

PENGARUH AIR KELAPA MUDA (*Cocos nucifera L.*)

TERHADAP FUNGSI GINJAL, IL-1, DAN SOD

Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan

Gangguan Metabolik

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Muhammad Rizki Triono

MBK 20.15.01.0179

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2022

TESIS

PENGARUH AIR KELAPA MUDA (*Cocos nucifera L.*) TERHADAP

FUNGSI GINJAL, IL-1, DAN SOD

Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Gangguan

Metabolik

Disusun oleh :

Muhammad Rizki Triono

MBK 20.15.01.0179

akan dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 23 Agustus 2022

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. Siti Thomas Z, SKM, M.Kes



Dr. dr. H. Hadi Sarosa, M.Kes

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



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

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini merupakan pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk mendapatkan gelar di suatu perguruan tinggi dan institusi pendidikan lainnya. Pengetahuan yang didapatkan dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 1 September 2022



Muhammad Rizki Triono

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas Diri

Nama : Muhammad Rizki Triono
Tempat / tanggal lahir : Bekasi, 20 April 1998
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan Formal

1. SDIT Gema Nurani : Lulus tahun 2006
2. SMP Labschool Jakarta : Lulus tahun 2012
3. SMA Labschool Jakarta : 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

C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 2021 - 2022 : Dokter Internship di RS Fastabiq Sehat, Pati Jawa Tengah
2. Tahun 2022 - sekarang : Tutor PSPD FK Unissula

D. Riwayat Keluarga

Nama Orang Tua
Ibu : Wati
Ayah : Kasidin

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Allah SWT yang karena ridho dan karunia Nya sehingga tesis yang berjudul “Pengaruh Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) Terhadap Fungsi Ginjal, IL-1, dan SOD Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Gangguan Metabolik" ini dapat kami selesaikan.

Tesis ini dibuat agar penulis dapat memenuhi salah satu persyaratan untuk mendapatkan gelar Magister Biomedik di Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Oleh sebab itu, pada kesempatan kali ini penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar- besarnya dan menyatakan hormat, kepada:

1. Prof. Dr. Gunarto SH., M.Hum. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang,
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi SH., Sp.KF. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Dr. Siti Thomas Zulaikhah SKM., MKes. sebagai pembimbing pertama atas arahan dan waktu yang telah diluangkan guna bertukar pikiran sepanjang penulisan tesis ini.
4. Dr. dr. H. Hadi Sarosa, M.Kes. sebagai dosen pembimbing kedua yang sudah membagikan saran dan masukan untuk perbaikan tesis ini serta menyisihkan waktu kesibukannya dikala bimbingan tesis.
5. Assoc.Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.Si.Med selaku Ketua Program Studi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung dan selaku penguji yang telah membagikan masukan dan kritik untuk tesis ini.
6. Dr. dr. Chodidjah PA, M.Kes sebagai dosen penguji yang telah menyempatkan waktu untuk hadir dalam ujian tesis dan memberikan arahan serta masukan dalam perbaikan tesis ini.
7. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes sebagai dosen penguji yang sudah memberikan waktu untuk dapat hadir saat ujian tesis dan memberi arahan

perbaikan dan masukan untuk tesis ini.

8. Seluruh Dosen Magister Ilmu Biomedik, yang telah mendidik dan memberi bimbingan dalam mendalami Ilmu Biomedik.
9. Segenap staf administrasi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
10. Kedua orang tua Mama dan Papa dan seluruh keluarga besar saya yang tidak dapat saya uraikan satu persatu atas segala dukungan lahir dan batin serta doa yang tidak terputus.
11. Kepada semua pihak yang telah mendukung dan membantu agar terselesaikannya tesis ini yang tidak dapat penulis uraikan satu persatu.

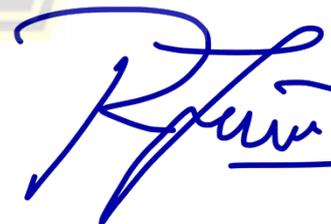
Dengan keterbatasan ilmu, pengalaman, ilmu, dan yang ditinjau, penulis meyakini bahwa tesis ini masih memiliki banyak kekurangan dan membutuhkan pengembangan lebih lanjut agar benar-benar bermanfaat. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran, kritik, dan masukan agar tesis untuk menyempurnakan tesis ini serta bahan untuk penulisan riset berikutnya.

Akhir kata, penulis berkeinginan agar tesis ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan untuk pengembangan ilmu pengetahuan.

Wassalammua'laikum warohmatullahi wabarakatuh

UNISSULA
بمعتن سلطان أبجوع الإسلامية

Semarang, 1 September 2022



Muhammad Rizki Triono

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Originalitas Penelitian.....	4
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Fungsi Ginjal (Ureum, Kreatinin, dan Asam Urat).....	7
2.2. Faktor Inflamasi Interleukin-1 (IL-1).....	12
2.3. Anti-oksidan <i>Superoxide Dismutase</i> (SOD).....	13
2.4. Air Kelapa Muda.....	15
2.5. Gangguan Metabolik.....	21
2.6. Diet Tinggi Lemak - Tinggi Fruktosa dan STZ-Na	23
2.7. Gangguan Metabolik akibat diet Tinggi Lemak - Tinggi Fruktosa dan STZ-Na dan Fungsi Ginjal	27
2.8. Hubungan Air Kelapa Muda dengan Fungsi Ginjal pada Diet tinggi lemak-tinggi fruktosa dan STZ-Na	31

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS	32
3.1. Kerangka Teori	32
3.2. Kerangka Konsep	33
3.3. Hipotesis	33
BAB IV METODE PENELITIAN	34
4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	34
4.2. Populasi dan Sampel Penelitian	36
4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	37
4.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	40
4.5. Dosis Air Kelapa	41
4.6. Induksi Gangguan Metabolik pada Tikus	41
4.7. Cara Penelitian	42
4.8. Tempat dan Waktu Penelitian	44
4.9. Alur Penelitian	45
4.10. Analisis Data	46
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	47
5.1 Hasil Penelitian	47
5.2 Pembahasan	60
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	65
6.1 Kesimpulan	65
6.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN	72

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Komposisi Air Kelapa Muda.....	16
Tabel 5.1. Hasil Validasi Gangguan Metabolik pada Kelompok K1 - K5.....	48
Tabel 5.2. Hasil analisis rerata Kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat IL-1, dan SOD pada Kelompok K1 - K5.....	49



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Siklus Urea.....	8
Gambar 2.2 Metabolisme Kreatinin.....	10
Gambar 2.3 Metabolisme Asam Urat.....	11
Gambar 2.4 Struktur sitokin IL-1.....	13
Gambar 2.5 Mekanisme Antioksidan SOD.....	14
Gambar 2.6 Mekanisme L-Arginine sebagai Antioksidan.....	18
Gambar 2.7 Mekanisme Vitamin C sebagai Antioksidan.....	20
Gambar 2.8 Patofisiologi Gangguan Metabolik.....	23
Gambar 2.9 Mekanisme Streptozotin-Nicotinamide menyebabkan Gangguan Metabolik.....	26
Gambar 2.10 Gangguan Metabolik dan Gangguan Fungsi Ginjal.....	28
Gambar 4.1. Alur Penelitian.....	45
Gambar 5.1. Rerata Kadar Ureum pada Kelompok K1 - K5 dan Hasil Uji <i>Post Hoc</i> antara dua Kelompok.....	51
Gambar 5.2. Rerata Kadar Kreatinin pada Kelompok K1 - K5 dan Hasil Uji <i>Post Hoc</i> antara dua Kelompok.....	53
Gambar 5.3. Rerata Kadar Asam Urat pada Kelompok K1 - K5 dan Hasil Uji <i>Post Hoc</i> antara dua Kelompok.....	55
Gambar 5.4. Rerata Kadar IL-1 pada Kelompok K1 - K5 dan Hasil Uji <i>Post Hoc</i> antara dua Kelompok.....	57
Gambar 5.5. Rerata Kadar SOD pada Kelompok K1 - K5 dan Hasil Uji <i>Post Hoc</i> antara dua Kelompok.....	59

DAFTAR SINGKATAN

ARE	: <i>Antioxidant Responsive Element</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
cGMP	: <i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
GCLC	: <i>Glutamate Cysteine Ligase Catalytic subunit</i>
GCLM	: <i>Glutamate Cysteine Ligase Modulatory subunit</i>
GFR	: <i>Glomerulus Filtration Rate</i>
GLUT2	: <i>Glucose Transporter 2</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GR	: <i>Glutathione Reductase</i>
GST	: <i>Glutathione S-Transferase</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hydrogen peroxide</i>
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein</i>
HO-1	: <i>Heme Oxygenase-1</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
LPO	: <i>Lipid Peroxidation</i>
NA	: <i>Nicotinamide</i>
NEFA	: <i>Nonesterified Fatty Acid</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
NQO1	: <i>NAD(P)H Quinone Oxidoreductase 1</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PG	: <i>Prostaglandin</i>
PGC-1 β	: <i>Proliferator-Activated Receptor-γ Coactivator 1β</i>

ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
STZ-Na	: <i>Streptozotocin-Nicotinamide</i>
TG	: <i>Trigliserida</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VLDL	: <i>Very-Low-Density Lipoprotein</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Konversi Dosis Hewan dan Manusia	71
Lampiran 2. Hasil Validasi Gangguan Metabolik Kelompok K1 - K5	72
Lampiran 3. Hasil Kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1, dan SOD	73
Lampiran 4. Analisis Data SPSS (Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas, Uji <i>One Way ANOVA</i> , dan Uji <i>Post Hoc</i>)	74
Lampiran 5. Surat Keterangan Penelitian	86
Lampiran 6. Ethical Clearance	87
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian	88



ABSTRAK

Latar Belakang : Air Kelapa Muda diketahui mempunyai dampak anti-inflamasi serta antioksidan yang bisa menghindari kerusakan ginjal. Pemberian air kelapa muda berpengaruh terhadap parameter fungsi ginjal dan bersifat renoprotektif. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap fungsi ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus dengan gangguan metabolik yang di induksi diet tinggi lemak-tinggi fruktosa dan *Streptozotocin-Nicotinamide*.

Metode : Jenis penelitian adalah eksperimental dengan rancangan *Posttest Only Control Group Design*. 30 ekor tikus galur wistar, dibagi 5 kelompok secara acak yaitu : kelompok K1 (kontrol), K2 (Gangguan Metabolik), K3 (Gangguan Metabolik + Air Kelapa Muda 8ml/200grBB), K4 (Gangguan Metabolik + Vitamin E 1,8 IU), dan K5 (Gangguan Metabolik + Metformin 150mg/200grBB). Induksi Gangguan Metabolik dilakukan dengan diet tinggi lemak tinggi fruktosa sepanjang 14 hari dan STZ-Na sepanjang 3 hari. Pemeriksaan kadar Ureum, Kreatinin, dan Asam Urat menggunakan spektrofotometri. Pemeriksaan IL-1 dan SOD menggunakan metode ELISA.

Hasil : Hasil percobaan *One Way Anova* ditemukan $p=0.000$ ($p<0.05$) yaitu terdapatnya perbedaan yang signifikan antara 5 kelompok. Pada K3 rerata kadar Ureum (16.27 ± 0.8), Kreatinin (0.96 ± 0.08), Asam Urat (2.35 ± 0.19), dan IL-1 (494.4 ± 4.48) secara signifikan lebih rendah daripada kelompok dengan Gangguan Metabolik yang mendapatkan Air Kelapa Muda. Pada K3 rerata kadar SOD (74.31 ± 2.67) secara signifikan yang lebih tinggi daripada kelompok tikus wistar jantan dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.

Kesimpulan : Kelompok tikus dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) memiliki kadar ureum, kreatinin, asam urat, dan IL-1 yang lebih rendah, dan kadar SOD yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok tikus dengan Gangguan Metabolik yang menerima Air Kelapa Muda.

Kata Kunci : Air Kelapa Muda, Gangguan Metabolik, Fungsi Ginjal, IL-1, SOD

ABSTRACT

Background : *Tender Coconut Water is known to have antioxidant and anti-inflammatory effects that can prevent kidney damage. Tender Coconut Water affects kidney function. This study aim was to investigate the effect of administration of tender coconut water on kidney function, IL-1, and SOD in rats with metabolic disorder induced by high fat-high fructose and Streptozotocin-Nicotinamide.*

Method : *Experimental post-test only control group design was conducted. Thirty rats were randomly divided into five groups, namely : K1 (control), K2 (Metabolic disorder), K3 (Metabolic disorder + tender coconut water 8ml/200gr body weight), K4 (Metabolic disorder + Vitamin E 1,8 IU), and K5 (Metabolic disorder + Metformin 150mg/200gr body weight). Ureum, Creatinin, and Uric Acid level were measured by spectrophotometric method. IL-1 and SOD level were measured by ELISA.*

Result : *One Way Anova test showed $p=0.000$ ($p<0.05$) there were significant differences between the 5 groups. In the group that were recieved tender coconut water (K3) the mean levels of Ureum (16.27 ± 0.8), Creatinine (0.96 ± 0.08), Uric Acid (2.35 ± 0.19), and IL-1 (494.4 ± 4.48) were significantly lower than the group with Metabolic Disorders who were not recieved Tender Coconut Water. In the group that were recieved tender coconut water (K3) the mean level of SOD (74.31 ± 2.67) was significantly higher than the group with Metabolic Disorders who were not recieved Tender Coconut Water.*

Conclusion : *The group of rats that were were recieved Tender Coconut Water (*Cocos nucifera L.*) had lower levels of urea, creatinine, uric acid, and IL-1, and higher SOD levels compared to the group of rats with Metabolic Disorders who were not recieved Tender Coconut Water.*

Keywords: *Tender Coconut Water, Metabolic Disorders, Kidney Function, IL-1, SOD*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Vitamin D3, *dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors*, dan Metformin menunjukkan efek nefroprotektif terhadap model tikus hipertrigliserida dan hiperglikemia yang diinduksi diet tinggi fruktosa.¹ *DPP-4 inhibitors* (vildagliptin) dan metformin dilaporkan dapat mencegah perkembangan dan perkembangan nefropati pada tikus hipertrigliseridemia dan hiperglikemia yang diinduksi diet tinggi fruktosa melalui mekanisme anti-oksidan, anti-inflamasi, dan anti-fibrotik.¹ Penelitian lain melaporkan Vitamin E dan Vitamin C dapat meningkatkan antioksidan dan mencegah kerusakan ginjal.² Air kelapa diketahui memiliki efek anti-inflamasi dan antioksidan.² Studi sebelumnya melaporkan bahwa efek antioksidan dari air kelapa dapat berpengaruh pada parameter fungsi ginjal yaitu kadar ureum hewan coba model tikus yang terpapar Plumbum.² Efek antiinflamasi dari air kelapa sebelumnya diteliti oleh Zulaikhah *et al.*, dilaporkan bahwa pemberian air kelapa muda dapat menurunkan kadar IL-1, IL-6, dan TNF- α pada tikus jantan dengan Diabetes Melitus.³ Air Kelapa diketahui secara signifikan meningkatkan antioksidan *Superoxide Dismutase (SOD)* dengan pengaktifan jalur Nrf2.² Belum ada penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh air kelapa muda (*Cocos Nucifera L.*) pada fungsi ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus dengan gangguan metabolik.

Prevalensi kejadian gangguan metabolik termasuk sindrom metabolik sekitar tiga kali lebih umum terjadi daripada diabetes, prevalensi global dari sindrom metabolik dapat diperkirakan sekitar seperempat dari populasi dunia.⁴ Berdasarkan data epidemiologi, kejadian sindrom metabolik di seluruh dunia mencapai 20–25%. Berdasarkan laporan responden rentang usia 26–82 tahun dari *Framingham Offspring Study* prevalensi sindrom metabolik adalah sebanyak 29,4% pada pria dan sebanyak 23,1% pada wanita. Sebesar 23,34% dari keseluruhan populasi di Indonesia mengalami sindrom metabolik.⁵ Penelitian sebelumnya melaporkan dan menyimpulkan bahwa komponen-komponen dari sindrom metabolik berkaitan dan berperan sebagai faktor resiko kejadian penyakit ginjal kronis. Studi sebelumnya mendapatkan sindrom metabolik terjadi pada 30,5% pasien *Chronic Kidney Disease stage 4* dan 5.⁶

Ekezie et al pada tahun 2016 menemukan bahwa air kelapa muda secara efektif memiliki aktivitas antioksidan radikal bebas pada ginjal tikus yang diinduksi carbon tetrachloride (CCl₄).⁷ Nwangwa (2012) melaporkan adanya pengaruh pemberian air kelapa pada ginjal dan histologi ginjal tikus wistar diabetes yang diinduksi menggunakan aloksan.⁸ Riset sebelumnya mengatakan bahwa pemberian air kelapa muda sanggup mengurangi kandungan ureum dibandingkan dengan tikus yang hanya diinduksi Plumbum tetapi tidak mendapatkan air kelapa muda.³ Penelitian sebelumnya menilai efek nefroprotektif ekstrak dari batok kelapa (*Cocos nucifera endocarp*) kering pada tikus Wistar albino dengan gangguan metabolik hipertrigliseridemia dan hiperglikemia yang diinduksi diet fruktosa tinggi. Studi tersebut menunjukkan

bahwa ekstrak batok kelapa atau *endocarp* efek renoprotektif dengan memperbaiki kelainan struktural dan fungsional ginjal dengan gangguan metabolik hipertrigliseridemia dan hiperglikemia yang diinduksi diet tinggi fruktosa.⁹

Bersumber pada latar belakang dan hasil riset yang telah dijelaskan sebelumnya, penulis bermaksud untuk melakukan riset pengaruh air kelapa muda terhadap fungsi ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus dengan gangguan metabolik.

1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap fungsi ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus dengan gangguan metabolik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap fungsi ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus dengan gangguan metabolik.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Mengetahui rerata kadar ureum, kreatinin, asam urat, IL-1, dan SOD pada kelompok tikus tanpa gangguan metabolik.

1.3.2.2 Mengetahui rerata kadar ureum, kreatinin, asam urat, IL-1, dan SOD pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diinduksi diet tinggi lemak-fruktosa dan STZ-Na.

