama 3 jam.
2. Sumuran pada plate dicuci sebanyak tiga kali, dan tambahkan 170 μ l streptavidin-HRP ke sumuran. diinkubasi pada suhu kamar selama 30 menit.
3. Sumuran dicuci tiga kali lagi, dan ditambahkan 100 μ l larutan kromogen (3,3', 5,5' tetramethylbenzidine) dan diinkubasi selama 15 menit.
4. Reaksi dihentikan dengan menambahkan stop solution yang terdiri dari H₂SO₄.
5. Dibaca dalam waktu 10 menit pada panjang gelombang 450 nm.

4.7.7. Cara Pengukuran kadar GPx

1. Tambahkan 50 μ l Horseradish peroxidase (HRP), 50 μ l sampel atau standar ditambahkan ke plate yang berisi sumuran kemudian

dikocok perlahan dan diinkubasi pada suhu kamar selama 60 menit.

2. Buang kelebihan cairan, keringkan, lalu tambahkan cairan pencuci yang diencerkan, campur dan kocok selama 30 detik. Kemudian buang cairan cuci dan tekan palte ke kertas kering. Ulangi tiga kali, dan kemudian keringkan.
3. Tambahkan 50 μ l larutan kromogen (3,3', 5,5' tetramethylbenzidine) dan diinkubasi selama 15 menit.
4. Reaksi dihentikan dengan menambahkan *stop solution* 50 μ l yang terdiri dari H₂SO₄.
5. Dibaca dalam waktu 10 menit pada panjang gelombang 450 nm.

4.8. Tempat dan Waktu Penelitian

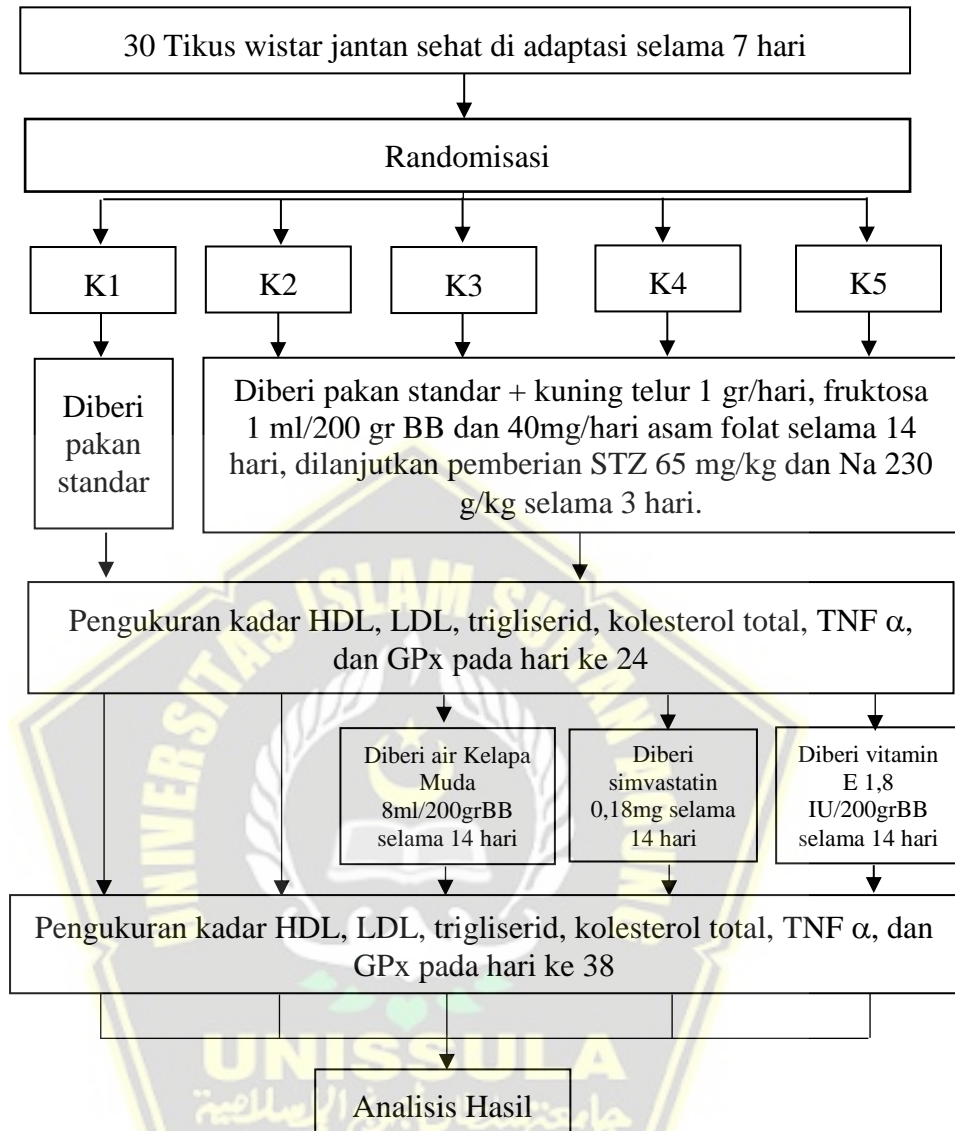
4.8.1. Tempat Penelitian

Penelitian menggunakan hewan coba dan penghitungan kadar profil lipid dilakukan di Laboratorium PSPG Universitas Gajah Mada. Selanjutnya analisis kadar profil lipid, TNF α , dan GPx dilakukan di Universitas Islam Sultan Agung.

4.8.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan 18 April – 23 Mei 2022

4.9. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

4.10. Analisis Data

Data rerata kadar profil lipid disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan grafik. Data dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan *Leuvene test*. Berdasarkan hasil analisis yang diperoleh distribusi data normal dan homogen sehingga dianalisis dengan uji *One Way Anova*, selanjutnya diuji *post hoc* LSD untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Keputusan menolak atau menerima hipotesis berdasarkan α 5%⁵².



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi, PAU, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta selama 38 hari (11 April -23 Mei 2022) menunjukkan hasil seperti yang terlihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1. Hasil analisis rerata profil lipid, TNF- α , dan GPx

| Variabel | | Kelompok | | | | | <i>p-value</i> |
|--------------------------------|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|
| | | K1 | K2 | K3 | K4 | K5 | |
| Kadar Kolesterol Total (mg/dL) | Mean \pm SD | 95,27 | 184,91 | 105,64 | 132,55 | 107,48 | |
| | | $\pm 1,65$ | $\pm 4,32$ | $\pm 2,61$ | $\pm 5,75$ | $\pm 3,01$ | |
| | <i>Shapiro-Wilk</i> | 0,320* | 0,618* | 0,866* | 0,819* | 0,782* | |
| | <i>Levene test</i> <i>One Way Anova</i> | | | | | | 0,088 ⁺ 0,000 [^] |
| Kadar HDL (mg/dL) | Mean \pm SD | 82,27 \pm | 25,00 \pm | 73,00 \pm | 64,90 \pm | 70,07 \pm | |
| | | 2,72 | 1,31 | 2,25 | 1,63 | 1,31 | |
| | <i>Shapiro-Wilk</i> | 0,952* | 0,961* | 0,772* | 0,801* | 0,961* | |
| | <i>Levene test</i> <i>One Way Anova</i> | | | | | | 0,467 ⁺ 0,000 [^] |
| Kadar LDL (mg/dL) | Mean \pm SD | 29,17 \pm | 78,00 \pm | 33,22 \pm | 54,05 \pm | 37,85 \pm | |
| | | 1,81 | 1,50 | 2,13 | 2,61 | 2,27 | |
| | <i>Shapiro-Wilk</i> | 0,817* | 0,964* | 0,860* | 0,419* | 0,648* | |
| | <i>Levene test</i> <i>One Way Anova</i> | | | | | | 0,465 ⁺ 0,000 [^] |
| Kadar Triglisericid (mg/dL) | Mean \pm SD | 75,61 \pm | 131,13 | 86,27 | 105,52 | 91,67 | |
| | | 2,43 | $\pm 3,10$ | $\pm 3,00$ | $\pm 2,89$ | $\pm 2,21$ | |
| | <i>Shapiro-Wilk</i> | 0,868* | 0,746* | 0,925* | 0,721* | 0,902* | |
| | <i>Levene test</i> <i>One Way Anova</i> | | | | | | 0,887 ⁺ 0,000 [^] |
| Kadar TNF- α | Mean \pm SD | 27,25 \pm | 81,43 \pm | 30,53 \pm | 37,32 \pm | 30,98 \pm | |
| | | 0,75 | 1,01 | 0,70 | 0,73 | 0,77 | |
| | <i>Shapiro-Wilk</i> | 0,363* | 0,962* | 0,619* | 0,425* | 0,554* | |
| | <i>Levene test</i> <i>One Way Anova</i> | | | | | | 0,950 ⁺ 0,000 [^] |
| Kadar GPx | Mean \pm SD | 76,01 \pm | 23,67 \pm | 69,84 \pm | 35,11 \pm | 64,44 \pm | |
| | | 1,44 | 1,67 | 2,79 | 1,44 | 1,44 | |
| | <i>Shapiro-Wilk</i> | 0,962* | 0,963* | 0,646* | 0,960* | 0,962* | |
| | <i>Levene test</i> <i>One Way Anova</i> | | | | | | 0,258 ⁺ 0,000 [^] |

Keterangan: tanda * menunjukkan hasil distribusi data normal ($p > 0,05$). Tanda ⁺ menunjukkan data homogen dengan uji Levene test ($p > 0,05$). Tanda [^] menunjukkan hasil signifikan untuk uji *One Way Anova* ($p < 0,05$)

Keterangan:

- K1 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar tanpa diinduksi sindrom metabolik
- K2 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar yang diinduksi sindrom metabolik
- K3 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar yang diinduksi sindrom metabolik dengan diberikan Air Kelapa Muda 8ml/200grBB
- K4 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar yang diinduksi sindrom metabolik dengan diberikan simvastatin 0,18mg
- K5 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar yang diinduksi sindrom metabolik dengan vitamin E 1,8 IU/200grBB

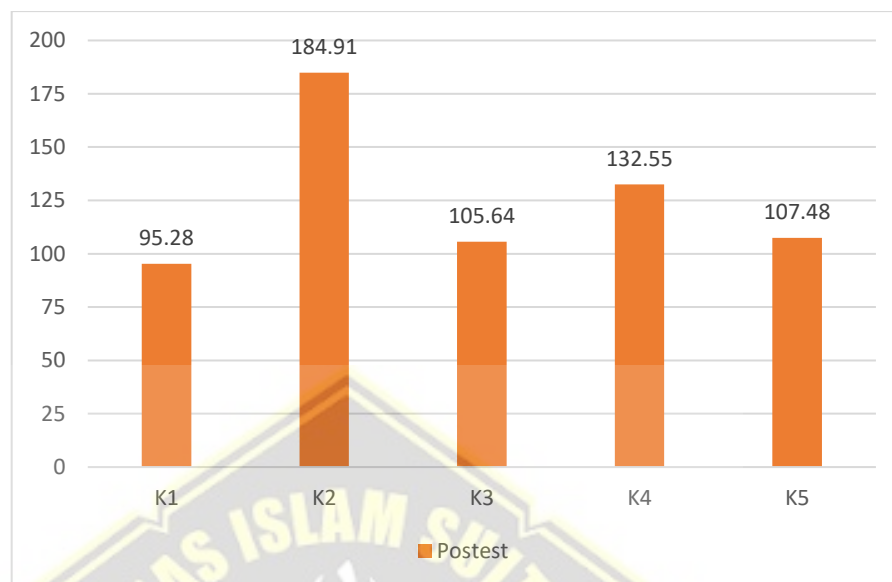
5.1.1. Kadar Profil Lipid

Kadar profil lipid yang dianalisis meliputi kadar kolesterol total, kadar HDL, kadar LDL, dan kadar trigliserida. Hasil analisis ditunjukkan sebagai berikut.