1.3.2.3 Mengetahui rerata kadar ureum, kreatinin, asam urat, IL-1, dan SOD di kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang

diinduksi diet tinggi lemak-fruktosa dan STZ-Na + Air kelapa muda 8ml/200grBB tikus

1.3.2.4 Mengetahui rerata kadar ureum, kreatinin, asam urat, IL-1, dan SOD pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diinduksi diet tinggi lemak-fruktosa dan STZ-Na + Vitamin E 1,8 IU/200grBB tikus

1.3.2.5 Mengetahui rerata kadar ureum, kreatinin, asam urat, IL-1, dan SOD pada kelompok tikus dengan gangguan metabolik yang diinduksi diet tinggi lemak-fruktosa dan STZ-Na + Metformin 150mg/200gr BB tikus

1.3.2.6 Mengetahui perbedaan *mean* (rerata) antar kelompok

1.4 Originalitas Penelitian

Sepengetahuan penulis, penelitian tentang Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera*) terhadap Fungsi Ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus dengan gangguan metabolik yang diinduksi menggunakan diet tinggi lemak-fruktosa dan STZ-Na ini belum pernah dilakukan secara bersamaan. Ada pula penelitian yang terpaut dengan penelitian ini adalah:

Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Hasil
<i>Siti Thomas Z et al. 2020</i>	Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda Terhadap Kadar Ureum Pada	Penelitian eksperimental dengan desain <i>post-test only</i> menggunakan	<i>Mean</i> level ureum K1 (kontrol) : 11,1 ± 0,5 mg/dL; pada kelompok K2 (Pb inhalasi) : 52,85

Tikus Galur Wistar Yang Terpapar Plumbum (Pb)	kelompok kontrol	±1,97 mg/dL; K3 (air kelapa 8ml/200gr) : 19,7±1,2 mg/dL. Mean level ureum pada kelompok yang menerima Air Kelapa Muda lebih rendah. Hasil analisis angka p: 0,000 (p<0,05).	
Sreekala & Rajesh 2020.	<i>Protective effects of Coconut (Cocos Nucifera Linn) shell extract on the microstructural and functional abnormalities of kidneys in rats with metabolic syndrome</i>	Studi eksperimental menggunakan desain post-test only dengan control group design	<i>Compared to 400 mg/kg b.w. treatment, the administration of dried coconut shell aqueous extract (200 mg/kg) significantly improved microstructural alterations and restored renal functions (Serum urea, Uric Acid, Creatinine).</i>
Siti Thomas Z et al. 2021	<i>Effect of Tender Coconut Water (TCW) on TNF-α, IL-1 and IL-6</i>	Studi eksperimental menggunakan desain post-test	Pemberian air kelapa muda dapat menyebabkan penurunan dari

<i>in Streptozotocin (STZ) and Nicotinamid (NA) Induced Diabetic Rats</i>	<i>only dengan control group design</i>	kadar IL-6, IL-1, dan TNF- α
---	---	-------------------------------------

Perbedaan studi saat ini dengan studi sebelumnya yang terkait yaitu induksi gangguan fungsi ginjal pada penelitian ini adalah melalui induksi gangguan Metabolik dengan diet tinggi lemak-fruktosa dan STZ-Na, serta pemeriksaan marker inflamasi IL-1 dan SOD.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat teoritis

Menambah pengetahuan mengenai dampak pemberian air kelapa muda terhadap fungsi ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus jantan dengan gangguan metabolik yang di induksi diet tinggi lemak dan STZ-Na.

Tidak hanya itu, hasil dari riset ini bisa menjadi materi estimasi atau bahan rujukan untuk riset berikutnya.

1.5.2. Manfaat praktis

Penelitian ini membuktikan bahwa dengan diberikannya air kelapa muda dapat memperbaiki gangguan fungsi ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus jantan dengan gangguan metabolik yang diinduksi diet tinggi lemak-fruktosa dan STZ-Na, sehingga dapat digunakan sebagai obat alternatif gangguan fungsi ginjal pada tikus dengan gangguan metabolik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

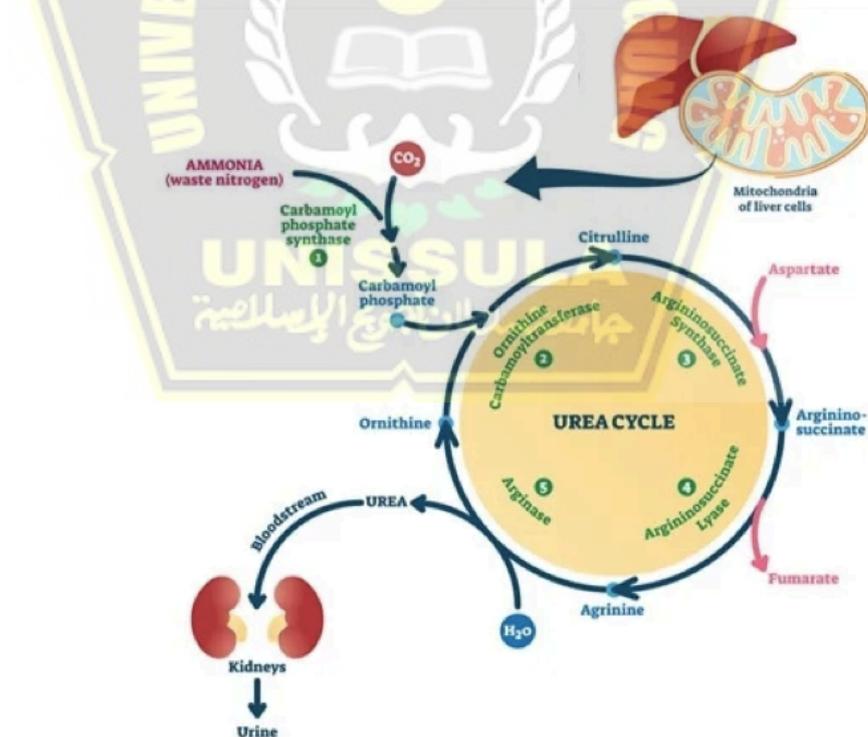
2.1. Fungsi Ginjal (Ureum, Kreatinin, dan Asam Urat)

Ginjal merupakan organ tubuh manusia yang berperan vital dalam homeostasis tubuh. Ginjal berperan penting dalam mengeluarkan produk hasil buangan metabolisme tubuh seperti urea, kreatinin dan asam urat, menjaga homeostasis volume cairan ekstraseluler, pengaturan keseimbangan konsentrasi elektrolit serta osmolalitas, serta produksi hormon penting tubuh seperti eritropoietin, renin, dan 1,25 dihydroxy vitamin D. Fungsi ginjal keseluruhan digambarkan oleh kerja dari nefron. Nefron yang merupakan unit fungsional ginjal, terdiri dari glomerulus, tubulus proksimal, tubulus distal, dan saluran pengumpul. Gangguan fungsi ginjal dapat disebabkan oleh berkurangnya kerja nefron. Pemeriksaan fungsi ginjal berperan penting dalam penilaian pasien penyakit ginjal atau yang memiliki kondisi patologi yang mempengaruhi fungsi ginjal. Pemeriksaan fungsi ginjal berguna untuk mendeteksi adanya penyakit pada ginjal, memantau respons pengobatan pada ginjal, dan melihat perkembangan penyakit ginjal. Pemeriksaan fungsi ginjal antara lain kadar kreatinin, ureum, dan asam urat.¹⁰

2.1.1. Ureum

Urea merupakan senyawa yang mengandung nitrogen. Urea terbentuk di hati sebagai hasil akhir siklus urea dan metabolisme protein. Sejumlah 85% urea diekskresikan melalui ginjal dan sisanya dikeluarkan melalui saluran pencernaan.¹¹ Seperti yang tampak di

Gambar 2.1, awalnya amonia berasal dari katabolisme protein baik yang sekunder dari diet tinggi protein, deaminasi, atau selama periode kelaparan yang berkepanjangan. Amonia juga diproduksi secara alami oleh flora usus. Di otot dan jaringan perifer, glutamat adalah asam amino yang menerima amonia bebas, yang menghasilkan pembentukan glutamin. Glutamin kemudian diekspor dari otot dan jaringan perifer dan digunakan oleh hati. Glutaminase mengkatalis glutamin menjadi glutamat dan amonia. Glutamat akan menyebabkan adanya urea tambahan yang dikatalis oleh glutamat dehidrogenase. Amonia awalnya akan masuk kedalam mitokondria sel hepar (hepatosit) dan akan terjadi pembentukan urea. Urea kemudian keluar dari sitoplasma hepatosit dan dikeluarkan oleh ginjal yang akhirnya akan keluar dalam urin.¹²



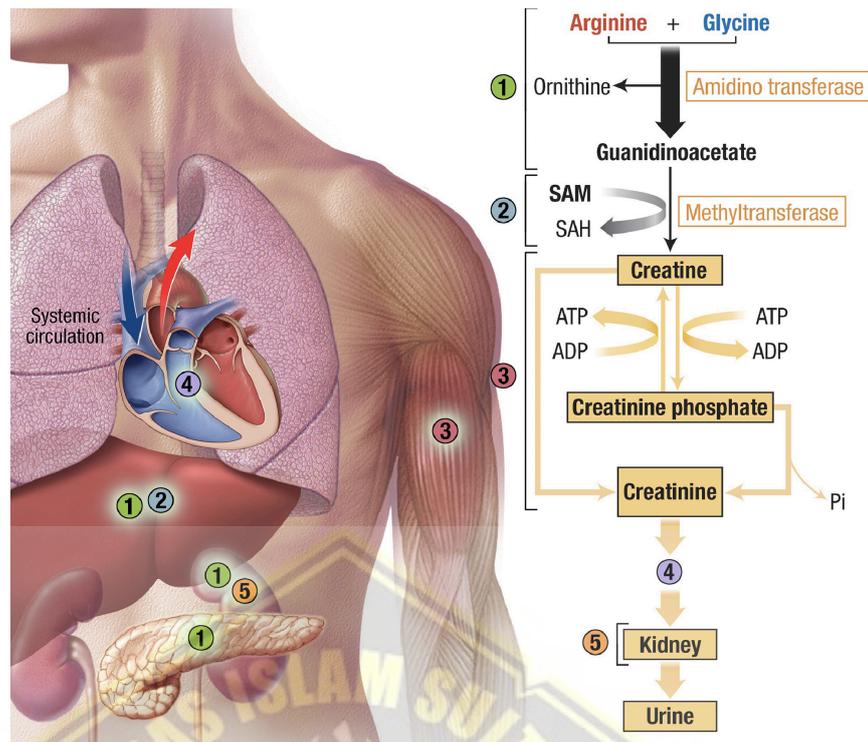
Gambar 2.1 Siklus Urea.¹³

Kadar ureum serum akan tinggi ketika bersihan ginjal mengalami penurunan (terjadi ketika kondisi *Acute Kidney Injury* atau CKD). Kadar urea juga dapat tinggi pada darah pada keadaan lain yang tidak berhubungan dengan patologi ginjal seperti keadaan katabolik, dehidrasi, dan diet tinggi protein. Produksi urea menurun kondisi kelaparan, penyakit hati yang parah, dan diet rendah protein.¹¹

Pemeriksaan kadar ureum bertujuan untuk mendeteksi terdapatnya kerusakan ginjal atau gangguan fungsi ginjal. Ureum merupakan hasil buangan akhir utama dari metabolisme protein. Ureum paling banyak dibentuk di dalam sel hepar (hepatosit) melalui proses katabolisme protein. Rendah atau tinggi nya ureum yang terdapat di dalam darah menggambarkan homeostasis produksi ureum dan pengeluaran ureum oleh ginjal (klirens).¹⁴

2.1.2. Kreatinin

Kreatinin merupakan penanda endogen yang paling umum digunakan untuk penilaian fungsi glomerulus ginjal. Klirens kreatinin yang dihitung digunakan untuk memberikan indikator *Glomerulus Filtration Rate (GFR)*. Kreatinin merupakan hasil buangan dari kreatin fosfat di otot. Sebagian besar kreatinin dikeluarkan dari darah dan diekskresikan seluruhnya melalui ginjal (Gambar 2.2).¹¹

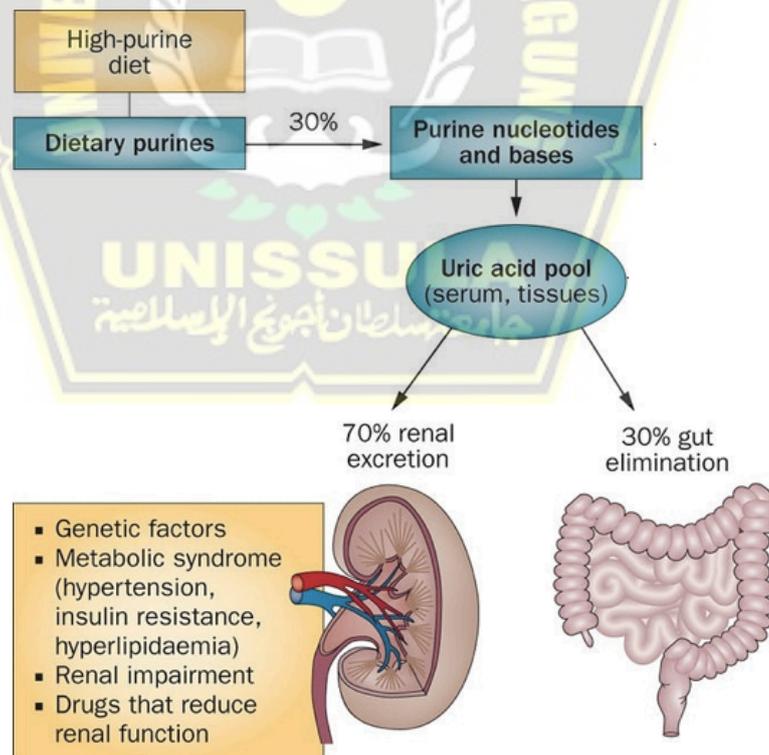


Gambar 2.2 Metabolisme Kreatinin.¹⁵

Ketika ginjal gagal mengeluarkan kreatinin maka kadar kreatinin yang terdapat dalam darah akan meningkat. Terdapat variasi produksi kreatinin antara individu yang dapat dipengaruhi oleh massa otot. Pada individu dengan massa otot yang lebih kecil nilai kreatinin akan lebih rendah seperti pada usia muda. Kadar kreatinin juga dapat dipengaruhi oleh diet, ketika seseorang mengonsumsi diet tinggi daging merah maka kadar kreatinin akan meningkat sekitar 30%. Kreatinin dapat berubah sebanyak 30% setelah konsumsi daging merah. Ketika GFR meningkat pada kehamilan, nilai kreatinin yang lebih rendah ditemukan pada kehamilan. Kreatinin pada serum menjadi indikator dari gangguan ginjal.¹¹

2.1.3. Asam Urat

Asam urat adalah hasil oksidasi akhir dari metabolisme purin yang akan diekskresikan melalui ginjal (Gambar 2.3). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa asam urat adalah agen penyebab potensial dari memburuknya fungsi ginjal. Peningkatan kadar asam urat telah terbukti mengubah arsitektur dasar histologi ginjal dan dengan demikian telah terlibat baik pada gagal ginjal akut maupun kronis. Sementara kadar asam urat telah cukup terbukti memiliki korelasi langsung dengan penyakit ginjal progresif. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa asam urat dapat menjadi penanda pengganti GFR dalam hal kematian kardiovaskular.¹⁶

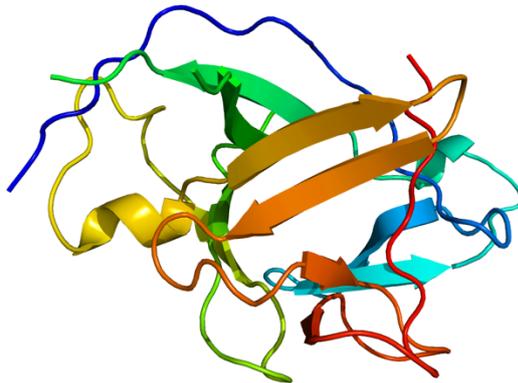


Gambar 2.3 Metabolisme Asam Urat

2.2. Faktor Inflamasi Interleukin-1 (IL-1)

Interleukin (IL) adalah jenis sitokin pro-inflamasi yang memiliki peran fungsi vital dalam aktivasi dan diferensiasi sel-sel imunitas, serta proliferasi, pematangan, migrasi, dan adhesi. Interleukin pertama kali dianggap hanya diekspresikan oleh leukosit saja tetapi kemudian diteliti bahwa IL-1 diproduksi oleh sel-sel tubuh lain. Fungsi utama interleukin adalah untuk memodulasi pertumbuhan, diferensiasi, dan aktivasi selama respons inflamasi dan imun. Interleukin terdiri dari sekelompok besar protein yang dapat menimbulkan banyak reaksi dalam sel dan jaringan dengan mengikat reseptor afinitas tinggi di permukaan sel. Interleukin memiliki fungsi parakrin dan autokrin. Interleukin juga digunakan dalam penelitian pada hewan untuk menyelidiki aspek yang berkaitan dengan kedokteran klinis.¹⁷

Keluarga IL-1 adalah sekelompok 11 sitokin, yang menginduksi jaringan kompleks sitokin proinflamasi dan melalui ekspresi integrin pada leukosit dan sel endotel, mengatur dan memulai respons inflamasi. IL-1 α dan IL-1 β adalah anggota yang paling banyak dipelajari, karena mereka ditemukan pertama kali dan karena mereka memiliki efek proinflamasi yang kuat. Mereka memiliki antagonis alami IL-1Ra (antagonis reseptor IL-1). Ketiganya termasuk beta trefoil fold dan mengikat reseptor IL-1 (IL-1R) dan mengaktifkan pensinyalan melalui adaptor MyD88. IL-1Ra mengatur aktivitas proinflamasi IL-1 α dan IL-1 β dengan bersaing dengan mereka untuk tempat pengikatan reseptor.¹⁸