5.1.1.1 Kadar kolesterol total

Kadar kolesterol total dari 5 kelompok perlakuan disajikan dalam bentuk grafik dan tabel dibawah ini. Tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata kadar kolesterol total pada kelompok tikus tanpa gangguan metabolik (K1) sebesar $95,27 \pm 1,65$ mg/dL, sedangkan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik (K2) sebesar $184,91 \pm 4,32$ mg/dL. Pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) menjadi $105,64 \pm 2,61$ mg/dL, sedangkan kelompok dimana tikus dengan gangguan metabolik yang diberi simvastatin 0,18 mg (K4) sebesar $132,55 \pm 5,75$ mg/dL, dan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberikan vitamin E 1,8 IU/200grBB menjadi $107,48 \pm 3,01$ mg/dL. Grafik dari rerata

kadar kolesterol total antar kelompok disajikan pada Gambar 5.1. berikut:



Gambar 5.1. Rerata Kadar Kolesterol Total antar Kelompok. (K1: tikus normal, K2: tikus gangguan metabolik, K3: tikus gangguan metabolik + air kelapa muda, K4: tikus gangguan metabolik + simvastatin, K5: tikus gangguan metabolik + vitamin E)

Hasil uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan distribusi data normal ($p > 0,05$) dan uji homogenitas dengan Levene test menunjukkan data homogen ($p > 0,05$). Hasil analisis dengan uji *One Way Anova* diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), artinya air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar kolesterol total pada tikus gangguan metabolik (ada perbedaan kadar kolesterol total pada berbagai kelompok). Untuk mengetahui perbedaan yang signifikan rerata kadar kolesterol total antar ke lima kelompok data dianalisis dengan uji *post hoc* LSD, hasil dapat dilihat pada tabel 5.2.

Tabel 5.2. Hasil analisis kadar kolesterol total dengan uji Post hoc LSD

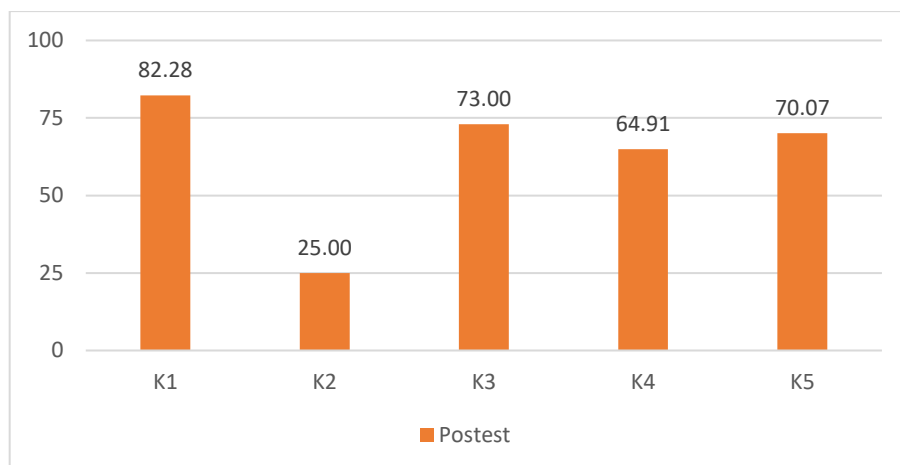
| | <i>K2</i> | <i>K3</i> | <i>K4</i> | <i>K5</i> |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>K1</i> | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| <i>K2</i> | | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| <i>K3</i> | | | 0,000 | 0,405 |
| <i>K4</i> | | | | 0,000 |

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa perbedaan rerata kadar kolesterol total antar kelompok secara keseluruhan cukup signifikan ($p: 0,000 < 0,05$), kecuali pada perbandingan antara kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) dan Kelompok tikus dengan gangguan metabolik dan diberi vitamin E 1,8 IU/200grBB (K5) ($p > 0,05$).

5.1.1.2 Kadar HDL

Kadar HDL dari 5 kelompok perlakuan disajikan dalam bentuk grafik dan tabel. Pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata kadar HDL pada kelompok tikus tanpa gangguan metabolik (K1) sebesar $82,27 \pm 2,72$ mg/dL, sedangkan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik (K2) sebesar $25,00 \pm 1,31$ mg/dL. Pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) menjadi $73,00 \pm 2,25$ mg/dL, sedang kelompok dimana tikus dengan gangguan metabolik yang diberi simvastatin 0,18 mg (K4) sebesar $64,90 \pm 1,63$ mg/dL, sedangkan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberikan vitamin E 1,8 IU/200grBB menjadi $70,07 \pm 1,31$ mg/dL.

Grafik dari rerata kadar HDL antar kelompok disajikan pada Gambar 5.2.



Gambar 5.2. Rerata Kadar HDL antar Kelompok. (K1: tikus normal, K2: tikus gangguan metabolik, K3: tikus gangguan metabolik + air kelapa muda, K4: tikus gangguan metabolik + simvastatin, K5: tikus gangguan metabolik + vitamin E)

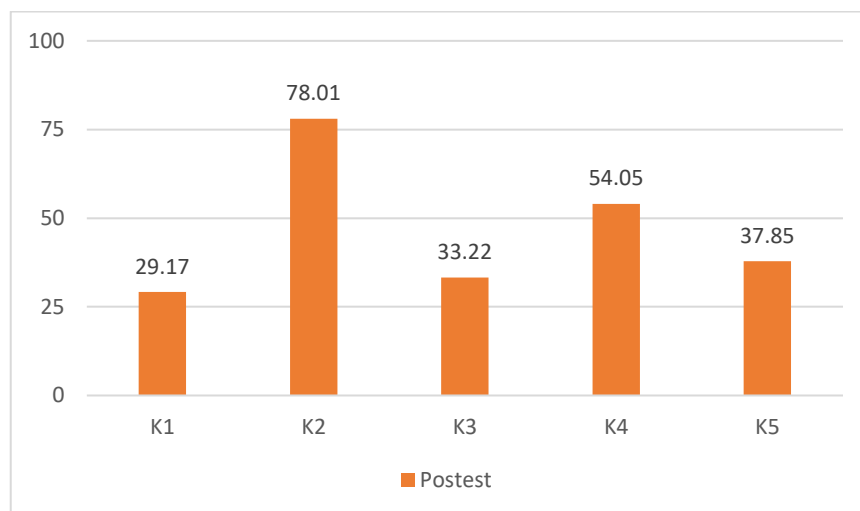
Hasil uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan distribusi data normal ($p > 0,05$) dan uji homogenitas dengan Levene test menunjukkan data homogen ($p > 0,05$). Hasil analisis dengan uji *One Way Anova* diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), artinya air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar HDL pada tikus sindrom metabolik (ada perbedaan kadar HDL pada berbagai kelompok). Untuk mengetahui perbedaan yang signifikan rerata kadar HDL antar ke lima kelompok data dianalisis dengan uji *post hoc* LSD. Hasil dapat dilihat pada tabel 5.3 menunjukkan bahwa perbedaan rerata kadar HDL antar dua kelompok secara keseluruhan signifikan ($p: 0,000 < 0,05$).