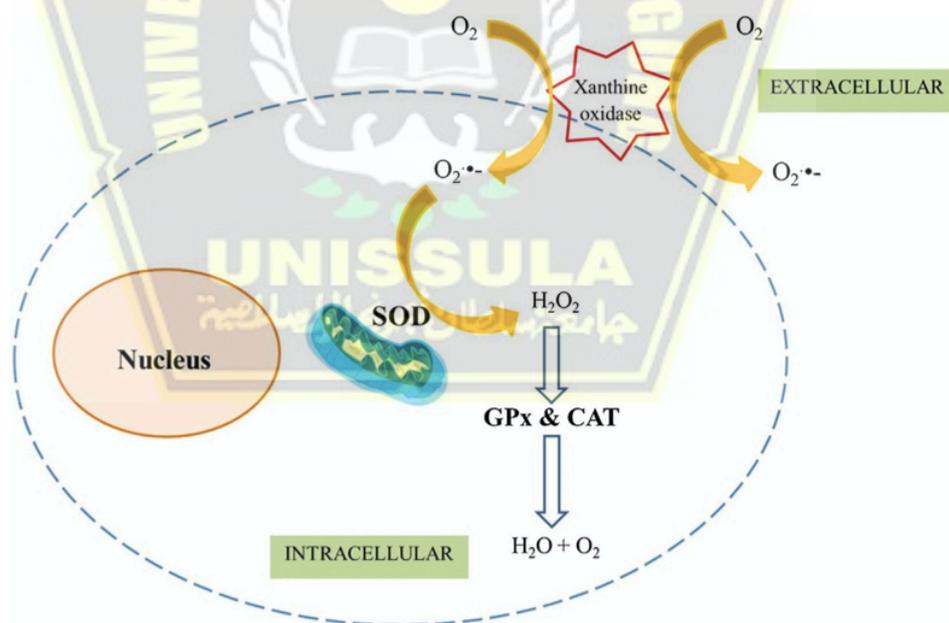
Gambar 2.4 Struktur sitokin IL-1.¹⁸

Sembilan anggota superfamili IL-1 muncul dalam satu kelompok pada kromosom manusia dua; urutan dan bukti anatomi kromosom menunjukkan ini terbentuk melalui serangkaian duplikasi gen ligan proto-IL-1 β . Dengan cara ini, IL-1 β , IL-1 α , IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36RA, IL-37, IL-38, dan IL-1RA kemungkinan besar merupakan anggota kelompok keluarga yang mempunyai keturunan yang sama. IL-18 dan IL-33 berada pada kromosom yang berbeda dan tidak ada bukti urutan atau anatomi kromosom yang cukup untuk menunjukkan bahwa mereka memiliki nenek moyang yang sama dengan anggota superfamili IL-1 lainnya. IL-33 dan IL-18 telah dimasukkan ke dalam superfamili IL-1 karena kesamaan struktural, tumpang tindih dalam fungsi dan reseptor yang terlibat dalam pensinyalan mereka.¹⁸

2.3. Anti-oksidan *Superoxide Dismutase* (SOD)

Superoxide Dismutase (SOD) merupakan salah satu enzim antioksidan utama tubuh. Enzim antioksidan adalah sekelompok protein yang ada di lingkungan seluler untuk memfasilitasi dan mengatur antioksidan dalam menangkap radikal bebas. Fungsi vital enzim antioksidan adalah fasilitasi

donor elektron dari antioksidan dan untuk mendaur ulang antioksidan yang akan teroksidasi menjadi bentuk tereduksinya seperti pada reaksi sebaliknya. Terdapat beberapa enzim antioksidan dalam sistem biologis yang paling penting dalam menangkal radikal bebas adalah *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx). Secara kolektif ketiga enzim ini bekerja sama untuk mempertahankan sel terhadap stres oksidatif. CAT berfungsi merubah hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi air (H_2O) dan oksigen (O_2) di dalam fragmen sub-organel sel seperti peroksisom. GPx memiliki kecenderungan untuk menangkap ROS, terutama lipid peroksida dan H_2O_2 dengan mereduksinya dalam reaksi yang digabungkan dengan oksidasi GSH. SOD dalam mitokondria sel berfungsi untuk menghilangkan anion superoksida dengan mengubahnya menjadi H_2O_2 dan O_2 .¹⁹



Gambar 2.5 Mekanisme Antioksidan SOD.¹⁹

SOD mendismutasikan O_2 menjadi H_2O_2 dengan pelepasan molekul oksigen (Gambar 2.5). H_2O_2 adalah satu-satunya ROS yang dapat berdifusi melalui aquaporin dalam membran dan cukup stabil dibandingkan dengan ROS lainnya. Konsentrasi H_2O_2 yang rendah menandakan proses biologis untuk bertahan melawan stres biotik dan abiotik yang berbeda sementara konsentrasi H_2O_2 yang tinggi menginduksi kematian sel terprogram. Baik O_2 maupun H_2O_2 dapat diubah menjadi spesies reaktif lain yang lebih berbahaya melalui reaksi Haber-Weiss yang menyebabkan kerusakan sel. CAT dan peroksidase harus bekerja secara sinergis dengan SOD dalam menghilangkan O_2 dan H_2O_2 untuk mencegah efek merugikan dari ROS. SOD sebagian besar menghadapi tahap awal ROS dalam bentuk oksigen tunggal dan radikal bebas yang dikeluarkan secara berurutan dengan bantuan GPx dan CAT.¹⁹

2.4. Air Kelapa Muda

2.4.1. Definisi Air Kelapa Muda

Air kelapa muda adalah suatu cairan bening yang terkandung didalam buah kelapa. Buah kelapa memiliki struktur yang dibagi menjadi bagian luar buah yaitu *endocarp* dan bagian dalam buah yaitu *endosperm*. Bagian dalam buah kelapa (*endosperm*) memiliki bagian daging putih dan cairan bening yang lazim disebut sebagai air kelapa.²⁰

Air kelapa merupakan hasil alam yang banyak ditemukan di negara tropis seperti Indonesia. Air kelapa lazim digunakan sebagai sumber resusitasi cairan atau rehidrasi cairan secara peroral. Bahkan pada kondisi yang kondisi tempat terpencil air kelapa digunakan sebagai

rehidrasi secara intravena. Air kelapa bersifat isotonis dan memiliki kandungan elektrolit yang tinggi²¹

2.4.2. Komposisi Air Kelapa Muda

Tabel 2.1 Komposisi Air Kelapa Muda.²²

Komponen	Kadar (mg/dl)
Vitamin C	32.5
Asam Amino	
- L- Aspartic	30.81
- L-Glutamic	28.90
- L-Threonine	6.32
- L-Alanine	22.97
- L-Thryptophan + L-Methionine	235.22
- L-Lycine	26.22
- L-Leucine	17.80
- L-Histidine + Serine	26.41
- L-Glycine	16.08
- L-Arginine	12.63
- L-Tyrosine	9.95
- L-Valine	11.83
- L-Phenylalanine	8.80
- L-Isoleucine	11.48
Mineral	
Mg (Magnesium)	74.24
P (Phospor)	94.43
Cu (Tembaga)	0.40
Fe (Besi)	0.39
Zn (Seng)	0.83
Mn (Mangan)	2.50
K (Kalium)	2908.46
Na (Natrium)	24.22

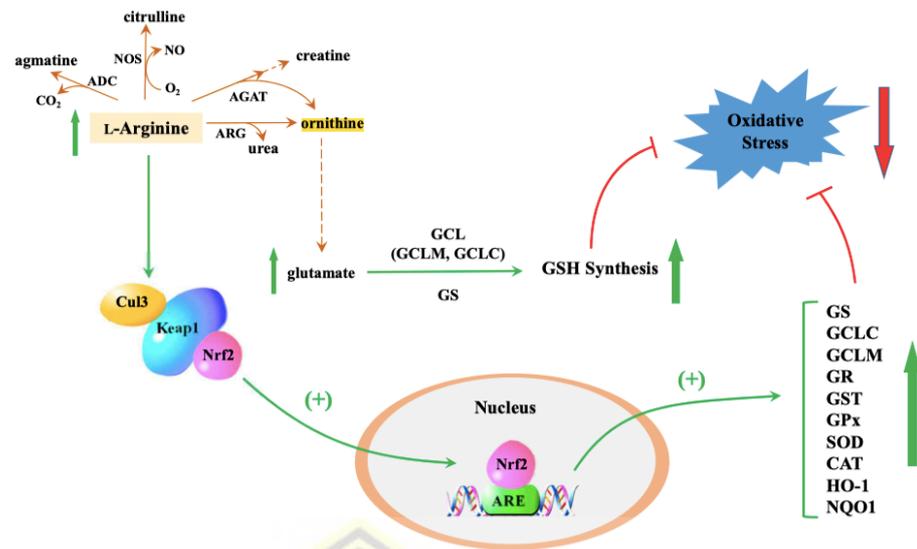
2.4.3. Kandungan dan Peranan Air Kelapa Muda

2.3.3.1. L-Arginine

L-Arginine merupakan salah satu protein gugus asam amino yang dilaporkan terkandung di dalam air kelapa muda dengan kadar 12.63

$\mu\text{g/mL}$. L-arginine pada air kelapa muda secara signifikan mengurangi kadar radikal bebas dalam tubuh.²² Studi sebelumnya menunjukkan bahwa asam amino, L-arginin, adalah antioksidan efisien yang mampu mengurangi tingkat proses peroksidasi lipid dalam darah tikus yang terpapar timbal. Pemberian L-arginin menyebabkan perubahan aktivitas enzim antioksidan karena peningkatan aktivitas enzim sistem glutathione seperti enzim *superoxide dismutase* (SOD) yang merupakan antioksidan primer.²³

L-Arginine memiliki peran dalam regulasi pembentukan dari *Nitric Oxide* (NO) dan peran dalam sistem kekebalan tubuh. Pada sistem kekebalan tubuh L-Arginine berperan dalam kekebalan *innate* dan *adaptive*. L-Arginine sebagai prekursor dari pembentukan NO dimediasi oleh *Nitric Oxide Synthase* (NOS). L-arginine berperan mengobati berbagai kondisi patologis termasuk aterosklerosis, hiperkolesterolemia, hipertensi, diabetes mellitus dan gagal ginjal, yang berkaitan dengan rendahnya sintesis dari NO. Dikarenakan L-Arginine adalah bahan baku untuk sintesis dari NO sehingga dapat mencegah menurunnya sintesis NO yang dimediasi oleh NOS.²⁴



Gambar 2.6. Mekanisme L-Arginine sebagai Antioksidan.²⁵

Studi sebelumnya menyebutkan pemberian suplementasi L-arginine merangsang sintesis antioksidan *Glutathione* (GSH) dan mengaktifkan jalur Nrf2, menghasilkan peningkatan regulasi ekspresi antioksidan yang digerakkan oleh ARE melalui jalur Nrf2-Keap1. Setelah aktivasi Nrf2, ekspresi gen dan protein yang bergantung pada *antioxidant responsive element* (ARE) (GR, NQO1, GST, HO-1, GS, SOD, GPx, CAT, GCLM, GCLC) diregulasi oleh L-arginine, menunjukkan tren peningkatan kapasitas antioksidan secara seragam dengan meningkatnya konsumsi L-arginin. Ketersediaan L-arginin merupakan faktor penting untuk menekan stres oksidatif dan menginduksi respon antioksidan endogen.²⁵

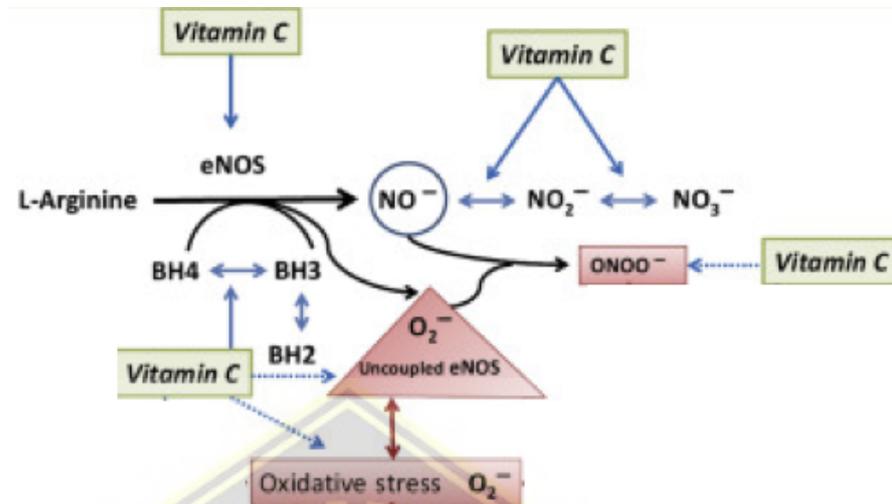
2.3.3.2. Vitamin C

Vitamin C yang terkandung dalam air kelapa muda sebesar 32.5 mg/l.²² Vitamin C adalah antioksidan utama yang beredar dengan efek

anti-inflamasi dan mendukung kekebalan, dan kofaktor untuk enzim mono dan dioksigenase yang penting. Vitamin C melindungi kerusakan sel yang diakibatkan kondisi stres oksidatif dengan mengais spesies oksigen reaktif, netralisasi radikal hidroperoksil lipid yang bergantung pada vitamin E, dan dengan melindungi protein dari alkilasi oleh produk peroksidasi lipid elektrofilik. Efek antioksidan vitamin C dan E berperan pada peroksidasi lipid (LPO). Reaksi berantai LPO dapat diprakarsai oleh banyak spesies radikal. Vitamin C dapat mengurangi spesies radikal awal dan mengurangi radikal tokoferoksil, menghasilkan radikal askorbil, yang dapat direduksi oleh enzim yang bergantung pada glutathione.²⁶

Vitamin C menonaktifkan radikal bebas superoksida yang menyebabkan peningkatan bioavailabilitas dari perlindungan NO (Gambar 2.6). Vitamin C menstabilkan dan meningkatkan sintesis BH₄, kofaktor yang penting untuk fungsi eNOS. Defisiensi BH₄ menyebabkan pelepasan eNOS dan produksi superoksida sebagai pengganti NO. Penghambatan enzim arginase dan akibatnya meningkatkan bioavailabilitas L-arginin. Vitamin C dapat meningkatkan aktivitas eNOS dengan bertindak sebagai kofaktor dalam reaksi hidroksilasi yang menyebabkan pelepasan NO. Selain itu, vitamin C dapat melindungi enzim eNOS dari S-nitrosilasi dan, akibatnya, inaktivasi. Vitamin C dapat meningkatkan aktivitas fungsional NO dengan mempertahankan aktivitas guanylate cyclase

dan, karenanya, pembentukan cGMP, pembawa pesan kedua untuk produksi NO.²⁷



Gambar 2.7. Mekanisme Vitamin C sebagai Antioksidan.²⁷

2.3.3.3. Mineral

Air kelapa muda mengandung berbagai senyawa mineral penting bagi tubuh, seperti magnesium, kalium, kalsium, selenium, seng, yodium, dan mangan. Selenium adalah salah satu mikronutrien yang membentuk enzim antioksidan *glutathione peroksidase* (GPx). Pemberian air kelapa muda dilaporkan dapat meningkatkan enzim antioksidan.²²

2.3.3.4. Flavonoid

Flavonoid yang terkandung didalam air kelapa muda bertanggung jawab atas efek anti inflamasi air kelapa muda yang kuat karena menghambat sintesis prostaglandin (PG). Sintesis PG, yaitu prostaglandin F₂ alpha, prostaglandin E₂ dan sintesis radikal bebas

bersama dengan IL-1, IL-2 dan TNF- α menginduksi nosiseptif dan inflamasi melalui stimulasi nosiseptor.²²

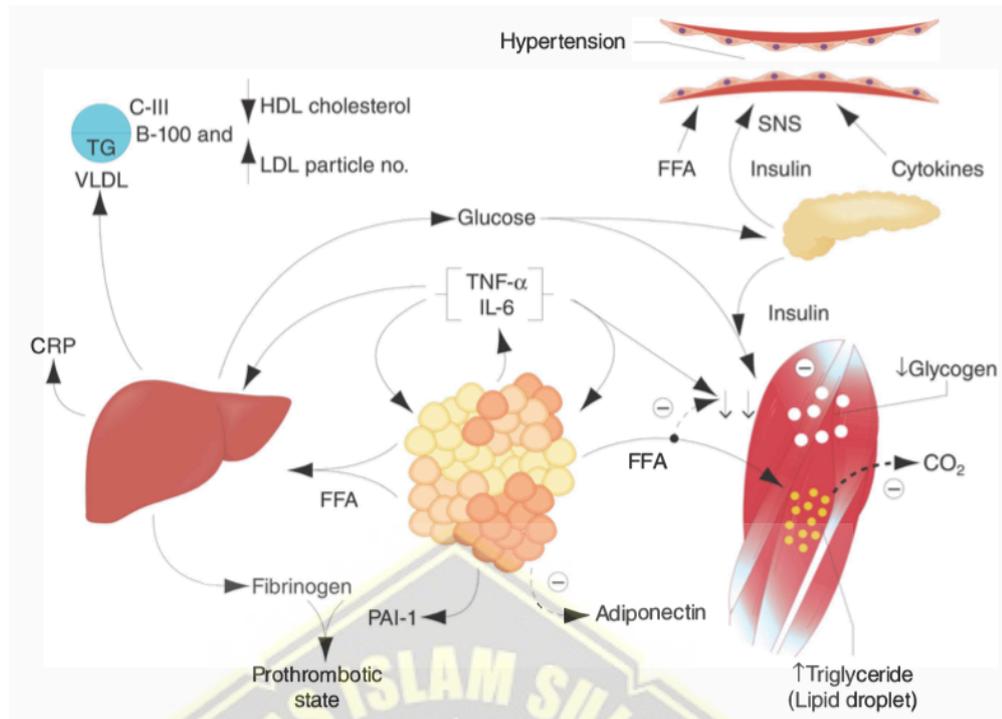
2.5. Gangguan Metabolik

Gangguan metabolik adalah gangguan yang secara negatif mengubah proses dan distribusi makronutrien tubuh seperti protein, lemak, dan karbohidrat, menyebabkan gangguan profil lipid dan peningkatan kadar glukosa. Gangguan metabolisme dapat terjadi ketika proses abnormal dalam tubuh mengubah metabolisme normal fisiologis tubuh. Gangguan metabolik ditandai dengan terlalu banyak zat atau terlalu sedikit zat. Beberapa kelompok penyakit gangguan metabolik mempengaruhi pemecahan asam amino, karbohidrat, atau lipid. Kelompok penyakit gangguan metabolik lain yaitu penyakit pada mitokondria, mempengaruhi bagian sel yang menghasilkan energi.²⁸ Kelompok gangguan metabolik lain akibat resistensi insulin yaitu penyakit termasuk kondisi sindrom metabolik dan diabetes melitus.²⁹