Tabel 5.3. Hasil analisis kadar HDL dengan uji Post hoc LSD

| | K2 | K3 | K4 | K5 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| K1 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| K2 | | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| K3 | | | 0,000 | 0,014 |
| K4 | | | | 0,000 |

5.1.1.3 Kadar LDL

Kadar LDL dari 5 kelompok perlakuan disajikan dalam bentuk grafik dan tabel. Pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata kadar LDL pada kelompok tikus tanpa gangguan metabolik (K1) sebesar $29,17 \pm 1,81$ mg/dL, sedangkan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik (K2) sebesar $78,00 \pm 1,50$ mg/dL. Pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) menjadi $33,22 \pm 2,13$ mg/dL, sedang kelompok dimana tikus dengan gangguan metabolik yang diberi simvastatin 0,18 mg (K4) sebesar $54,05 \pm 2,61$ mg/dL, sedangkan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberikan vitamin E 1,8 IU/200grBB menjadi $37,85 \pm 2,27$ mg/dL. Grafik dari rerata kadar LDL antar kelompok disajikan pada Gambar 5.3 berikut:



Gambar 5.3. Rerata Kadar LDL antar Kelompok. (K1: tikus normal, K2: tikus gangguan metabolik, K3: tikus gangguan metabolik + air kelapa muda, K4: tikus gangguan metabolik + simvastatin, K5: tikus gangguan metabolik + vitamin E)

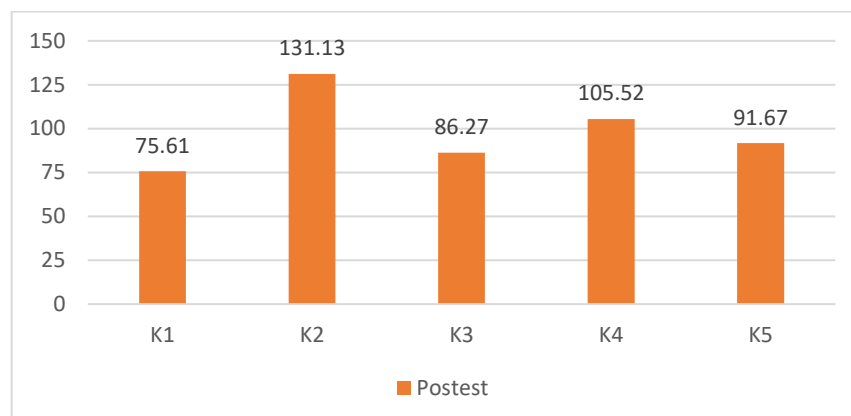
Hasil uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan distribusi data normal ($p > 0,05$) dan uji homogenitas dengan Levene test menunjukkan data homogen ($p > 0,05$). Hasil analisis dengan uji *One Way Anova* diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), artinya air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar LDL pada tikus gangguan metabolik (ada perbedaan kadar LDL pada berbagai kelompok). Untuk mengetahui perbedaan yang signifikan rerata kadar LDL antar ke lima kelompok data dianalisis dengan uji *post hoc* LSD. Hasil dapat dilihat pada tabel 5.4 menunjukkan bahwa perbedaan rerata kadar LDL antar kelompok secara keseluruhan cukup signifikan ($p: 0,000 < 0,05$).

Tabel 5 4. Hasil analisis kadar LDL dengan uji Post hoc LSD

| | K2 | K3 | K4 | K5 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| K1 | 0,000 | 0,003 | 0,000 | 0,000 |
| K2 | | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| K3 | | | 0,000 | 0,001 |
| K4 | | | | 0,000 |

5.1.1.4 Kadar Triglicerida

Kadar trigliserid dari 5 kelompok perlakuan disajikan dalam bentuk grafik dan tabel. Pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata kadar trigliserid pada kelompok tikus tanpa gangguan metabolik (K1) sebesar $75,61 \pm 2,43$ mg/dL, sedangkan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik (K2) sebesar $131,13 \pm 3,10$ mg/dL. Pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) menjadi $86,27 \pm 3,00$ mg/dL, sedang kelompok dimana tikus dengan gangguan metabolik yang diberi simvastatin 0,18 mg (K4) sebesar $105,52 \pm 2,89$ mg/dL, sedangkan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberikan vitamin E 1,8 IU/200grBB menjadi $91,67 \pm 2,21$ mg/dL. Grafik dari rerata kadar trigliserida antar kelompok disajikan pada Gambar 5.4 berikut:



Gambar 5.4. Rerata Kadar Trigliserida antar Kelompok. (K1: tikus normal, K2: tikus gangguan metabolik, K3: tikus gangguan metabolik + air kelapa muda, K4: tikus gangguan metabolik + simvastatin, K5: tikus gangguan metabolik + vitamin E)

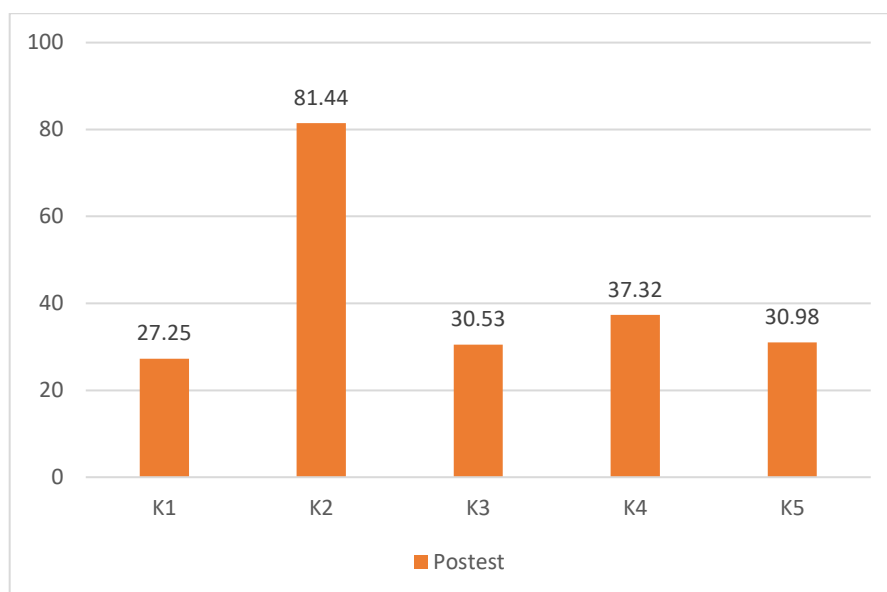
Hasil uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan distribusi data normal ($p > 0,05$) dan uji homogenitas dengan Levene test menunjukkan data homogen ($p > 0,05$). Hasil analisis dengan uji *One Way Anova* diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), artinya air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar trigliserid pada tikus gangguan metabolik (ada perbedaan kadar trigliserid pada berbagai kelompok). Untuk mengetahui perbedaan yang signifikan rerata kadar trigliserid antar ke lima kelompok data dianalisis dengan uji *post hoc* LSD. Hasil dapat dilihat pada tabel 5.5 menunjukkan bahwa perbedaan rerata kadar trigliserid antar kelompok secara keseluruhan signifikan ($p: 0,000 < 0,05$).