Sindrom metabolik merupakan suatu kelompok kumpulan kondisi gangguan metabolik yang diketahui dapat meningkatkan risiko penyakit Diabetes Melitus dan penyakit kardiovaskular.³⁰ Pada kondisi gangguan metabolik seperti sindrom metabolik, asam lemak bebas (FFA) dilepaskan dalam jumlah besar dari jaringan adiposa tubuh. Di hepar, kadar FFA meningkat akibat dari peningkatan pembuatan glukosa dan trigliserida dan *very low-density lipoprotein* (VLDLs). Abnormalitas lipid atau lipoprotein terkait termasuk rendahnya kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) dan

meningginya jumlah partikel *low-density lipo protein* (LDL). FFA juga mempengaruhi turunya sensitivitas insulin dalam otot. FFA menurunkan ambilan glukosa oleh insulin. Abnormalitas yang terjadi juga meliputi gangguan konversi glukosa menjadi glikogen dan peningkatan akumulasi lipid yang terdapat di dalam trigliserida (TG). Peningkatan glukosa di sirkulasi akan menyebabkan tingginya FFA, meningkatnya sekresi insulin pankreas, yang menyebabkan kondisi hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia dapat menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium dan peningkatan aktivitas saraf simpatis dan menyebabkan hipertensi, seperti halnya peningkatan FFA di sirkulasi.³¹

Kondisi proinflamasi berkontribusi pada defisiensi dan resistensi insulin yang akibat dari FFA yang tinggi. Peningkatan sekresi IL-6 dan TNF- α yang dihasilkan oleh adiposit dan makrofag menyebabkan gangguan insulin yang dan lipolisis dari penyimpanan trigliserida jaringan adiposa menjadi FFA yang bersirkulasi. IL-6 dan sitokin lain meningkatkan pembuatan glukosa dari hepar, produksi VLDL oleh hepatosit, hipertensi serta kondisi resistensi insulin di sel otot. Sitokin dan FFA juga menyebabkan tingginya produksi hepatic dari fibrinogen dan produksi adiposit dari *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1), menyebabkan keadaan protrombotik. Tingkat yang lebih tinggi dari sitokin sirkulasi merangsang produksi hepatic CRP. Penurunan produksi anti-inflamasi dan *insulin-sensitizing cytokine adiponectin* juga berhubungan dengan sindrom metabolik.³¹



Gambar 2.8 Patofisiologi gangguan metabolik.³¹

2.6. Diet Tinggi Lemak - Tinggi Fruktosa dan STZ-Na

2.6.1. Diet Tinggi Lemak- Tinggi Fruktosa

Penelitian sebelumnya di Italia menunjukkan bahwa tikus dengan durasi 2 minggu diberikan pada dengan kadar lemak dan fruktosa yang tinggi dapat menginduksi gangguan metabolik yaitu gangguan profil lipid, tingginya kadar glukosa darah, meningkatnya kadar insulin, dan menyebabkan perlemakan hepar. Diet tinggi lemak tinggi fruktosa memperburuk profil lipid plasma dengan meningkatkan lipid di sirkulasi, dalam bentuk trigliserida dan *NEFA* (*non-esterified fatty acids*). Peningkatan kadar trigliserida plasma tikus diet tinggi lemak sangat mungkin menjelaskan peningkatan sintesis lipid di hati yang

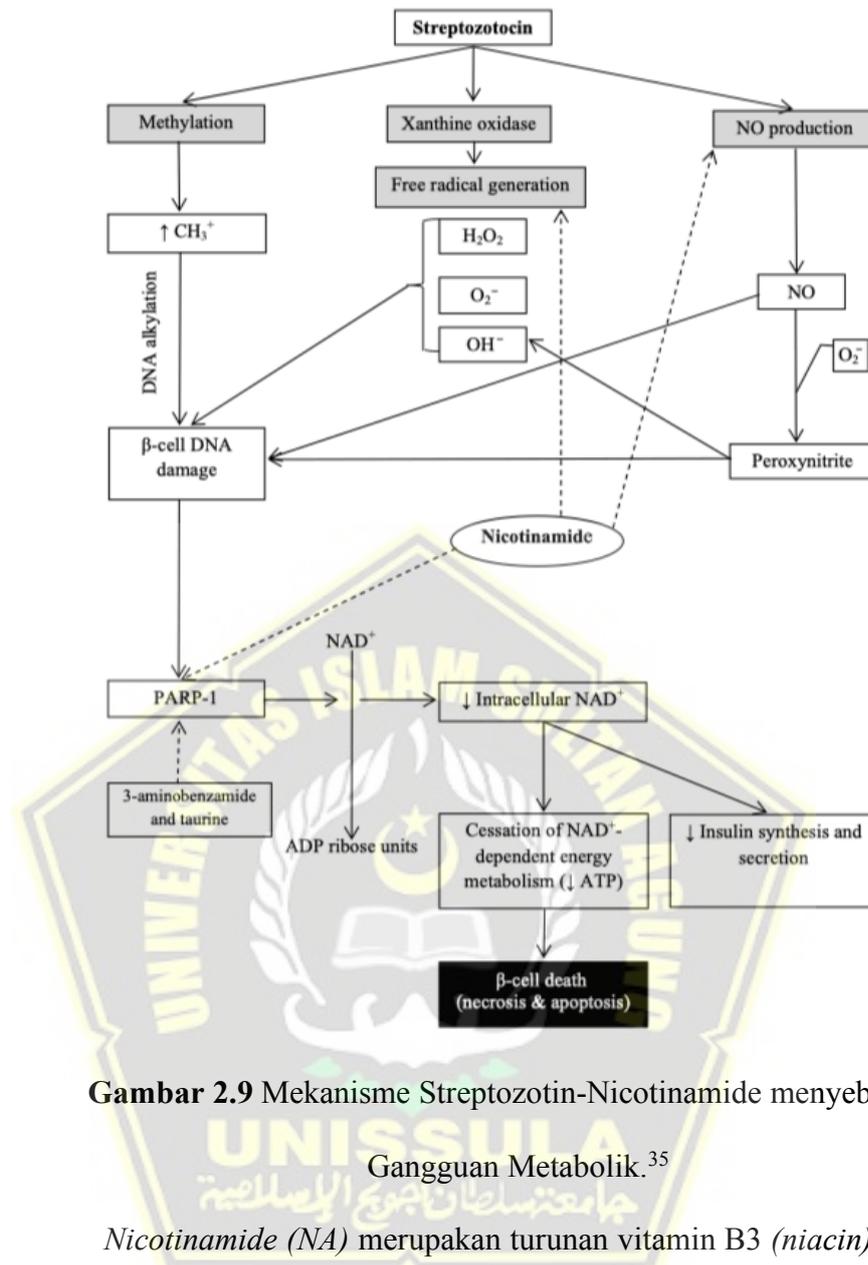
ditentukan juga oleh asupan fruktosa yang tinggi. *Lipogenesis de novo* dirangsang di seluruh tubuh dan di tingkat hati pada tikus yang diberikan diet tinggi lemak tinggi fruktosa. Peningkatan sintesis lipid ini dapat disebabkan oleh kondisi hiperinsulinemia tikus diet tinggi lemak tinggi fruktosa, karena insulin mampu merangsang jalur *lipogenesis de novo*, bahkan pada kondisi resistensi insulin hepatic. Peningkatan *NEFA* plasma berkontribusi pada perkembangan resistensi insulin hepatic selama pemberian pakan lemak tinggi, sementara konsumsi pakan dengan fruktosa dan lemak tinggi mempercepat perkembangan gangguan metabolisme yang ditimbulkan oleh pemberian diet tinggi lemak.³²

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa pakan tinggi lemak dan fruktosa dapat menyebabkan berat badan yang meningkat, dislipidemia, kondisi hiperglikemia, peningkatan *Free Fatty Acids (FFAs)* dan resistensi insulin.³³ Studi sebelumnya melaporkan bahwa dengan pakan tinggi lemak dan fruktosa selama 14 hari dapat menyebabkan tikus masuk dalam kondisi gangguan metabolik yang dibuktikan dengan hiperglikemia, hipertrigliseridemia, dan HDL yang rendah.³⁴ Pada tikus, rentang normal untuk kadar GDP adalah 50-109 mg/dl, TG puasa 20-114 mg/dl, HDL puasa dibawah 35 mg/dL. Pakan tinggi lemak tinggi fruktosa pada studi sebelumnya terbukti mengkondisikan tikus percobaan mengalami hiperglikemia, hipertrigliseridemia, dan penurunan kadar kolesterol HDL.³⁴

2.6.2. *Streptozotol* dan *Nicotinamide*

Streptozotol (STZ) merupakan antibiotik yang diproduksi oleh *Streptomyces achromogenes* dan analog nitrosourea di mana N-methyl-Nnitrosourea terkait dengan karbon dari heksosa. STZ memiliki efek toksik selektif pada sel akibat dari afinitas yang tinggi terhadap membran sel dan kapasitas sel yang rendah untuk menangkap radikal bebas. STZ terakumulasi di sel pankreas oleh GLUT2 maka organ lain seperti ginjal, hati, dan usus juga dirusak oleh STZ.³⁵

STZ dosis rendah dapat merusak secara parsial sel beta langerhans dan menimbulkan inflamasi ringan di sekitar sel langerhans, yang dapat mempercepat perkembangan disfungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin.³⁶ Studi sebelumnya menunjukkan bahwa diet tinggi lemak tinggi karbohidrat yang diikuti dengan pemberian Streptozotol (STZ) dosis rendah mampu menginduksi gangguan metabolik pada hewan coba monyet rhesus remaja dengan progresifitas patofisiologis dengan durasi yang lebih pendek dibandingkan dengan induksi diet tinggi lemak tinggi karbohidrat saja.³⁶ Model induksi diet tinggi lemak tinggi karbohidrat yang diikuti dengan pemberian STZ menunjukkan perkembangan patologi diabetes alami dari resistensi insulin menjadi hiperglikemia dan hipoinsulinemia, dalam garis waktu yang ringkas. Mengingat bahwa resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas juga merupakan faktor kunci dalam proses gangguan metabolik.³⁶



Gambar 2.9 Mekanisme Streptozotocin-Nicotinamide menyebabkan Gangguan Metabolik.³⁵

Nicotinamide (NA) merupakan turunan vitamin B3 (*niacin*) dengan efek antioksidan yang dapat menurunkan kemampuan sitotoksik STZ. NA melindungi sel terhadap STZ melalui beberapa mekanisme seperti menangkap radikal bebas. Selain itu, NA berfungsi sebagai akseptor gugus metil, yang menurunkan metilasi DNA. NA adalah agen sitoprotektif yang menghambat apoptosis melalui pencegahan eksternalisasi fosfatidilserin dan degradasi DNA. NA memiliki waktu

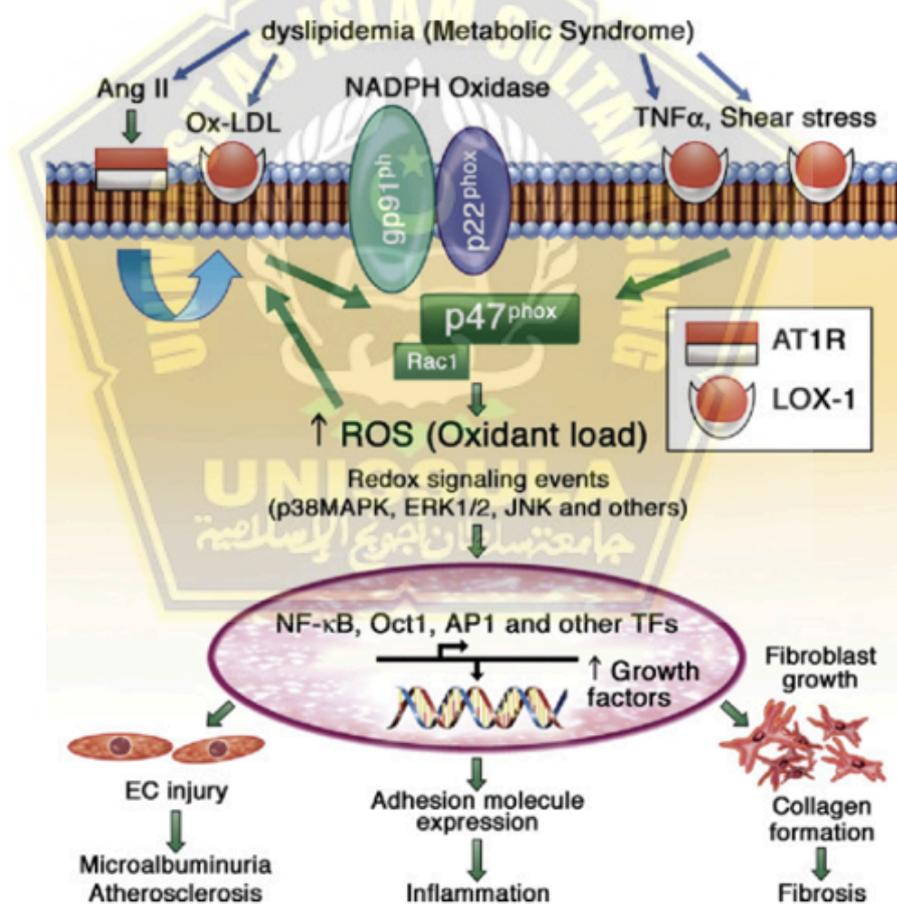
paruh 9 jam dan terutama disekresikan dalam urin. NA dilarutkan dalam saline normal dan biasanya diberikan secara intraperitoneal. Model tikus dengan induksi STZ-NA didasarkan pada efek perlindungan NA terhadap efek sitotoksik STZ.³⁵

2.7. Gangguan Metabolik akibat diet Tinggi Lemak - Tinggi Fruktosa dan STZ-Na dan Fungsi Ginjal

Mekanisme mengenai pakan tinggi kadar lemak fruktosa dapat mengakibatkan kerusakan ginjal dilaporkan salah satunya akibat peningkatan kondisi inflamasi. Konsumsi diet ini menginduksi sel mononuklear, sebagian besar makrofag, infiltrasi di interstitium ginjal yang selanjutnya menghasilkan sitokin inflamasi, seperti TNF α , IL1, dan IL6.³⁷ Studi sebelumnya menunjukkan bahwa pakan tinggi kadar lemak fruktosa dapat menginduksi peningkatan berat badan, dislipidemia, kondisi hiperglikemia, peningkatan *Free Fatty Acids (FFAs)* dan resistensi insulin.³³ STZ dosis rendah dapat merusak secara parsial sel beta langerhans dan menimbulkan inflamasi ringan di sekitar sel langerhans, yang dapat mempercepat perkembangan disfungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin.³⁶

Diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa menyebabkan overproduksi dan akumulasi dari trigliserida pada jaringan non adiposa seperti hepar, otot, dan pankreas.³³ Peningkatan kadar trigliserida plasma tikus diet tinggi lemak sangat mungkin menjelaskan peningkatan sintesis lipid di hati yang ditentukan juga oleh asupan fruktosa yang tinggi.³²

Kondisi dislipidemia dilaporkan berkaitan dengan penyakit ginjal. Meta-analisis sebelumnya melaporkan bahwa peningkatan trigliserida dan penurunan kolesterol HDL dalam plasma menjadi faktor risiko independen untuk perkembangan *Chronic Kidney Disease*. Trigliserida tinggi dan kolesterol HDL rendah dalam plasma secara signifikan meningkatkan kemungkinan berkembangnya disfungsi ginjal. Bentuk cedera multiorgan yang terdokumentasi dengan baik terkait dengan gangguan metabolik adalah lipotoksitas. Lipotoksitas pada sel tubulus proksimal dengan inflamasi lokal merupakan konsekuensi dari proteinuria.³⁸



Gambar 2.10 Gangguan Metabolik dan Gangguan Fungsi Ginjal.³⁸

Diet tinggi fruktosa telah terbukti menginduksi resistensi insulin pada tikus, diet tinggi fruktosa juga dapat menginduksi resistensi insulin pada manusia. Mekanisme yang diusulkan kompleks tetapi mungkin termasuk konsekuensi dari deposisi lipid di hati, dengan akumulasi diasilgliserol yang mengarah ke aktivasi protein kinase atau melalui stimulasi hati PGC-1 β .³⁷ Diet tinggi lemak pada tikus dilaporkan dapat menyebabkan resistensi insulin dibandingkan tikus dengan pakan standar.³³

Banyak penelitian sebelumnya mengevaluasi mekanisme faktor-faktor didalam gangguan metabolik yang memediasi perubahan patologis dan patofisiologis di ginjal. Mekanisme yang mendasarinya masih belum sepenuhnya dipahami tetapi dilaporkan termasuk resistensi insulin itu sendiri, inflamasi, disfungsi endotel ginjal, stres oksidatif.³⁹ Resistensi insulin mungkin merupakan faktor penting terkait gangguan metabolik yang menyebabkan gangguan ginjal. Insulin adalah hormon antiinflamasi. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan inflamasi, menyebabkan stres oksidatif dan insufisiensi ginjal.³⁹

Secara independen, obesitas dapat menyebabkan peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi seperti leptin, interleukin-6, dan TNF- α oleh jaringan adiposa. Leptin dapat menyebabkan peningkatan ekspresi TGF- β intra-ginjal, yang menyebabkan glomerulosklerosis. Leptin juga dapat meningkatkan produksi kolagen tipe IV. TNF- α dapat menyebabkan produksi ROS yang pada akhirnya dapat menyebabkan disfungsi sel endotel ginjal, ekspansi mesangial dan fibrosis.⁴⁰

2.8. Hubungan Air Kelapa Muda dengan Fungsi Ginjal pada Diet tinggi lemak-tinggi fruktosa dan STZ-Na

Penelitian-penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya aktivitas antivirus, antibakteri, anti-inflamasi dan antioksidan dari air kelapa yang dapat mengurangi kondisi patologi tubuh ringan hingga berat. Salah satu efek air kelapa pada fungsi ginjal adalah melalui efek antioksidannya. Hasil dari penelitian sebelumnya mengungkapkan kandungan fenol dan flavonoid yang tinggi pada air kelapa, konsisten dengan penelitian tentang analisis fitokimia endosperma *Cocos nucifera* oleh Offor dkk. memberikan kemampuan antioksidannya untuk secara signifikan menurunkan stres oksidatif. Kemampuan air kelapa muda dalam mengikat dan mengurangi radikal bebas berkaitan dengan total kandungan flavonoid dan total fenol.⁴¹

Air kelapa muda dapat mencegah stres oksidatif dan dapat meningkatkan antioksidan *Superoxide Dismutase* (SOD), Katalase dan GPx. Air kelapa muda mengandung properti antioksidan, termasuk vitamin C, L-arginin, polifenol, selenium dan mineral (Mn, K, Cu, Na, Mg, Zn). Kandungan L-arginine dalam air kelapa muda secara signifikan dapat menurunkan kadar radikal bebas dalam tubuh. Efek antioksidan pada air kelapa dapat mengembalikan sensitivitas dari insulin dan memiliki efek antihipertensi.³

Penelitian sebelumnya menjelaskan efek antiinflamasi dari air kelapa muda pada tikus Diabetes Melitus. Hasil riset ini menunjukkan bahwa pemberian air kelapa muda dengan dosis 8mL/200grBB selama 4 minggu terbukti memiliki efek antiinflamasi akibat diabetes melitus tipe 2 yang dibuktikan dengan

menurunnya kadar IL-6, IL-1, dan TNF- α . Flavonoid yang terkandung didalam air kelapa muda bertanggung jawab untuk efek anti inflamasi yang kuat dengan menghambat sintesis prostaglandin (PG). Sintesis PG, yaitu prostaglandin F2 alpha, prostaglandin E2 dan sintesis radikal bebas bersama dengan IL-1, IL-2 dan TNF- α menginduksi nosiseptif dan inflamasi melalui stimulasi nosiseptor.³

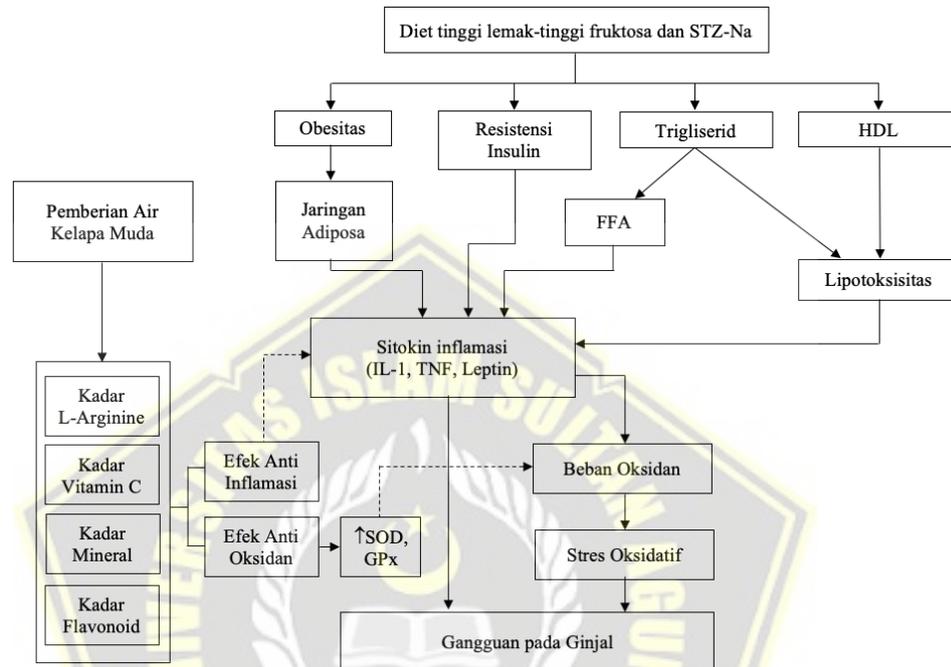
Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan efek buah kelapa terhadap ginjal. Ekezie dkk. pada tahun 2016 menemukan bahwa air kelapa muda secara efektif memiliki aktivitas antioksidan radikal bebas pada ginjal tikus yang diinduksi carbon tetrachloride (CCl₄). Studi ini menunjukkan adanya efek renoprotektif properti anti oksidan dari mikronutrien yang terkandung pada air kelapa muda. Hasil ini sesuai dengan laporan bahwa mikronutrien yang terkandung dalam air kelapa muda bekerja secara langsung untuk menurunkan radikal bebas dengan menyumbangkan elektron, atau secara tidak langsung sebagai bagian dari metaloenzim.⁷

Menurut penelitian sebelumnya, air kelapa dilaporkan memiliki efek renoprotektif dan regeneratif pada ginjal dan pankreas tikus diabetes. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa diabetes melitus memiliki efek degenerasi dan destruktif pada ginjal yang dapat menyebabkan disfungsi ginjal tetapi kondisi disfungsi ginjal dapat secara signifikan dikurangi dengan konsumsi diet minyak kelapa murni, yang dibuktikan dengan menurunnya kadar ureum dan kreatinin pada tikus yang mendapatkan air kelapa.²

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



Keterangan :

————> : menyebabkan terjadinya

-----> : menghambat

3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis

Pemberian air kelapa muda berpengaruh terhadap fungsi ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus galur wistar dengan gangguan metabolik.

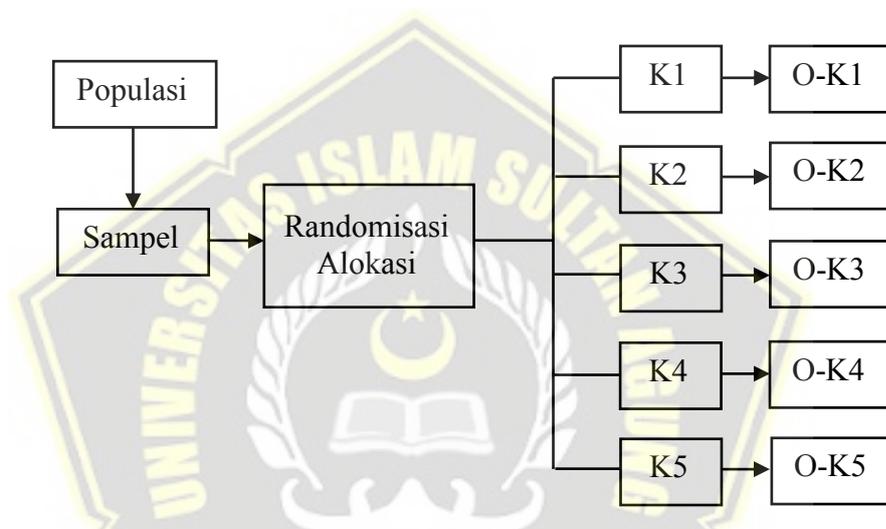


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental murni dengan rancangan *post-test only* dengan kelompok kontrol. Desain penelitian ini terlihat di 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 dengan pemberian Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari
- K3 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar dengan pemberian Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan Air Kelapa Muda 8ml/200grBB

- K4 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar dengan pemberian Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan Vitamin E 1,8 IU
- K5 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar dengan pemberian Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan Metformin 150mg/200grBB
- O-K1 : Observasi/pengukuran kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1, SOD pada kelompok dengan pemberian pakan standar tanpa diberi diet tinggi lemak dan STZ Na.
- O-K2 : Observasi/pengukuran kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1, SOD pada kelompok dengan pemberian pakan standar + Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg
- O-K3 : Observasi/pengukuran kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1, SOD pada kelompok dengan pemberian pakan standar + Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg + Air Kelapa Muda 8ml/200grBB
- O-K4 : Observasi/pengukuran kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1, SOD pada kelompok dengan pemberian pakan standar + Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg + Vitamin E 1,8 IU
- O-K5 : Observasi/pengukuran kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1, SOD pada kelompok dengan pemberian pakan standar + Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg + Metformin 150mg/200grBB

4.2. Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1. Populasi

Studi ini menggunakan hewan coba tikus Galur Wistar Jantan bobot 150-200 gram, rentang usia 2-3 bulan, yang didapatkan dari Laboratorium Gizi PSPG Penelitian Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

4.2.2. Sampel

Besar sampel minimal untuk binatang coba menurut WHO adalah 5 ekor perkelompok dengan menambah perkiraan *drop out* 1 ekor pada setiap kelompok, sehingga penelitian ini menggunakan 6 ekor tikus pada masing-masing kelompok dengan total 30 ekor tikus jantan galur wistar.³⁴

4.2.3. Teknik Sampling

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan cara *simple random sampling*.

4.2.3.1. Kriteria Inklusi

- a. Tikus wistar jantan
- b. Bobot 150-200 gram
- c. Dalam kondisi sehat, kondisi aktif, dan tingkah laku normal
- d. Rentang usia 2-3 bulan

4.2.3.2. Kriteria Eksklusi

- a. Tikus yang sakit atau mati selama masa adaptasi
- b. Tikus yang sakit atau mati selama masa penelitian

c. Tikus pernah digunakan untuk eksperimen lain

4.2.3.3. Drop Out

Tikus mati saat penelitian

4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel Penelitian

4.2.1.1. Variabel Bebas

Pemberian air kelapa muda (*Cocos nucifera*).

4.2.1.2 Variabel Tergantung

Kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1, dan SOD.

4.2.1.3 Variabel Prakondisi

Tikus diinduksi dengan pemberian diet tinggi lemak yaitu kuning telur 1gr/hari secara oral, fruktosa 1 ml/200grBB, dan Asam Folat selama 14 hari kemudian STZ-Na secara intraperitoneal selama 3 hari agar mencapai kondisi gangguan metabolik. Validasi gangguan metabolik dilakukan dengan pemeriksaan kadar Gula Darah Puasa, Triglisericid, dan Kolesterol HDL tikus. Tikus dikatakan sudah mencapai kondisi gangguan metabolik jika sudah mencapai kondisi hiperglikemia (Gula darah puasa tikus $>109\text{mg/dl}$), hipertriglisericidemia (Triglisericida puasa tikus $> 114\text{mg/dl}$), dan penurunan kadar kolesterol HDL (HDL puasa tikus $<35\text{mg/dl}$).³⁴

4.3.2. Definisi Operasional

4.2.2.1 Air Kelapa Muda

Jenis yang digunakan adalah air yang buah kelapa hijau (lapisan *endosperm*) dengan rentang usia air kelapa muda \pm 6 bulan yang didapat disekitar Jogja. Pemberian kepada tikus galur wistar dilakukan secara per-sonde dosis 8 ml/200gBB selama 14 hari serta diberikan 2 kali dalam satu hari, dikarenakan pada sekali sonde kapasitas lambung tikus yaitu \pm 5 mL.^{2, 22}

Skala : Nominal

4.2.2.2 Kadar Ureum, Creatinin, Asam Urat, IL-1,dan SOD

4.2.2.2.1. Ureum

0,1 mL serum darah tikus yang diambil dari plexus retroorbitalis dan standar dimasukkan ke dalam tabung reaksi. 1 mL reagen ditambahkan kedalam tabung sampel, standar dan blanko. Disentrifuse dan inkubasi selama 5 menit, kemudian ditambah 1 mL reagen 2. Dikocok dan diinkubasi pada suhu kamar (20-25° C) selama 10 menit. Konsentrasi sampel dan standar terhadap blanko dibaca dengan menggunakan *photometer*.¹⁴

Skala : Rasio

4.2.2.2.2. Kreatinin

Sebanyak 0.5 ml sampel diputar dan disentrifuse kemudian ditambahkan dengan TCA. Sampel disentrifuse kembali selama 10 menit. Hasil supernatan dimasukan kedalam tabung reaksi. 0.25 ml TCA dimasukan. Konsentrasi sampel dan standar dibaca dengan alat *photometer*.¹⁴

Skala : Rasio

4.2.2.2.3. Asam Urat

1,5 ml sampel darah tikus dimasukkan ke dalam tube hematokrit, kemudian darah yang sudah diambil diputar dan disentrifus agar mendapatkan serumnya. Kadar asam urat diperiksa dengan menggunakan reagen uric acid dan metode *enzymatic photometric test TBHA*.⁴²

Skala : Rasio

Pengukuran kadar ureum, creatinin, dan asam urat darah tikus dilakukan secara otomatis menggunakan metode enzimatik di Penelitian Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada.

Skala : Rasio

4.2.2.2.4. IL-1

Sampel darah tikus diambil dimasukkan ke tabung hematokrit, kemudian darah disentrifus untuk mendapatkan

serumnya. Serum volume 100 μL didapatkan dari hasil sentrifuge darah tikus wistar jantan. Kadar IL-1 diperiksa dengan menggunakan *ELISA kit Rat IL-1* dengan satuan ng/L.

Skala : Rasio

4.2.2.2.5. SOD

Sampel darah tikus diambil dimasukkan ke dalam tube hematokrit, darah kemudian disentrifus agar memperoleh serum dari darah. Plasma serum yang didapat dilakukan pemeriksaan kadar SOD dengan metode ELISA.

Skala : Rasio

Pengukuran kadar ureum, creatinin, asam urat, IL-1, dan SOD tikus dilakukan secara otomatis menggunakan metode enzimatik di Penelitian Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada.

Skala : Rasio

4.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

4.4.1. Instrumen Penelitian

Alat-alat yang digunakan pada studi ini adalah kandang hewan coba, jarum oval (Gavage), spuit 1 cc dengan sonde, bak bedah, *dissecting set*, tabung reaksi, pipet tetes, mikro plate, spektrofotometer ELISA Reader.

4.4.2. Bahan Penelitian

1. Tikus Wistar rentang usia 2-3 bulan dengan bobot 150-200gram, 30 ekor.
2. Pakan standar jenis BR-12
3. Pakan diet tinggi lemak (Kuning telur, Fruktosa, dan Asam Folat)
4. STZ-Na
5. Air Kelapa Muda
6. Vitamin E
7. Metformin
8. Serum darah tikus
9. *Reagen dyasis*
10. Aquadest

4.5. Dosis Air Kelapa Muda

Dalam menentukan dosis yang akan digunakan pada kelompok yang diberikan air kelapa maka pemberian dosis air kelapa muda pada studi ini berdasarkan riset sebelumnya yaitu sebanyak 8mL/200grBB.²

4.6. Induksi dan Validasi Gangguan Metabolik pada Tikus

Induksi gangguan metabolik pada tikus dilakukan dengan pemberian pakan tinggi fruktosa dan lemak yaitu Kuning telur 1gr/hari, Fruktosa 1ml/200grBB, dan Asam Folat selama 14 hari dan pemberian STZ-Na yaitu STZ 65mg/kgBB dan Nicotinamide 230mg/kgBB selama 3 hari. Penelitian sebelumnya menunjukkan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa selama 2 minggu dapat mengkondisikan tikus dalam kondisi hiperglikemia, hipertrigliseridemia, dan penurunan kolesterol HDL.³⁴

4.7. Cara Penelitian

4.7.1. Prosedur Hewan Coba

Dipilih 30 ekor tikus berumur 2-3 bulan dengan bobot 150-200gr dan dibagi menjadi 5 kelompok, K1 (kelompok 1) - K5 (kelompok 5) dengan masing masing kelompok terdiri atas 6 ekor tikus.

K1 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar tanpa diberi diet tinggi lemak dan STZ-Na.

K2 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar pemberian Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari.

K3 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar dengan pemberian Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan Air Kelapa Muda 8ml/200grBB.

K4 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar dengan pemberian Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan Vitamin E 1,8 IU.

K5 : Kelompok tikus dengan pemberian pakan standar dengan pemberian Fruktosa 1ml/200grBB, Kuning telur 1gr/hari, dan Asam Folat dan induksi STZ 65mg/kg dan Na 230mg/kg selama 3 hari dengan diberikan Metformin 150mg/200grBB.

Pada hari ke 24 (sebelum perlakuan) dilakukan pemeriksaan kadar GDP, Trigliserid, dan Kolesterol HDL dari sampel darah tikus untuk validasi kondisi gangguan metabolik. Pada hari ke 38 (setelah perlakuan) tikus wistar jantan diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan kadar ureum, kreatinin, asam urat, IL-1, dan SOD.

4.7.2. Cara Pengambilan Sampel Hewan Coba

1. Tikus wistar jantan pada hari ke 21 (sebelum perlakuan) dilakukan validasi gangguan metabolik dengan pengambilan darah tikus via pleksus retroorbitalis untuk pemeriksaan kadar GDP, Trigliserid, dan Kolesterol HDL.
2. Tikus wistar jantan pada hari ke ke 35 (setelah perlakuan) dilakukan pengambilan darah tikus via pleksus retroorbitalis untuk pemeriksaan kadar ureum, kreatinin, asam urat, IL-1, dan SOD.
3. Pengambilan darah tikus selesai, maka tikus dimatikan secara dislocation. Darah tikus yang didapat disentrifuge 3000rpm selama 10 menit sampai terbentuk serum.