Tabel 5.5. Hasil analisis kadar trigliserid dengan uji Post hoc LSD

| | K2 | K3 | K4 | K5 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| K1 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| K2 | | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| K3 | | | 0,000 | 0,002 |
| K4 | | | | 0,000 |

5.1.2. Analisis Kadar TNF- α

Kadar TNF- α dari 5 kelompok perlakuan disajikan dalam bentuk grafik dan tabel. Pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata kadar TNF- α pada kelompok tikus tanpa gangguan metabolik (K1) sebesar $27,25 \pm 0,75$ mg/dL, sedangkan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik (K2) sebesar $81,43 \pm 1,01$ mg/dL. Pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) menjadi $30,53 \pm 0,70$ mg/dL, sedangkan kelompok dimana tikus dengan gangguan metabolik yang diberi simvastatin 0,18 mg (K4) sebesar $37,32 \pm 0,73$ mg/dL, dan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberikan vitamin E 1,8 IU/200grBB menjadi $30,98 \pm 0,77$ mg/dL. Grafik dari rerata kadar trigliserida antar kelompok disajikan pada Gambar 5.5.



Gambar 5.5. Rerata Kadar TNF- α antar Kelompok. (K1: tikus normal, K2: tikus gangguan metabolik, K3: tikus gangguan metabolik + air kelapa muda, K4: tikus gangguan metabolik + simvastatin, K5: tikus gangguan metabolik + vitamin E)

Hasil uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan distribusi data normal ($p > 0,05$) dan uji homogenitas dengan Levene test menunjukkan data homogen ($p > 0,05$). Hasil analisis dengan uji *One Way Anova* diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), artinya air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar TNF- α pada tikus gangguan metabolik (ada perbedaan kadar trigliserid pada berbagai kelompok). Untuk mengetahui perbedaan yang signifikan rerata kadar TNF- α antar ke lima kelompok data dianalisis dengan uji *post hoc* LSD. Hasil dapat dilihat pada tabel 5.6 menunjukkan bahwa perbedaan rerata kadar TNF- α antar kelompok secara keseluruhan cukup signifikan ($p: 0,000 < 0,05$).

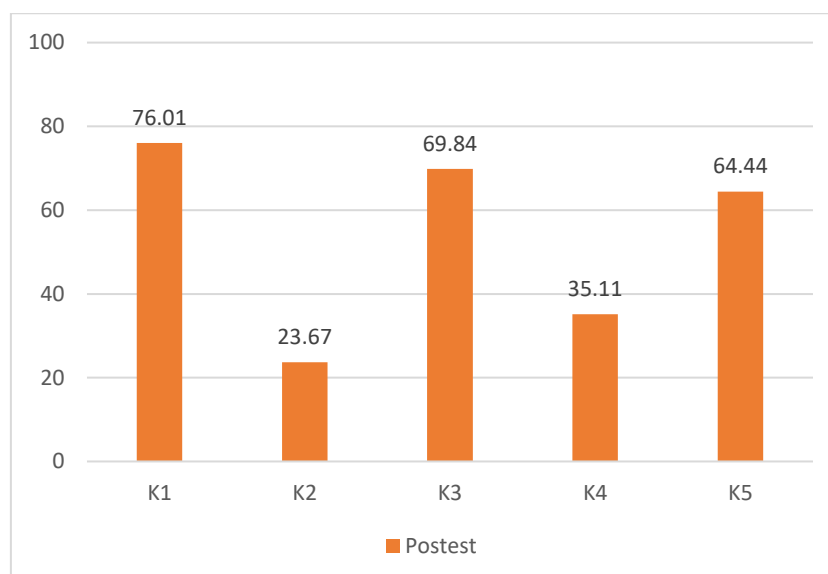
Tabel 5.6 menunjukkan bahwa perbedaan rerata kadar kolesterol total antar kelompok secara keseluruhan cukup signifikan ($p: 0,000 < 0,05$), kecuali pada perbandingan antara kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) dan Kelompok tikus yang diinduksi gangguan metabolik dan diberi vitamin E 1,8 IU/200grBB (K5) ($p > 0,05$).

Tabel 5.6. Hasil analisis kadar trigliserid dengan uji Post hoc LSD

| | K2 | K3 | K4 | K5 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| K1 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| K2 | | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| K3 | | | 0,000 | 0,333 |
| K4 | | | | 0,000 |

5.1.3. Analisis Kadar GPx

Kadar GPx dari 5 kelompok perlakuan disajikan dalam bentuk grafik dan tabel. Pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata kadar GPx pada kelompok tikus tanpa gangguan metabolik (K1) sebesar $76,01 \pm 1,44$ mg/dL, sedangkan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik (K2) sebesar $23,67 \pm 1,66$ mg/dL. Pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) menjadi $69,84 \pm 2,79$ mg/dL, sedang kelompok dimana tikus dengan gangguan metabolik yang diberi simvastatin 0,18 mg (K4) sebesar $35,11 \pm 1,44$ mg/dL, sedangkan pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberikan vitamin E 1,8 IU/200grBB menjadi $64,44 \pm 1,44$ mg/dL. Grafik dari rerata kadar trigliserida antar kelompok disajikan pada Gambar 5.6.



Gambar 5.6. Rerata Kadar GPx antar Kelompok. (K1: tikus normal, K2: tikus gangguan metabolik, K3: tikus gangguan metabolik + air kelapa muda, K4: tikus gangguan metabolik + simvastatin, K5: tikus gangguan metabolik + vitamin E)

Hasil uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan distribusi data normal ($p > 0,05$) dan uji homogenitas dengan Levene test menunjukkan data homogen ($p > 0,05$). Hasil analisis dengan uji *One Way Anova* diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), artinya air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar GPx pada tikus gangguan metabolik (ada perbedaan kadar trigliserid pada berbagai kelompok). Untuk mengetahui perbedaan yang signifikan rerata kadar GPx antar ke lima kelompok data dianalisis dengan uji *post hoc* LSD. Hasil dapat dilihat pada tabel 5.6 menunjukkan bahwa perbedaan rerata kadar GPx antar kelompok secara keseluruhan cukup signifikan ($p: 0,000 < 0,05$).

Tabel 5.7. Hasil analisis kadar trigliserid dengan uji Post hoc LSD

| | K2 | K3 | K4 | K5 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| K1 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| K2 | | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| K3 | | | 0,000 | 0,000 |
| K4 | | | | 0,000 |

5.2. Pembahasan

Penelitian mengenai pengaruh air kelapa muda (*Cocos nucifera* L.) terhadap kadar profil lipid, TNF- α , serta GPx menggunakan 30 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi 5 (lima) kelompok: K1 (kelompok tikus

normal) dan K2-K5 tikus yang dibuat model gangguan metabolik. Pada penelitian ini menggunakan induksi diet tinggi lemak diet tinggi fruktosa dan STZ Na untuk menimbulkan kondisi gangguan metabolik. Diet tinggi lemak diketahui dapat meningkatkan kadar FFA dalam darah dan menurunkan transkripsi protein GLUT 2, sehingga kadar glukosa dalam darah juga akan meningkat. Kondisi tingginya kadar glukosa juga akan diperparah dengan adanya induksi diet tinggi fruktosa. Paparan beban nutrisi yang tinggi termasuk glukosa, FFA serta induksi dari STZ Na menyebabkan peningkatan metabolisme mitokondria dan peningkatan produksi ROS dalam sel. Peningkatan kadar ROS dapat menyebabkan penurunan kemampuan sel untuk meningkatkan atau mempertahankan kadar ATP sebagai respon terhadap stimulasi nutrisi, sehingga menyebabkan gangguan sekresi insulin melalui penurunan aksi pada saluran KATP. Banyaknya jumlah sel lemak dan kadar ROS menyebabkan sekresi TNF α pada sirkulasi lokal meningkat. TNF α mengganggu kerja insulin dengan menghambat pemberian sinyal untuk reseptor insulin atau mengganggu aktivitas reseptor tirosin kinase sehingga *insulin receptor substrates* (IRS) tidak terfosforilasi, kondisi ini akan menyebabkan turunnya kemampuan insulin untuk merangsang penggunaan glukosa tubuh sehingga terjadi kondisi resistensi insulin.

Berdasarkan hasil penelitian, pemberian air kelapa muda berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar kolesterol total, LDL, trigliserid dan TNF α serta peningkatan dari kadar HDL dan GPx pada tikus jantan

galur wistar dengan gangguan metabolik, namun tidak mencapai kadar normal seperti pada kelompok K1. Hal tersebut dapat disebabkan karena kurangnya dosis air kelapa yang digunakan atau lama pemberian air kelapa muda yang kurang lama, sehingga penelitian lebih lanjut perlu untuk dilakukan.

Berdasarkan hasil analisis data kadar kolesterol total dalam penelitian ini, rerata kolesterol total pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik (K2) sebesar $184,91 \pm 4,32$ mg/dL. Pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) menjadi $105,64 \pm 2,61$ mg/dL dan dengan vitamin E menjadi $107,48 \pm 3,01$ mg/dL. Penurunan kadar kolesterol total terjadi cukup signifikan pasca pemberian air kelapa muda. Hasil serupa juga ditunjukkan pada kadar HDL, LDL, dan trigliserid. Kadar HDL pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda mengalami peningkatan signifikan menjadi $73,00 \pm 2,25$ mg/dL, dengan vitamin E menjadi $70,07 \pm 1,31$ mg/dL dibandingkan rerata sebelumnya yakni $25,00 \pm 1,31$ mg/dL. Rerata kadar LDL pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang sebelumnya $78,00 \pm 1,50$ mg/dL mengalami penurunan signifikan hingga $33,21 \pm 2,12$ mg/dL setelah diberi air kelapa muda.

Khasiat air kelapa muda dalam menurunkan kadar kolesterol total disebabkan oleh adanya senyawa polifenol, vitamin C, dan L-arginin. Kandungan L-arginine yang tinggi pada air kelapa muda dapat digunakan

untuk mengurangi pembentukan radikal bebas, meningkatkan aktivitas antioksidan dan menghambat proses peroksidasi lipid. Tingkat efektifitas air kelapa muda serupa dengan vitamin E. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan pada tikus jantan galur wistar yang mendapat perlakuan air kelapa muda 8ml/200 grBB selama 21 hari.

Rerata kadar TNF- α pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik (K2) sebesar $81,43 \pm 1,01$ mg/dL. Pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) menjadi $30,52 \pm 0,69$ mg/dL. TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang mengubah produksi adipokin, metabokin, lipokin, dan sitokin lainnya. TNF juga mempromosikan lipolisis dan meningkatkan kadar asam lemak bebas yang menyebabkan resistensi insulin. Pemberian air kelapa muda dan vitamin E juga memiliki efek serupa pada kadar TNF- α pada kelompok yang diberikan perlakuan. Kelompok yang diberi perlakuan berupa air kelapa muda 8 ml/200 grBB selama 14 hari mengalami penurunan kadar TNF- α terbanyak yakni mencapai 49,61 pg/ml. Kandungan arginine dalam air kelapa muda dinilai mampu menurunkan reaksi inflamasi sistemik yang terjadi saat gangguan metabolik.