4.7.3. Pengukuran Kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1, dan SOD

1. Siapkan tabung reaksi blangko, standar, dan sampel serum darah tikus
2. Sampel serum darah dan standar ditambahkan kedalam dalam masing-masing tabung reaksi
3. Reagen dimasukkan ke rabung sampel, standar, dan blangko

4. Dikocok dan diinkubasi pada suhu kamar (20-25°C) selama 10 menit
5. Konsentrasi sampel dan standar terhadap blanko dibaca menggunakan photometer enzimatis atau dengan ELISA

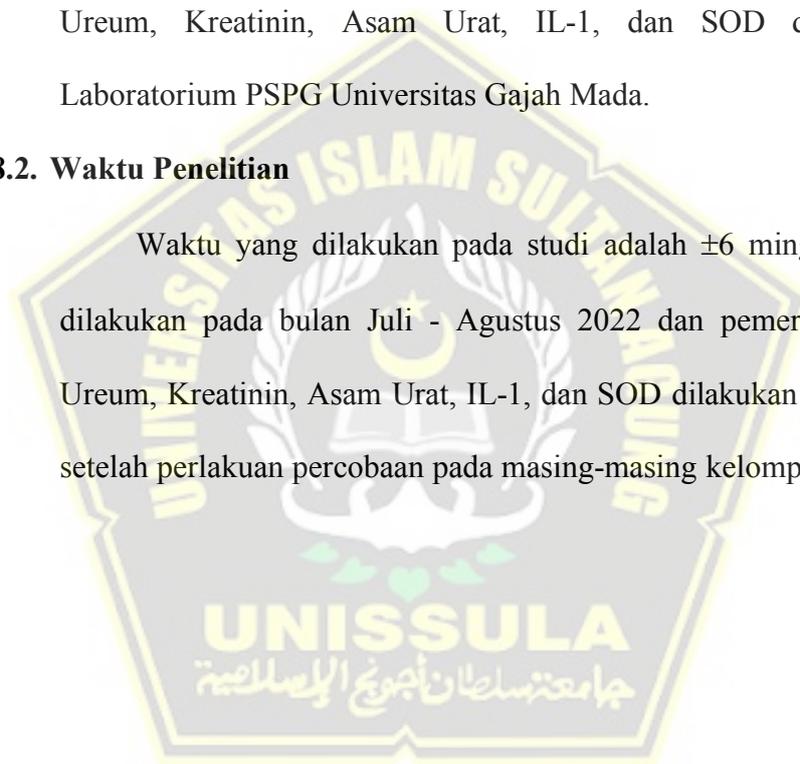
4.8. Tempat dan Waktu Penelitian

4.8.1. Tempat Penelitian

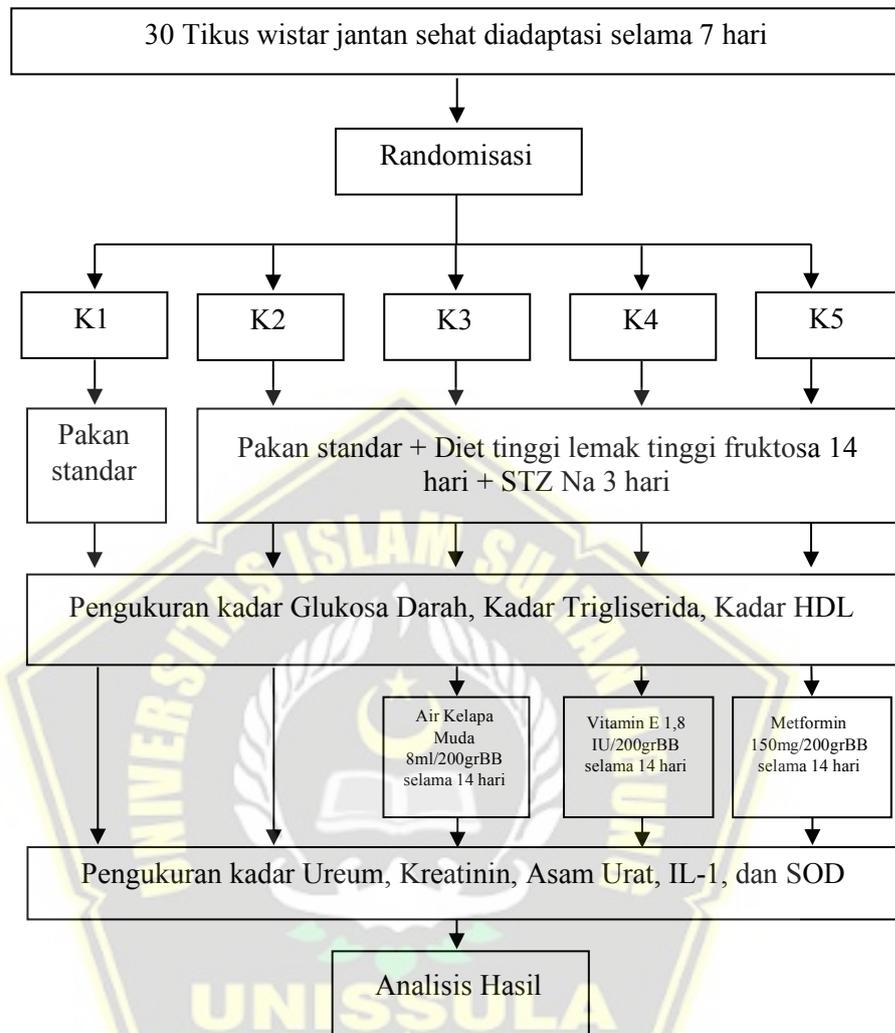
Penelitian menggunakan hewan coba dan penghitungan kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1, dan SOD dilakukan di Laboratorium PSPG Universitas Gajah Mada.

4.8.2. Waktu Penelitian

Waktu yang dilakukan pada studi adalah ± 6 minggu, riset ini dilakukan pada bulan Juli - Agustus 2022 dan pemeriksaan kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1, dan SOD dilakukan sebelum dan setelah perlakuan percobaan pada masing-masing kelompok.



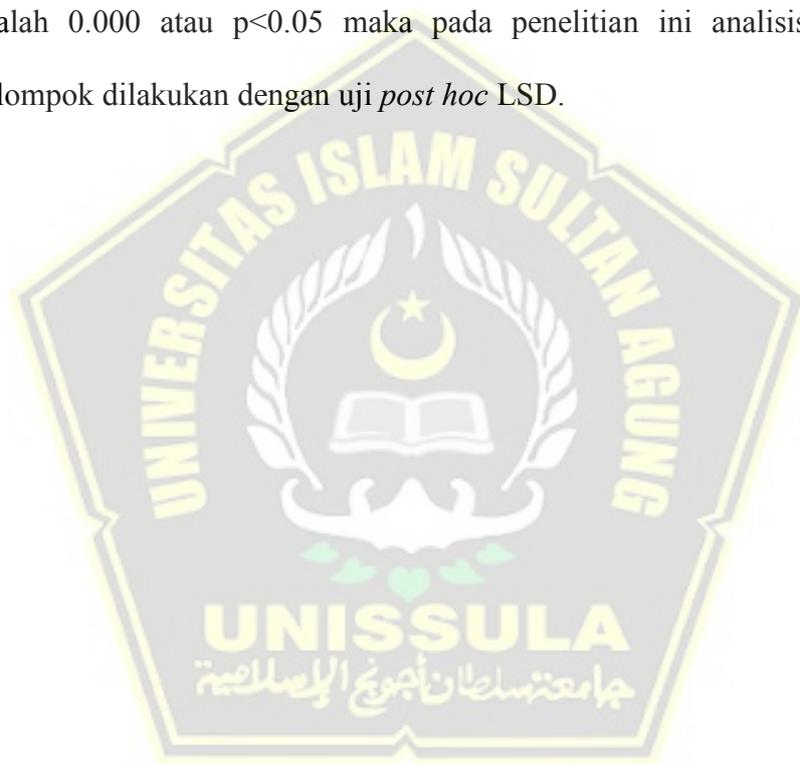
4.9. Alur Penelitian



Gambar 4.1. Alur Penelitian

4.10. Analisis Data

Data rerata kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1 dan SOD ditampilkan secara deskriptif dalam format grafik dan tabel. Uji normalitas pada riset ini menggunakan analisis *Shapiro-Wilk* dikarenakan sampel tidak lebih dari 30 dan Uji *Leuvene test* digunakan pada studi ini untuk menilai homogenitas. Distribusi data pada penelitian ini adalah normal dan homogen maka analisis dilanjutkan dengan uji *One Way Anova*. Pada analisis *One Way Anova* hasil p adalah 0.000 atau $p < 0.05$ maka pada penelitian ini analisis antara dua kelompok dilakukan dengan uji *post hoc* LSD.



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

Penelitian pengaruh pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) terhadap fungsi ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus wistar jantan dengan gangguan metabolik telah dilakukan di PSPG Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penelitian ini menggunakan sampel 30 ekor tikus jantan galur wistar yang terbagi menjadi 5 kelompok masing-masing berjumlah 6 ekor tikus, yaitu kelompok 1 (K1) dengan pemberian pakan standar tanpa induksi Gangguan Metabolik, kelompok kontrol negatif (K2) dengan induksi Gangguan Metabolik, kelompok perlakuan (K3) dengan induksi Gangguan Metabolik dan diberi Air Kelapa Muda 8ml/200grBB, kelompok kontrol positif (K4) dengan induksi Gangguan Metabolik dan diberi Vitamin E 1,8 IU, dan kelompok kontrol positif (K5) yang diberi Metformin 150mg/200grBB. Hari ke-21 sebelum perlakuan dilakukan pemeriksaan Kadar Gula Darah Puasa, Triglisericid, dan Kolesterol HDL untuk Validasi terjadinya Gangguan Metabolik pada hewan coba. Hari ke-35 setelah perlakuan, dilakukan pemeriksaan kadar ureum, kreatinin, asam urat, IL-1, dan SOD. Selama perlakuan, tidak ada tikus yang *drop out* sampai akhir penelitian. Validasi terjadinya Gangguan Metabolik pada hewan coba pada Kelompok K1-K5 tertera pada Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil Validasi Gangguan Metabolik pada Kelompok K1-K5

Marker	Kelompok				
	K1	K2	K3	K4	K5
Gula Darah Puasa (mg/dL) (Mean, Std. Deviasi)	72,04 ±2,69	269,32 ±4,37	270,92 ±3,82	262,69 ±2,29	268,27 ±3,11
Trigliserid (mg/dL) (Mean, Std. Deviasi)	74,20 ±2,144	129,09 ±2,66	127,21 ±2,18	131,68 ±5,59	126,50 ±2,64
Kolesterol HDL (mg/dL) (Mean, Std Deviasi)	83,79 ±2,41	25,74 ±1,45	24,83 ±1,03	24,15 ±1,76	24,94 ±2,00

Keterangan :

K1 : Kelompok tikus tanpa induksi Gangguan Metabolik

K2 : Kelompok tikus dengan induksi Gangguan Metabolik

K3 : K2 + Air Kelapa Muda 8ml/200grBB

K4 : K2 + Vitamin E 1,8 IU

K5 : K2 + Metformin 150mg/200grBB

Tabel 5.1 memperlihatkan bahwa pada Kelompok dengan induksi Gangguan Metabolik yaitu K2, K3, K4, dan K5 mencapai kondisi Gangguan Metabolik yaitu hiperglikemia (Gula darah puasa tikus >109mg/dl), hipertrigliseridemia (Trigliserida puasa tikus > 114mg/dl), dan penurunan kadar kolesterol HDL (HDL puasa tikus <35mg/dl) dibandingkan dengan K1 yang tidak diinduksi Gangguan Metabolik.

Pada hari ke 35 setelah perlakuan, dilakukan pemeriksaan kadar ureum, kreatinin, asam urat, IL-1, dan SOD. Hasil rerata kadar Ureum, kreatinin, asam urat, IL-1, dan SOD pada kelompok K1-K5 tertera pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil analisis rerata Kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat, IL-1 dan SOD pada Kelompok K1 - K5

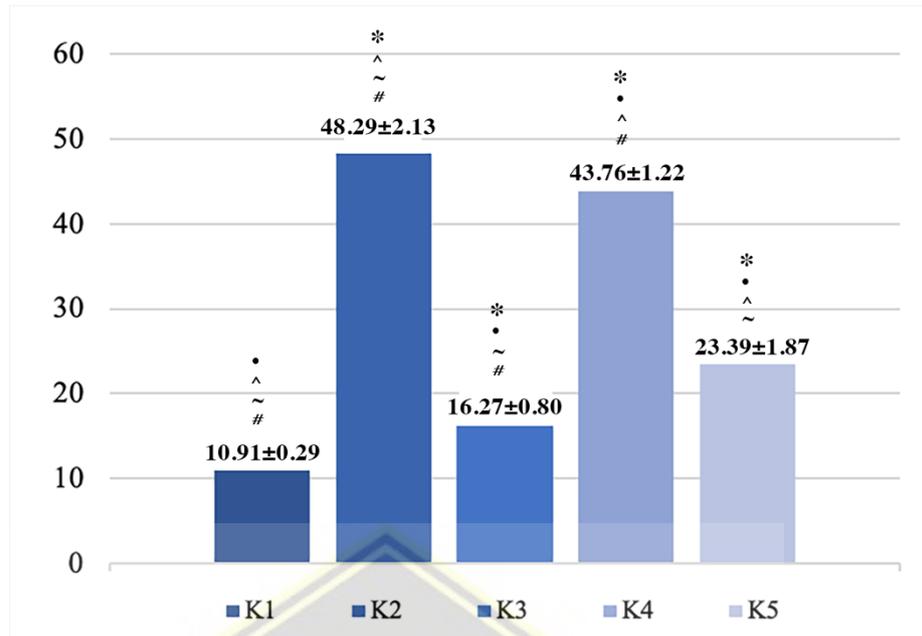
Variabel	Kelompok					Sig (p)
	K1	K2	K3	K4	K5	
	N=6 Mean	N=6 Mean	N=6 Mean	N=6 Mean	N=6 Mean	
Ureum	10.91	48.29	16.27	43.76	23.39	
Std.deviasi	0.299	2.13	0.80	1.22	1.87	
Shapiro Wilk	0.473*	0.579*	0.243*	0.091*	0.253*	
Levene Test						0.007**
One Way Anova						0.000***
Kreatinin	0.75	3.45	0.96	1.45	1.97	
Std.deviasi	0.03	0.98	0.08	0.08	0.09	
Shapiro Wilk	0.486*	0.845*	0.933*	0.082*	0.888*	
Levene Test						0.336**
One Way Anova						0.000***
Asam Urat	1.81	9.05	2.35	3.05	4.26	
Std.deviasi	0.09	0.10	0.19	0.23	0.12	
Shapiro Wilk	0.560*	0.782*	0.994*	0.218*	0.914*	
Levene Test						0.089**
One Way Anova						0.000***
IL-1	477.1	719.1	494.4	475.9	509.7	
Std.deviasi	3.34	3.12	4.48	5.22	3.84	
Shapiro Wilk	0.806*	0.256*	0.925*	0.500*	0.337*	
Levene Test						0.549**
One Way Anova						0.000***
SOD	80.33	24.86	74.31	63.93	68.85	
Std.deviasi	4.27	4.07	2.67	3.87	3.88	
Shapiro Wilk	0.817*	0.794*	0.505*	0.741*	0.739*	
Levene Test						0.808**
One Way Anova						0.000***
Keterangan :	*Normal p > 0.05, **Homogen p > 0.05, ***Signifikan p < 0.05					
	K1 : Kelompok tikus tanpa induksi Gangguan Metabolik					
	K2 : Kelompok tikus dengan induksi Gangguan Metabolik					
	K3 : K2 + Air Kelapa Muda 8ml/200grBB					
	K4 : K2 + Vitamin E 1,8 IU					
	K5 : K2 + Metformin 150mg/200grBB					

5.1.2 Kadar Ureum

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa rerata kadar Ureum terendah yaitu pada kelompok K1, kemudian diikuti kelompok K2. Kadar Ureum tertinggi

yaitu pada kelompok K2. Analisis normalitas distribusi data rerata kadar Ureum yang dianalisis dengan uji *shapiro wilk* memperlihatkan semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0,05$). Hasil analisis homogenitas dengan uji *levene test* menunjukkan bahwa varian data tidak homogen dengan nilai $p = 0.007$ ($p < 0,05$). Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna antara lima kelompok ($p=0.000$). Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Post hoc* dengan uji *Tamhane*.

Hasil uji *Post Hoc* dan Rerata Kadar Ureum pada Kelompok K1 - K5 digambarkan pada Gambar 5.1. Hasil uji *post hoc* Kadar Ureum menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar Ureum diantara dua kelompok. Berdasarkan analisis dapat disimpulkan bahwa kelompok dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) (K3) secara signifikan memiliki kadar ureum yang lebih rendah dibandingkan kelompok tikus wistar jantan dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.