Rerata kadar GPx pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik (K2) sebesar $23,66 \pm 1,66$ mg/dL. Pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB/hari (K3) menjadi $69,84 \pm 2,79$ mg/dL. Glutathione peroksidase (GPx) merupakan salah satu antioksidan yang berperan penting dalam pathogenesis gangguan

metabolik. Peningkatan kadar GPx tertinggi ditunjukkan oleh kelompok yang diberikan air kelapa muda 8ml/200 grBB yakni sebesar 46,30 U/mg. Pemberian air kelapa muda ataupun vitamin E lebih efektif dalam meningkatkan kadar GPx dibandingkan dengan simvastatin pada tikus model gangguan metabolik. Efektifitas pemberian air kelapa muda relatif sama dengan efektifitas pemberian vitamin E dalam meningkatkan kadar GPx. Efek antioksidan pada air kelapa dapat mengembalikan sensitivitas dari insulin dan memiliki efek antihipertensi. Arginin juga memiliki efek regenerasi sel pankreas yang menyebabkan aktivitas enzim yang mengatur metabolisme karbohidrat dan kerusakan pankreas dapat kembali normal. Air kelapa yang lembut dapat mencegah stres oksidatif dan dapat meningkatkan antioksidan SOD, Katalase dan GPx.

5.3. Keterbatasan Penelitian

5.3.1 Penelitian ini tidak meneliti variasi dosis air kelapa muda

5.3.2 Penelitian ini tidak meneliti variasi lama waktu pemberian air kelapa muda

5.3.3 Penelitian ini tidak meneliti melakukan penilaian fungsi sel β pankreas secara histopatologis

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan mengenai pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap profil lipid, TNF- α dan GPx selama 14 hari dapat disimpulkan bahwa :

- 6.2.1 Air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar profil lipid, TNF- α , dan GPx pada tikus dengan gangguan metabolik
- 6.2.2 Air kelapa muda terbukti berpengaruh terhadap kadar kolesterol total pada tikus dengan gangguan metabolik
- 6.2.3 Air kelapa muda terbukti berpengaruh terhadap kadar HDL pada tikus dengan gangguan metabolik
- 6.2.4 Air kelapa muda terbukti berpengaruh terhadap kadar LDL pada tikus dengan gangguan metabolik
- 6.2.5 Air kelapa muda terbukti berpengaruh terhadap kadar trigliserid pada tikus dengan gangguan metabolik
- 6.2.6 Air kelapa muda terbukti berpengaruh terhadap kadar TNF- α pada tikus dengan gangguan metabolik
- 6.2.7 Air kelapa muda terbukti berpengaruh terhadap kadar GPx pada tikus dengan gangguan metabolik
- 6.2.8 Terdapat perbedaan rerata kadar profil lipid, TNF- α , dan GPx pada antar kelompok

6.2. Saran

Penelitian lebih lanjut diharapkan mampu membuktikan pengaruh pemberian air kelapa muda dengan melakukan pemeriksaan preparate histopatologi, variasi lama pemberian dan dosis pemberian air kelapa muda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolik syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug;11(8):215–25.
2. Caldwell RW. Mechanisms of obesity-induced metabolik and vascular dysfunctions. *Front Biosci*. 2019;24(5):890–934.
3. Zulaikhah ST, Pertiwi D, Bagus SA, Nuri S, M BJE, Alfiza NS. Effect of Tender Coconut Water on Blood Lipid Levels in Hight Fat Diet Fed Male Rats. *J Krishna Inst Med Sci Univ*. 2017;6(2):63–8.
4. Darwin E, Elfi EF, Decroli E, Elvira D. The Relationship between Endothelial Nitric Oxide Synthase with Dyslipidemia in Coronary Heart Disease. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020 Aug 12;8(A):537–42.
5. Herningtyas EH, Ng TS. Prevalence and distribution of metabolik syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC Public Health*. 2019 Apr 3;19(1):377. doi: 10.1186/s12889-019-6711-7. PMID: 30943932; PMCID: PMC6448251.
6. Ardeshiri M, Faritus Z, Haghighi Z, Bakhshandeh H, Kargar F, Aghili R. Impact of metabolik syndrome on mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting surgery. *Res Cardiovasc Med*. 2014;3(3):7.
7. Ahangarpour A, Oroojan AA, Khorsandi L, Kouchak M, Badavi M. Solid Lipid Nanoparticles of Myricitrin Have Antioxidant and Antidiabetic Effects on Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetic Model and Myotube Cell of Male Mouse. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jul 17;2018:1–18.
8. Tripathi P, Misra MK, Pandey S. Role of l-Arginine on Dyslipidemic Conditions of Acute Myocardial Infarction Patients. *Indian J Clin Biochem*. 2012 Jul;27(3):296–9.
9. Catalgol B, Ozer NK. Protective effects of vitamin E against hypercholesterolemia-induced age-related diseases. *Genes Nutr*. 2012 Jan;7(1):91–8.
10. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circ Res*. 2019 Jan 18;124(2):328–50.
11. Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. Use Of Mice As Experimental Animals In Laboratories That Refer To The Principles Of Animal Welfare: A Literature Review. *Indones Med Veterinus*. 2021 Jan 31;10(1):134–45.

12. Moffatt RJ, Stamford BA, editors. Lipid metabolism and health. Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis; 2006. 366 p.
13. Afonso MS, Machado RM, Lavrador M, Quintao ECR, Moore K, Lottenberg A. Molecular Pathways Underlying Cholesterol Homeostasis. *Nutrients*. 2018 Jun 13;10(6):760.
14. Connelly MA, Shalaurova I, Otvos JD. High-density lipoprotein and inflammation in cardiovascular disease. *Transl Res*. 2016 Jul;173:7–18.
15. Zhou L, Li C, Gao L, Wang A. High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). *Mol Med Rep*. 2015 Sep;12(3):4015–21.
16. Hendrani AD. Dyslipidemia management in primary prevention of cardiovascular disease: Current guidelines and strategies. *World J Cardiol*. 2016;8(2):201.
17. Ballester, *et al*. *Impact of Cholesterol Metabolism in Immune Cell Function and Atherosclerosis*. *Nutrients* 2020, 12, 2021; doi:10.3390/nu12072021
18. Kanter MM, Kris-Etherton PM, Fernandez ML, Vickers KC, Katz DL. Exploring the Factors That Affect Blood Cholesterol and Heart Disease Risk: Is Dietary Cholesterol as Bad for You as History Leads Us to Believe? *Adv Nutr*. 2012 Sep 1;3(5):711–7.
19. Fransiska I, Indahyani DE, Handayani ATW. Kadar Kolesterol pada Mencit (Mus-Musculus) Diabetes Setelah Konsumsi Ekstrak Rumput Laut Coklat (Phaeophyta). 2020;8:6.
20. Mirmiran P, Moghadam SK, Bahadoran Z, Ghasemi A, Azizi F. Dietary L-Arginine Intakes and the Risk of Metabolik Syndrome : A 6-Year Follow-Up in Tehran Lipid and Glucose Study. *Prev Nutr Food Sci*. 2017 Dec 31;22(4):263–70.
21. Franczyk B, Rysz J, Ławiński J, Rysz-Górzyńska M, Gluba-Brzózka A. Is a High HDL-Cholesterol Level Always Beneficial? *Biomedicines*. 2021 Aug 25;9(9):1083.
22. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clin*. 2015 Jun;3:175–88.
23. Tanaka M, Itoh M, Ogawa Y, Suganami T. Molecular mechanism of obesity-induced ‘metabolik’ tissue remodeling. *J Diabetes Investig*. 2018 Mar;9(2):256–61.
24. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):99–109c.

25. Tada H, Nohara A, Kawashiri M. Serum Triglycerides and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights from Clinical and Genetic Studies. *Nutrients*. 2018 Nov 17;10(11):1789.
26. Gebreegziabiher G, Belachew T, Mehari K, Tamiru D. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among adult residents of Mekelle City, Northern Ethiopia. Spradley FT, editor. *PLOS ONE*. 2021 Feb 9;16(2):e0243103. 31.
27. Levine AB, Punihale D, Levine TB. Characterization of the Role of Nitric Oxide and Its Clinical Applications. *Cardiology*. 2012;122(1):55–68.
28. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–10.
29. Agrawal M, Spencer HJ, Faas FH. The Method of LDL Cholesterol Measurement influences Classification of LDL Cholesterol to Treatment Goals: 2014;14.
30. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011 May 24;123(20):2292–333.
31. Zhang A, Yao Y, Xue Z, Guo X, Dou J, Lv Y, et al. A Study on the Factors Influencing Triglyceride Levels among Adults in Northeast China. *Sci Rep*. 2018 Dec;8(1):6388.
32. Nakamura M, Iso H, Kitamura A, Imano H, Noda H, Kiyama M, et al. Comparison between the triglycerides standardization of routine methods used in Japan and the chromatographic acid reference measurement procedure used by the CDC Lipid Standardization Programme. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 2016 Nov;53(6):632–9.
33. Jang, D.-i.; Lee, A.-H.; Shin, H.-Y.; Song, H.-R.; Park, J.-H.; Kang, T.-B.; Lee, S.-R.; Yang, S.-H. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
34. Olmos, Gabriel and Lladó, Jerònia. Tumor Necrosis Factor Alpha: A Link between Neuroinflammation and Excitotoxicity. Volume 2014, Article ID 861231, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/861231>
35. Panda, Vandana *et al*. Amelioration of Abnormalities Associated with the Metabolik Syndrome by *Spinacia oleracea* (Spinach) Consumption and

- Aerobic Exercise in Rats. volume 2017, Article ID 2359389, 15 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/2359389>
36. Koeberle, Solveigh C *et al.* Distinct and overlapping functions of glutathione peroxidases 1 and 2 in limiting NF- κ B-driven inflammation through redox-active mechanisms. *Redox Biology* 28 (2020) 101388. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101388>
 37. Lima EBC, Sousa CNS, Meneses LN, Ximenes NC, Santos Júnior MA, Vasconcelos GS, et al. Cocos nucifera (L.) (Arecaceae): A phytochemical and pharmacological review. *Braz J Med Biol Res.* 2015 Nov;48(11):953–64.
 38. Prades A, Dornier M, Diop N, Pain J-P. Coconut water uses, composition and properties: a review. *Fruits.* 2012 Mar;67(2):87–107.
 39. Wong SK, Chin K-Y, Ima-Nirwana S. Vitamin C: A Review on its Role in the Management of Metabolik Syndrome. *Int J Med Sci.* 2020;17(11):1625–38.
 40. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolik syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Jan;36(1):14–20.
 41. Battineni G, Sagaro GG, Chintalapudi N, Amenta F, Tomassoni D, Tayebati SK. Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD). *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 30;22(9):4798.
 42. Yadav D, Puranik N, Sen A, Mishra M, Kwak M, Jin J-O. Metabolik syndrome criteria and its association with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Prog Nutr.* 2020 Jun 12;22(2):361–9.
 43. Kumar S, O’Rahilly S, editors. *Insulin resistance: insulin action and its disturbances in disease.* Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, N.J: J. Wiley; 2005. 599 p.
 44. Berger, Constantin and Zdzieblo, Daniela. *Glucose Transporters in Pancreatic Islet.* *European Journal of Physiology* (2020) 472:1249–1272
 45. Newsholme, Philip *et al.* *Oxidative Stress Pathways In Pancreatic β - Cells and Insulin-Sensitive Cells and Tissues: Importance to Cell Metabolism, Function, and Dysfunction.* *Am J Physiol Cell Physiol* 317: C420–C433, 2019.
 46. Kitada, Munehiro *et al.* *Manganese Superoxide Dismutase Dysfunction and The Pathogenesis of Kidney Disease.* *Front. Physiol.* 11:755. doi: 10.3389/fphys.2020.00755

47. Sepandi M, Abbaszadeh S, qobady S, Taghdir M. Effect of L-Arginine supplementation on lipid profiles and inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019 Oct;148:104407.
48. Böger RH, Bode-Böger SM. The Clinical Pharmacology of L-Arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001 Apr;41(1):79–99.
49. Aljohi HA, Liu W, Lin Q, Zhao Y, Zeng J, Alamer A, et al. Complete Sequence and Analysis of Coconut Palm (*Cocos nucifera*) Mitochondrial Genome. Candela H, editor. *PLOS ONE.* 2016 Oct 13;11(10):e0163990.
50. Liu K, Luo M, Wei S. The Bioprotective Effects of Polyphenols on Metabolik Syndrome against Oxidative Stress: Evidences and Perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Nov 30;2019:1–16.
51. Arifin, W. N., & Zahiruddin, W. M. (2017). Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(5), 101–105.
52. Dahlan, M. S. Pintu Gerbang mamahami Statistik, Metodologi dan Epidemiologi. Jakarta: Sagung Seto; 2014.