Gambar 5.1 Rerata Kadar Ureum pada Kelompok K1 - K5 dan Hasil Uji *Post Hoc* antara dua Kelompok

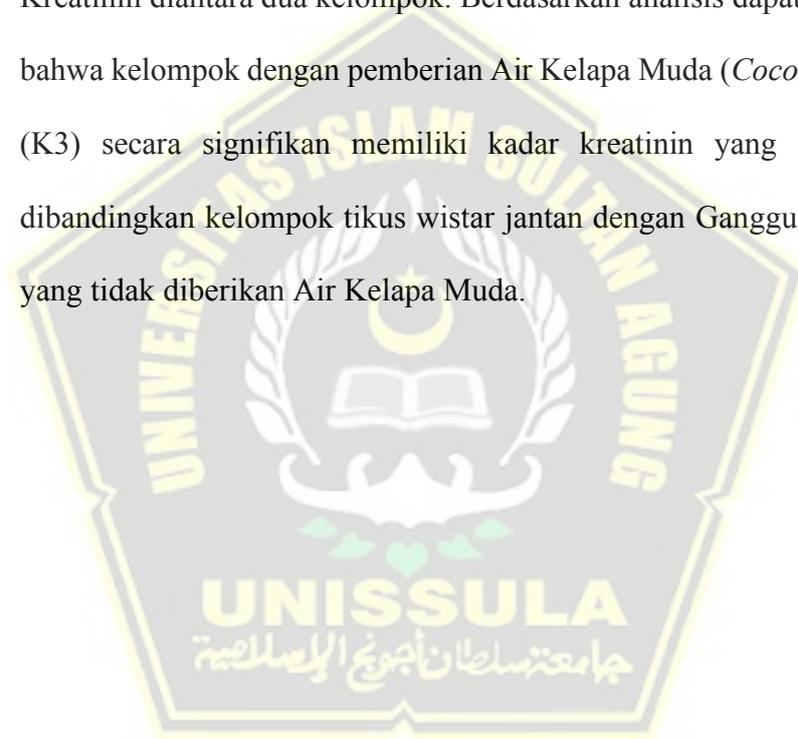
Ket : K1 : Kelompok tikus tanpa induksi Gangguan Metabolik
 K2 : Kelompok tikus dengan induksi Gangguan Metabolik
 K3 : K2 + Air Kelapa Muda 8ml/200grBB
 K4 : K2 + Vitamin E 1,8 IU
 K5 : K2 + Metformin 150mg/200grBB
 (*) : Uji *Post hoc* vs. K1 dengan $p = <0.05$
 (•) : Uji *Post hoc* vs. K2 dengan $p = <0.05$
 (^) : Uji *Post hoc* vs. K3 dengan $p = <0.05$
 (˘) : Uji *Post hoc* vs. K4 dengan $p = <0.05$
 (#) : Uji *Post hoc* vs. K5 dengan $p = <0.05$

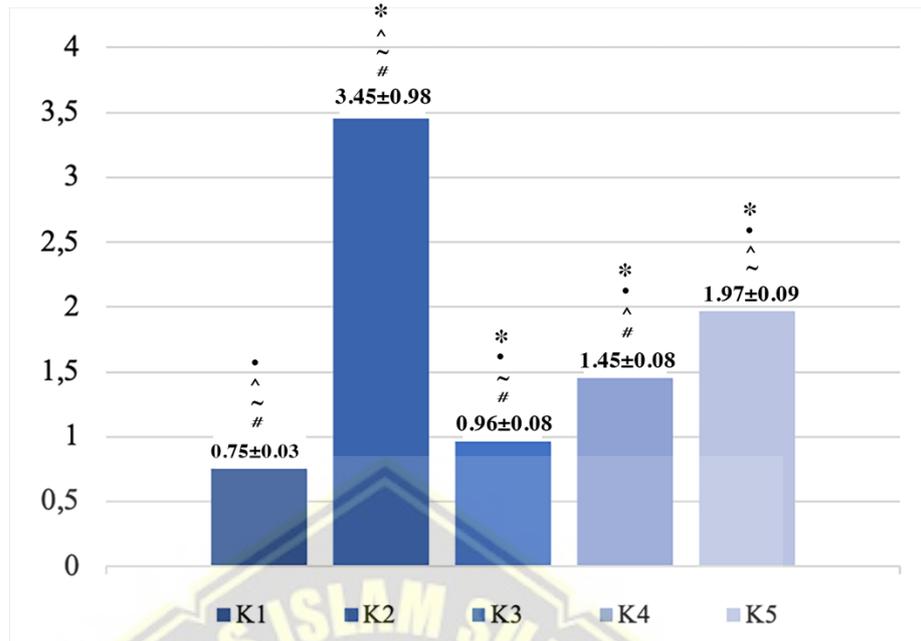
5.1.3 Kadar Kreatinin

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa rerata kadar Kreatinin terendah yaitu pada kelompok K1, kemudian diikuti kelompok K3. Kadar Kreatinin tertinggi yaitu pada kelompok K2. Analisis normalitas distribusi data rerata kadar Kreatinin yang dianalisis dengan analisis *shapiro wilk* memperlihatkan semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0,05$). Hasil analisis homogenitas dengan uji *levane test* menunjukkan bahwa varian

data homogen dengan nilai $p = 0.336$ ($p > 0,05$). Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna antara lima kelompok ($p=0.000$). Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Post hoc* dengan uji *LSD*.

Hasil uji *Post Hoc* dan Rerata Kadar Kreatinin pada Kelompok K1 - K5 digambarkan pada Gambar 5.2. Hasil uji *post hoc* Kadar Kreatinin menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar Kreatinin diantara dua kelompok. Berdasarkan analisis dapat disimpulkan bahwa kelompok dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) (K3) secara signifikan memiliki kadar kreatinin yang lebih rendah dibandingkan kelompok tikus wistar jantan dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.





Gambar 5.2 Rerata Kadar Kreatinin pada Kelompok K1 - K5 dan Hasil Uji *Post Hoc* antara dua Kelompok

Ket : K1 : Kelompok tikus tanpa induksi Gangguan Metabolik
 K2 : Kelompok tikus dengan induksi Gangguan Metabolik
 K3 : K2 + Air Kelapa Muda 8ml/200grBB
 K4 : K2 + Vitamin E 1,8 IU
 K5 : K2 + Metformin 150mg/200grBB
 (*) : Uji *Post hoc* vs. K1 dengan $p = <0.05$
 (•) : Uji *Post hoc* vs. K2 dengan $p = <0.05$
 (^) : Uji *Post hoc* vs. K3 dengan $p = <0.05$
 (~) : Uji *Post hoc* vs. K4 dengan $p = <0.05$
 (#) : Uji *Post hoc* vs. K5 dengan $p = <0.05$

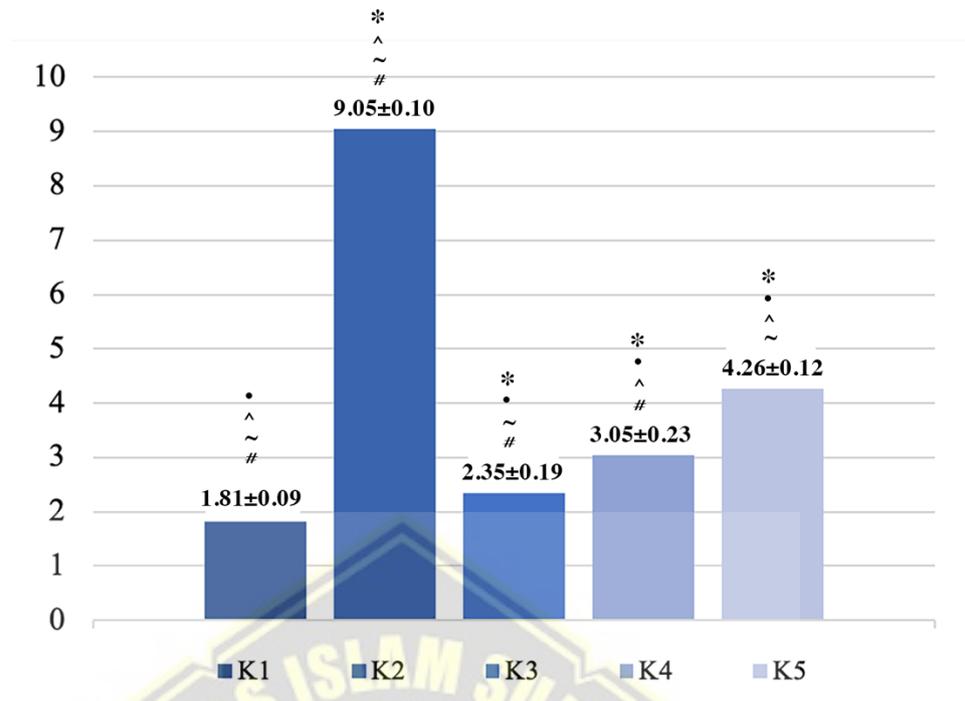
5.1.4 Kadar Asam Urat

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa rerata kadar Asam Urat terendah yaitu pada kelompok K1, kemudian diikuti kelompok K3 dan K4. Kadar Kreatinin tertinggi yaitu pada kelompok K2. Analisis normalitas distribusi data rerata kadar Asam Urat yang dianalisis dengan uji *shapiro wilk* menunjukkan semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0,05$). Hasil

analisis homogenitas dengan uji *levene test* menunjukkan bahwa varian data homogen dengan nilai $p = 0.089$ ($p > 0,05$). Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna antara lima kelompok ($p=0.000$). Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Post hoc* dengan uji *LSD*.

Hasil uji *Post Hoc* dan Rerata Kadar Asam Urat pada Kelompok K1 - K5 digambarkan pada Gambar 5.3. Hasil uji *post hoc* Kadar Asam Urat menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar Asam Urat diantara dua kelompok. Berdasarkan analisis dapat disimpulkan bahwa kelompok dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) (K3) secara signifikan memiliki kadar Asam Urat yang lebih rendah dibandingkan kelompok tikus wistar jantan dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.





Gambar 5.3 Rerata Kadar Asam Urat pada Kelompok K1 - K5 dan Hasil Uji *Post Hoc* antara dua Kelompok

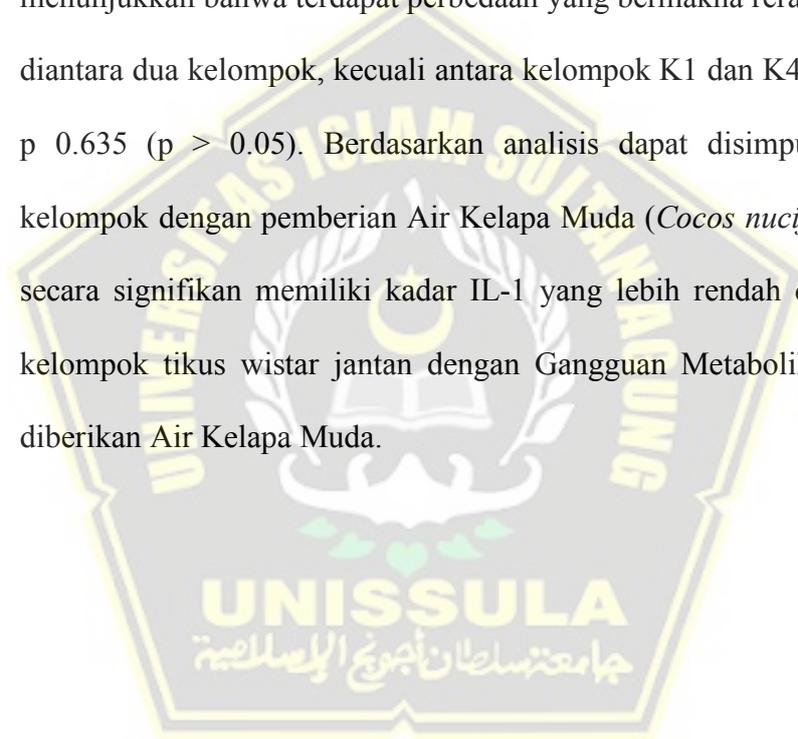
Ket : K1 : Kelompok tikus tanpa induksi Gangguan Metabolik
 K2 : Kelompok tikus dengan induksi Gangguan Metabolik
 K3 : K2 + Air Kelapa Muda 8ml/200grBB
 K4 : K2 + Vitamin E 1,8 IU
 K5 : K2 + Metformin 150mg/200grBB
 (*) : Uji *Post hoc* vs. K1 dengan $p = <0.05$
 (•) : Uji *Post hoc* vs. K2 dengan $p = <0.05$
 (^) : Uji *Post hoc* vs. K3 dengan $p = <0.05$
 (˘) : Uji *Post hoc* vs. K4 dengan $p = <0.05$
 (#) : Uji *Post hoc* vs. K5 dengan $p = <0.05$

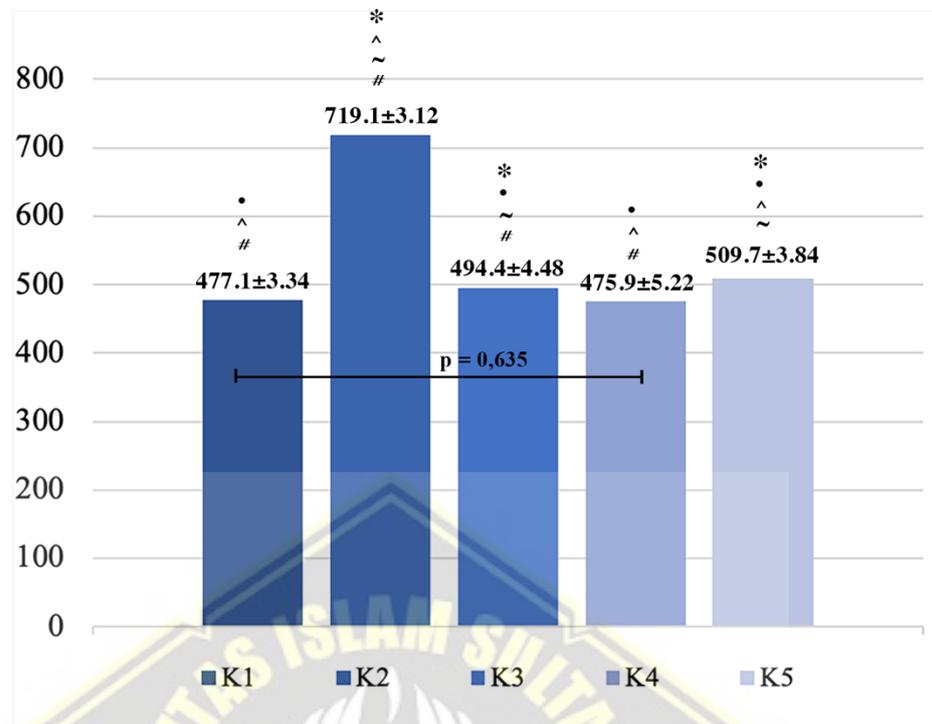
5.1.5 IL-1

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa rerata IL-1 terendah yaitu pada kelompok K4, kemudian diikuti kelompok K1 dan K3. IL-1 tertinggi yaitu pada kelompok K2. Analisis normalitas distribusi data rerata kadar IL-1 yang dianalisis dengan uji *shapiro wilk* menunjukkan semua kelompok

terdistribusi normal ($p > 0,05$). Hasil analisis homogenitas dengan uji *levne test* menunjukkan bahwa varian data homogen dengan nilai $p = 0.549$ ($p > 0,05$). Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna antara lima kelompok ($p=0.000$). Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Post hoc* dengan uji *LSD*.

Hasil uji *Post Hoc* dan Rerata Kadar IL-1 pada Kelompok K1 - K5 digambarkan pada Gambar 5.4. Hasil uji *post hoc* Kadar IL-1 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar IL-1 diantara dua kelompok, kecuali antara kelompok K1 dan K4 dengan nilai $p 0.635$ ($p > 0.05$). Berdasarkan analisis dapat disimpulkan bahwa kelompok dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) (K3) secara signifikan memiliki kadar IL-1 yang lebih rendah dibandingkan kelompok tikus wistar jantan dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.





Gambar 5.4 Rerata Kadar IL-1 pada Kelompok K1 - K5 dan Hasil Uji *Post Hoc* antara dua Kelompok

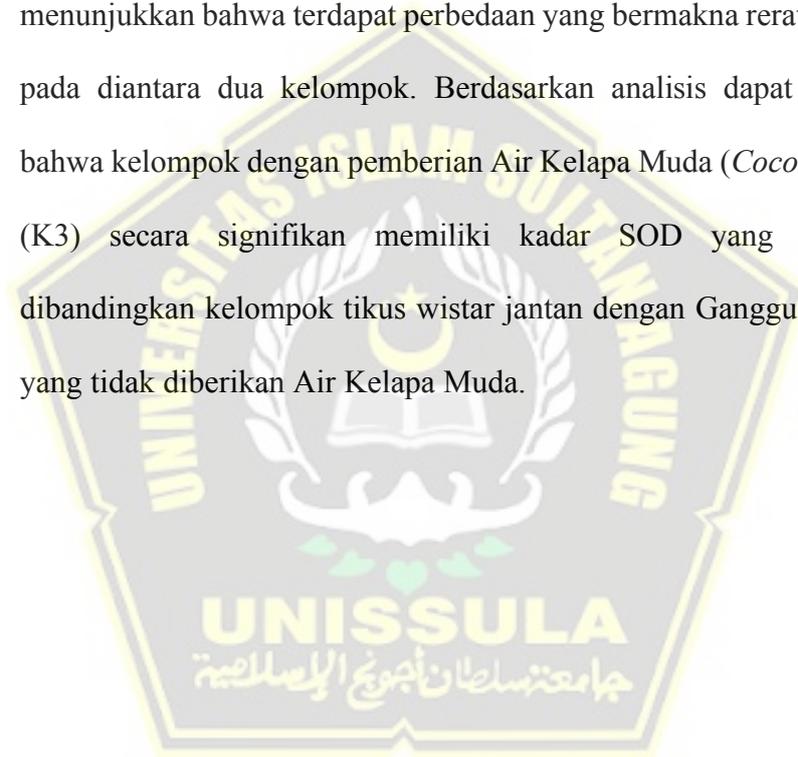
Ket : K1 : Kelompok tikus tanpa induksi Gangguan Metabolik
 K2 : Kelompok tikus dengan induksi Gangguan Metabolik
 K3 : K2 + Air Kelapa Muda 8ml/200grBB
 K4 : K2 + Vitamin E 1,8 IU
 K5 : K2 + Metformin 150mg/200grBB
 (*) : Uji *Post hoc* vs. K1 dengan $p < 0.05$
 (•) : Uji *Post hoc* vs. K2 dengan $p < 0.05$
 (^) : Uji *Post hoc* vs. K3 dengan $p < 0.05$
 (˘) : Uji *Post hoc* vs. K4 dengan $p < 0.05$
 (#) : Uji *Post hoc* vs. K5 dengan $p < 0.05$

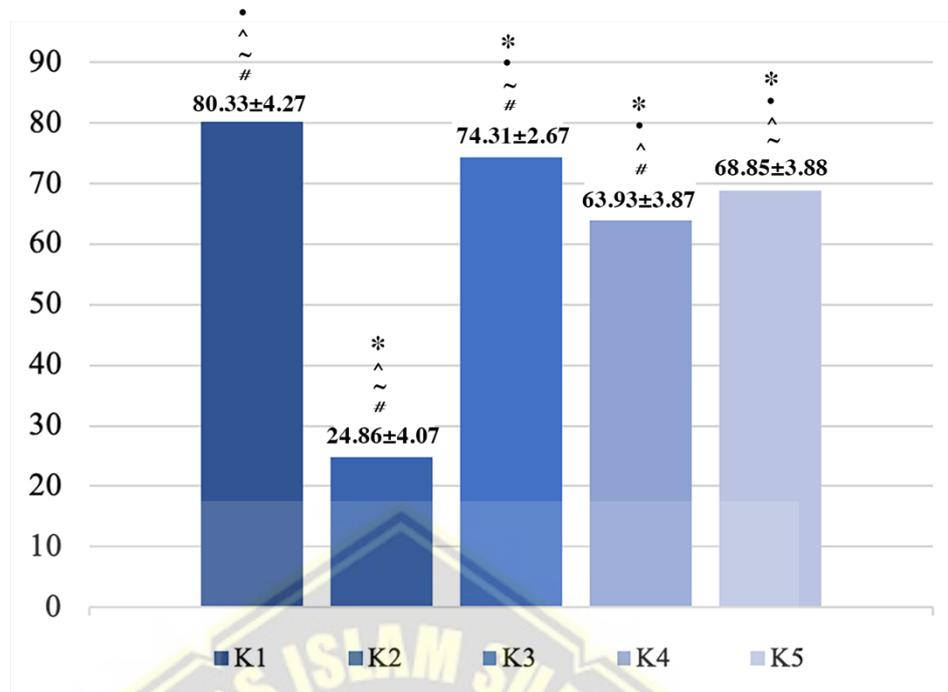
5.1.6 SOD

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa rerata SOD tertinggi yaitu pada kelompok K1, kemudian diikuti kelompok K3. SOD terendah yaitu pada kelompok K2. Analisis normalitas distribusi data rerata kadar SOD yang dianalisis dengan uji *shapiro wilk* menunjukkan semua kelompok

terdistribusi normal ($p > 0,05$). Hasil analisis homogenitas dengan uji *levene test* menunjukkan bahwa varian data homogen dengan nilai $p = 0.808$ ($p > 0,05$). Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0.000$). Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Post hoc* dengan uji *LSD*.

Hasil uji *Post Hoc* dan Rerata Kadar SOD pada Kelompok K1 - K5 digambarkan pada Gambar 5.5. Hasil uji *post hoc* Kadar SOD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar SOD pada diantara dua kelompok. Berdasarkan analisis dapat disimpulkan bahwa kelompok dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) (K3) secara signifikan memiliki kadar SOD yang lebih tinggi dibandingkan kelompok tikus wistar jantan dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.





Gambar 5.5 Rerata Kadar SOD pada Kelompok K1 - K5 dan Hasil Uji *Post Hoc* antara dua Kelompok

Ket : K1 : Kelompok tikus tanpa induksi Gangguan Metabolik
 K2 : Kelompok tikus dengan induksi Gangguan Metabolik
 K3 : K2 + Air Kelapa Muda 8ml/200grBB
 K4 : K2 + Vitamin E 1,8 IU
 K5 : K2 + Metformin 150mg/200grBB
 (*) : Uji *Post hoc* vs. K1 dengan $p = <0.05$
 (•) : Uji *Post hoc* vs. K2 dengan $p = <0.05$
 (^) : Uji *Post hoc* vs. K3 dengan $p = <0.05$
 (-) : Uji *Post hoc* vs. K4 dengan $p = <0.05$
 (#) : Uji *Post hoc* vs. K5 dengan $p = <0.05$

5.2. Pembahasan

Hasil riset ini menunjukkan pada kelompok tikus yang mendapatkan air kelapa muda secara signifikan memiliki *mean* ureum, kreatinin, dan asam urat yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak menerima air kelapa muda. Penelitian ini menunjukkan pemberian air kelapa muda berhubungan dengan marker penurunan fungsi ginjal (Ureum, Creatinin, dan Asam Urat) yang lebih rendah. Sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa pemberian air kelapa muda dapat menurunkan kadar ureum tikus yang diinduksi Pb jika dibandingkan kelompok tikus yang hanya diinduksi Plumbum tanpa menerima air kelapa muda.² Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa air kelapa memiliki efek nefroprotektif dan regeneratif pada ginjal dan pankreas tikus yang diinduksi diabetes. Kondisi gangguan metabolik seperti diabetes melitus memiliki efek degenerasi dan destruktif pada ginjal yang dapat menyebabkan disfungsi ginjal tetapi kondisi disfungsi ginjal dapat secara signifikan dikurangi dengan konsumsi diet air kelapa murni, yang ditandai dengan menurunnya kadar ureum dan kreatinin pada tikus yang diberikan air kelapa.² Selaras dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan adanya pengaruh pemberian air kelapa pada fungsi ginjal tikus diabetes yang dikondisikan dengan menggunakan pemberian aloksan.⁸ Efek nefroprotektif dari air kelapa dilaporkan dikarenakan aktivitas antioksidan radikal bebas dari mikronutrien yang terkandung pada Air Kelapa. Mikronutrien pada air kelapa muda berperan secara langsung untuk menurunkan radikal bebas dengan menyumbangkan elektron, atau secara tidak

langsung sebagai bagian dari metaloenzim.⁷ Asam amino L-arginin yang cukup tinggi kadarnya terkandung dalam air kelapa muda dilaporkan memiliki efek antioksidan dan dapat menurunkan pembentukan radikal bebas sehingga menurunkan beban oksidan.²

Efek antioksidan dari air kelapa ditunjukkan pada penelitian ini yaitu pada kelompok tikus dengan Gangguan Metabolik yang diberikan air kelapa muda (K3) secara signifikan mempunyai kadar SOD yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak mendapatkan air kelapa muda (K4 dan K5). Penelitian ini menunjukkan bahwa air kelapa muda berhubungan dengan kadar SOD sebagai antioksidan yang lebih tinggi. Sejalan dengan penelitian terdahulu oleh Ekezie dkk. pada tahun 2016 menemukan bahwa air kelapa muda secara efektif memiliki aktivitas antioksidan radikal bebas pada ginjal tikus yang diinduksi carbon tetrachloride (CCl₄).⁷ Kandungan *L-Arginine* dan beberapa properti antioksidan lain seperti Vitamin C, dan mineral dalam Air Kelapa Muda secara signifikan dapat meningkatkan antioksidan *Superoxide Dismutase* (SOD), Katalase dan GPx. *L-arginine* merangsang sintesis antioksidan *Glutathione* (GSH) dan mengaktifkan jalur Nrf2, menghasilkan peningkatan regulasi ekspresi antioksidan yang digerakkan oleh ARE melalui jalur Nrf2-Keap1. Setelah aktivasi Nrf2, ekspresi gen dan protein yang bergantung pada *antioxidant responsive element* (ARE) (SOD, CAT, HO-1, GST, GCLC, GCLM, GR, GS, GPx, NQO1) diregulasi oleh L-arginine, menunjukkan tren peningkatan kapasitas antioksidan secara seragam dengan meningkatnya konsumsi *L-arginine*.²⁵

Pada kelompok tikus dengan Gangguan Metabolik yang diberikan air kelapa muda (K3) secara signifikan memiliki kadar IL-1 yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang tanpa diberi air kelapa muda (K4 dan K5). Penelitian ini menunjukkan pemberian air kelapa muda berhubungan dengan kadar IL-1 sebagai sitokin proinflamasi yang lebih rendah. Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian oleh Zulaikhah et. al 2021 yang melaporkan bahwa pemberian air kelapa muda dapat menurunkan kadar TNF- α , IL-1, dan IL-6 pada tikus jantan galur wistar dengan Diabetes Melitus.³ Pemberian air kelapa muda terbukti dapat menekan sitokin-sitokin proinflamasi. Properti anti-inflamasi yang terkandung didalam air kelapa muda seperti Flavonoid berperan dalam efek anti inflamasi. Flavonoid yang terkandung didalam air kelapa muda bertanggung jawab atas efek anti inflamasi air kelapa muda yang kuat karena menghambat sintesis prostaglandin (PG). Sintesis PG, yaitu prostaglandin F2 alpha, prostaglandin E2 dan sintesis radikal bebas bersama dengan IL-1, IL-2, dan sitokin proinflamasi lainnya menginduksi nosiseptif dan inflamasi melalui stimulasi nosiseptor.²²

Hasil penelitian ini menunjukkan pada kelompok tikus dengan Gangguan Metabolik yang diberikan Vitamin E (K4) memiliki kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat dan IL-1 yang lebih rendah serta kadar SOD yang lebih tinggi dibandingkan kelompok tikus wistar jantan dengan Gangguan Metabolik yang tidak mendapatkan Air Kelapa Muda. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyimpulkan bahwa Vitamin E berperan mempertahankan kadar antioksidan ginjal dan memiliki efek nefroprotektif

yaitu dapat mencegah kerusakan ginjal.² Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa pada kelompok perlakuan yang diberi vitamin E tampak penurunan pengeluaran protein urin dan meningkatkan kerja dari fungsi ginjal. Efek antioksidan dari Vitamin E berperan dalam stres oksidatif serta perkembangan dari kerusakan ginjal. Vitamin E bersinergi bersama vitamin C dalam penghambatan proses peroksidasi lipid. Mineral yang terkandung dalam air kelapa muda berguna sebagai sumber mineral dan kofaktor dari antioksidan SOD dalam tubuh, kekurangan mineral-mineral tersebut dapat menyebabkan penurunan aktivitas antioksidan SOD.²

Hasil penelitian ini menunjukkan pada kelompok tikus dengan Gangguan Metabolik yang diberikan Metformin (K5) memiliki kadar Ureum, Kreatinin, Asam Urat dan IL-1 yang lebih rendah serta kadar SOD yang lebih tinggi dibandingkan kelompok tikus wistar jantan dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa pemberian Metformin memiliki efek nefroprotektif dan mencegah perkembangan nefropati pada tikus yang diinduksi diet tinggi fruktosa.¹ Pemberian metformin dilaporkan dapat mengurangi stres oksidatif intrarenal yang diinduksi diet tinggi fruktosa, inflamasi, dan fibrosis intrarenal. Metformin memiliki efek yang menguntungkan pada stres oksidatif, melalui pengurangan ekspresi NADPH oksidase dan produksi ROS.¹

Penelitian ini tidak luput dari adanya keterbatasan yaitu penelitian ini tidak meneliti marker inflamasi selain IL-1, marker radikal bebas, dan antioksidan

selain SOD. Keterbatasan berikutnya pada penelitian ini tidak melakukan penilaian fungsi ginjal secara histopatologis.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan mengenai pengaruh pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) terhadap fungsi ginjal, IL-1, dan SOD pada tikus wistar jantan dengan gangguan metabolik, dapat disimpulkan bahwa :

- 6.1.1. Pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) memiliki efek terhadap kadar Ureum, Kreatinin, Aram Urat, IL-1 dan SOD pada tikus dengan Gangguan Metabolik
- 6.1.2. Kelompok tikus dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) memiliki kadar ureum yang lebih rendah pada tikus dengan Gangguan Metabolik dibandingkan dengan kelompok tikus dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.
- 6.1.3. Kelompok tikus dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) memiliki kadar kreatinin yang lebih rendah pada tikus dengan Gangguan Metabolik dibandingkan kelompok tikus dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.
- 6.1.4. Kelompok tikus dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) memiliki kadar asam urat yang lebih rendah pada tikus dengan Gangguan Metabolik dibandingkan dengan kelompok tikus dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.

6.1.5. Kelompok tikus dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) memiliki kadar IL-1 yang lebih rendah pada tikus dengan Gangguan Metabolik dibandingkan dengan kelompok tikus dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.

6.1.6. Kelompok tikus dengan pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) memiliki kadar SOD yang lebih tinggi pada tikus dengan Gangguan Metabolik dibandingkan dengan kelompok tikus dengan Gangguan Metabolik yang tidak diberikan Air Kelapa Muda.

6.2. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*) terhadap fungsi ginjal dengan melakukan pemeriksaan preparat histopatologi serta marker inflamasi lain selain IL-1, marker radikal bebas, dan antioksidan selain SOD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wahba NS, Abdel-Ghany RH, Ghareib SA, Abdel-Aal M, Alsemeh AE, Sabry D. Vitamin D3 potentiates the nephroprotective effects of vildagliptin–metformin combination in a rat model of metabolic syndrome. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;
2. Zulaikhah S. Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda Terhadap Kadar Ureum Pada Tikus Galur Wistar Yang Terpapar Plumbum (Pb) Siti Thomas Zulaikhah. *J Penelit Kesehat Suara Forikes*. 2020;11(April):198–201.
3. Zulaikhah ST, Wahyuwibowo J, Suharto MN, Enggartiasto BH, Ortanto MIR, Pratama AA. Effect of tender coconut water (TCW) on TNF- α , IL-1 and IL-6 in streptozotocin (STZ) and nicotinamid (NA) induced diabetic rats. *Pharmacogn J*. 2021;13(2):500–5.
4. Saklayen M. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;26(3):373–5.
5. Rustika R, Driyah S, Oemiati R, Hartati NS. Prediktor Sindrom Metabolik : Studi Kohor Prospektif Selama Enam Tahun di Bogor, Indonesia. *Media Penelit dan Pengemb Kesehat*. 2019;29(3):215–24.
6. Ikawati K, Chasani S, Suhartono S, Hadisaputro S, Budijitno S. Komponen Sindrom Metabolik sebagai Faktor Risiko Penyakit Ginjal Kronik Stadium Terminal (Studi di RSUP Dr.Kariadi dan RSUD Kota Semarang). *J Epidemiol Kesehat Komunitas*. 2018;3(1):18.
7. Ekezie J, Ndubuka G, Ezejiofor T. Immature Coconut Water: A Renal Protective Agent in Wistar Rats. *Int J Anat Appl Physiol*. 2016;(March):26–31.
8. Nwangwa E. The Reno-Protective Effects of Coconut Water on the Kidneys of Diabetic Wistar Rats. *Int J Heal Sci*. 2012;2(1):1–4.
9. Rajesh R, Venugopal S. High fructose diet-induced metabolic syndrome and the functional abnormalities in the liver and kidney of Wistar albino rats. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2020;11(0):1.
10. Verdiansah. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Cermin Dunia Kedokt J*. 2016;43(2):148–54.
11. Gounden V, Bhatt H, Jialal I, Verena G. Renal Function Tests. *StatPearls [Internet]* ncbi [Internet]. 2021; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>

12. Barmore W. Physiology, Urea Cycle. StatPearls [Internet]. 2021;
13. Yokoyama M. The Urea Cycle. Medical Life Sciences. 2021.
14. Amir N, Suprayitno E, Hardoko H, Nursyam H. Pengaruh Sipermetrin Pada Jambal Roti Terhadap Kadar Ureum Dan Kreatinin Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). Ipteks Psp. 2015;2(3):283–93.
15. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med*. 2020;72(July):9–14.
16. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Dis Markers*. 2015;2015.
17. Angel A. Interleukin. StatPearls [Internet] ncbi. 2021.
18. Macleod T, Berekmeri A, Bridgewood C, Stacey M, McGonagle D, Wittmann M. The Immunological Impact of IL-1 Family Cytokines on the Epidermal Barrier. *Front Immunol*. 2021;12(December):1–17.
19. Stephenie S, Chang YP, Gnanasekaran A, Esa NM, Gnanaraj C. An insight on superoxide dismutase (SOD) from plants for mammalian health enhancement. *J Funct Foods* [Internet]. 2020;68(November 2019):103917. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103917>
20. Farapti, Sayogo S. Air Kelapa Muda - Pengaruhnya terhadap Tekanan Darah. *Cdk-223*. 2014;41(12):896–900.
21. Tih F, Pramono H, Hasianna ST, Naryanto ET. Efek Konsumsi Air Kelapa (*Cocos nucifera*) terhadap Ketahanan Berolahraga Selama Latihan Lari pada Laki-laki Dewasa Bukan Atlet. *Glob Med Heal Commun*. 2017;5(1):33–8.
22. Zulaikhah S. Health Benefits of Tender Coconut Water (Tcw). *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2019;10(2):474–80. Available from: <https://ijpsr.com/bft-article/health-benefits-of-tender-coconut-water-tcw/>
23. Tkachenko H, Kurhalyuk N, Khabrovska, Kaminski. Effect of L-Arginine on Lead Induced Oxidative Stress in the Blood. 2007;57(3):387–94.
24. Juriah. Pemberian L-Arginine Oral Mencegah Penurunan Nitric Oxide (NO) Dan Jumlah Endotel Aorta Pada Tikus (*Rattus Norvegicus*) Jantan Yang Dipapar Asap Rokok. Thesis Univ Udayana. 2016;291(5):1–108.
25. Liang M, Wang Z, Li H, Cai L, Pan J, He H, et al. L-Arginine induces antioxidant response to prevent oxidative stress via stimulation of glutathione synthesis and activation of Nrf2 pathway. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2018;115:315–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.029>

26. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(5):1000–13.
27. Ashor AW, Siervo M, Mathers JC. Vitamin C, Antioxidant Status, and Cardiovascular Aging [Internet]. *Molecular Basis of Nutrition and Aging: A Volume in the Molecular Nutrition Series*. Elsevier Inc.; 2016. 609-619 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801816-3.00043-1>
28. National Institutes of Health. Metabolic Disorders. Medlin Plus. 2016;
29. Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: The role of adipose tissues. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14).
30. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y. Metabolic Syndrome. StatPearls Publ LLC [Internet]. 2021; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>
31. Jameson J, Kasper L, Hauser, Longo, Loscalzo. *Harrison's: Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Publishing Co., Ltd.; 2018.
32. Crescenzo R, Bianco F, Coppola P, Mazzoli A. Fructose supplementation worsens the deleterious effects of short-term high-fat feeding on hepatic steatosis and lipid metabolism in adult rats. *Authors Exp Physiol Physiol Soc*. 2014;
33. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Fairus A, Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr Metab [Internet]*. 2016;13(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-016-0123-9>
34. Rahmawati FC, Djamiatun K, Suci N. Pengaruh yogurt sinbiotik pisang terhadap kadar glukosa dan insulin tikus sindrom metabolik. *J Gizi Klin Indones*. 2017;14(1):10.
35. Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). *Acta Physiol Hung*. 2014;101(4):408–20.
36. Li L, Liao G, Yang G, Lu Y, Du X, Liu J, et al. High-fat diet combined with low-dose streptozotocin injections induces metabolic syndrome in *Macaca mulatta*. *Endocrine*. 2015;49(3):659–68.
37. Kretowicz M, Johnson RJ, Ishimoto T, Nakagawa T, Manitius J. The Impact of Fructose on Renal Function and Blood Pressure. *Int J Nephrol*. 2011;2011:1–5.
38. Gobal F, Deshmukh A, Shah S, Mehta JL. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria: Death by overeating. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(23):2303–8.

39. Lopes JA, Raimundo M. Metabolic syndrome, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: A dynamic and life-threatening triad. *Cardiol Res Pract.* 2011;1(1).
40. Prasad GR. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. *World J Nephrol.* 2014;3(4):210.
41. Oluwarotimi, Odubango, Adesanmi, Alo. Antioxidant; Coconut water; *Drosophila melanogaster*; Free radicals; Phenolic compound. *J Anal Tech Res.* 2021;03(01):1–13.
42. Jayadilaga M, Manuaba I, Rustini N. Pemanfaatan Teh Kombucha Sebagai Obat Hiperurisemia Melalui Penurunan Kadar 8-Hidroksi-2-Deoksiguanosin. *J Kim.* 2014;8(1):104–12.