

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

**TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-1**

**Studi Ekperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Dipapar**

**Asap Rokok**

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Diajukan Oleh:

**Enggar Maulani Saputrie**

**30101800058**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**PENGARUH AIR KELAPA MUDA (*Cocos nucifera L.*) TERHADAP  
KADAR INTERLEUKIN-1 (IL-1) PADA TIKUS  
YANG DIPAPAR ASAP ROKOK  
(Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Galur Wistar  
yang Dipapar Asap Rokok)**

Disusun Oleh:

**Enggar Maulani Saputrie**

**30101800058**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
Pada tanggal 18 Agustus 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I

**Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM, M.Kes**

Pembimbing II

**Dr. Dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes.**

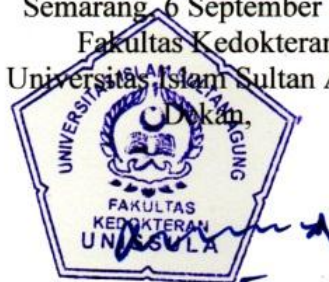
Anggota Tim Penguji I

**dr. Sampurna M.Kes.**

Anggota Tim Penguji II

**dr. Kamilia Dwi Utami M.Biomed**

Semarang, 6 September 2022  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Islam Sultan Agung  
Dekan,



**Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. KF**

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : **Enggar Maulani Saputrie**

NIM : **30101800058**

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

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

**TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-1**

**Studi Ekperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Dipapar**

**Asap Rokok”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 6 September 2022



*Enggar Maulani Saputrie*  
Enggar Maulani Saputrie

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum Wr.Wb.*

*Alhamdulillahirrabbi lalamin*, puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugerah dan rahmat-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan Skripsi yang berjudul: **“PENGARUH PEMBERIAN AIR KELAPA MUDA (*Cocos nucifera L.*) TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-1, Studi Ekperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Dipapar Asap Rokok”** ini. Skripsi ini penulis susun untuk melengkapi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulisan skripsi ini terselesaikan dengan baik atas perijinan, bimbingan dan bantuan teknis dari berbagai pihak, yang dalam kesempatan ini penulis bersama menyampaikan ucapan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH.,M.Hum., selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM. M.Kes dan Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes., selaku dosen pembimbing I dan II atas segala kontribusi keilmuannya dan keluangan waktu serta pikiran dalam membimbing penulis hingga Skripsi ini dapat terselesaikan.
4. dr. Sampurna M.Kes., selaku dosen penguji 1 dan dr. Kamilia Dwi Utami M. Biomed selaku dosen penguji 2 yang telah meluangkan waktu untuk

memberikan arahan, koreksi serta memberi masukan hingga terselesaikannya Skripsi ini.

5. Seluruh staff karyawan FK Unissula dan staff Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang ikut serta dalam membantu menyelesaikan penulisan skripsi ini.
6. Kedua orang tua saya, Alm. Bapak H. Jono dan Ibu Hj. Rini Ernawati yang selalu memberikan kasih sayang, doa, nasihat, harapan, serta kesabaran yang luar biasa dalam setiap langkah, yang merupakan anugrah terbesar yang menyertai langkah.
7. Adik saya, Yourdy Syava Saputra yang telah memberikan doa dan dukungan untuk kelancaran penulisan skripsi ini.
8. Teman seperjuangan skripsi Assyfa Qotrunnada, Rizma dan Indri Dwi Septiani yang telah berjuang dan banyak mensupport saya.

Hanya panjatan do'a yang penulis bisa sampaikan, semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas kesabaran dan ketulusan yang telah diberikan oleh semua pihak. Penulis menyadari atas kekurangsempurnaan skripsi ini, dan oleh karena itu penulis terbuka atas kritik dan saran yang membangun guna perbaikan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat dan dapat memberikan wawasan bagi pembaca dan bagi mahasiswa kedokteran.

*Wassalamu'alaikum Wr.Wb*

Semarang, 6 September 2022

Penulis,

Enggar Maulani Saputrie



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN .....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
INTISARI .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1 Manfaat teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1. Interleukin-1 .....	6
2.1.1. Definisi .....	6
2.1.2. Fungsi biologis .....	7
2.1.3. Famili IL-1 .....	7
2.1.4. Peran radikal bebas, stres oksidatif dan kadar IL-1.....	8
2.2. Air Kelapa Muda.....	11
2.2.1. Definisi .....	11
2.2.2. Taksonomi .....	12
2.2.3. Morfologi.....	12
2.2.4. Komposisi.....	13

2.2.5. Efek Farmakologi .....	14
2.3. Vitamin E .....	18
2.4. Asap Rokok.....	19
2.5. Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda Terhadap Kadar IL-1 pada Tikus putih jantan galur Wistar yang Dipapar Asap Rokok .	21
2.6. Kerangka Teori .....	24
2.7. Kerangka Konsep.....	24
2.8. Hipotesis .....	25
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	26
3.2 Variabel dan Definisi Operasional.....	26
3.2.1 Variabel .....	26
3.2.2 Definisi Operasional.....	26
3.3 Populasi dan Sampel .....	27
3.3.1 Populasi .....	27
3.3.2 Sampel .....	28
3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian .....	29
3.4.1 Instrumen penelitian .....	29
3.4.2 Bahan penelitian .....	29
3.5 Cara Penelitian .....	29
3.5.1. Pengajuan <i>Ethical Clearance</i> .....	29
3.5.2. Penetapan dosis air kelapa muda.....	30
3.5.3. Adaptasi Hewan Coba .....	30
3.5.4. Menyiapkan Kandang Tikus Beserta Tempat Pakan dan Minumnya.....	31
3.5.5. Paparan Asap Rokok .....	31
3.5.6. Pemberian Perlakuan .....	32
3.5.7. Proses terminasi hewan coba, pengambilan sampel darah..	33
3.5.8. Cara Pemeriksaan Kadar IL-1 .....	33
3.6 Alur Penelitian .....	35
3.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	36



3.8 Analisis Hasil .....	36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	37
4.1. Hasil Penelitian .....	37
4.2. Pembahasan.....	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	44
5.1. Kesimpulan .....	44
5.2. Saran .....	45
DAFTAR PUSTAKA .....	46
LAMPIRAN.....	51



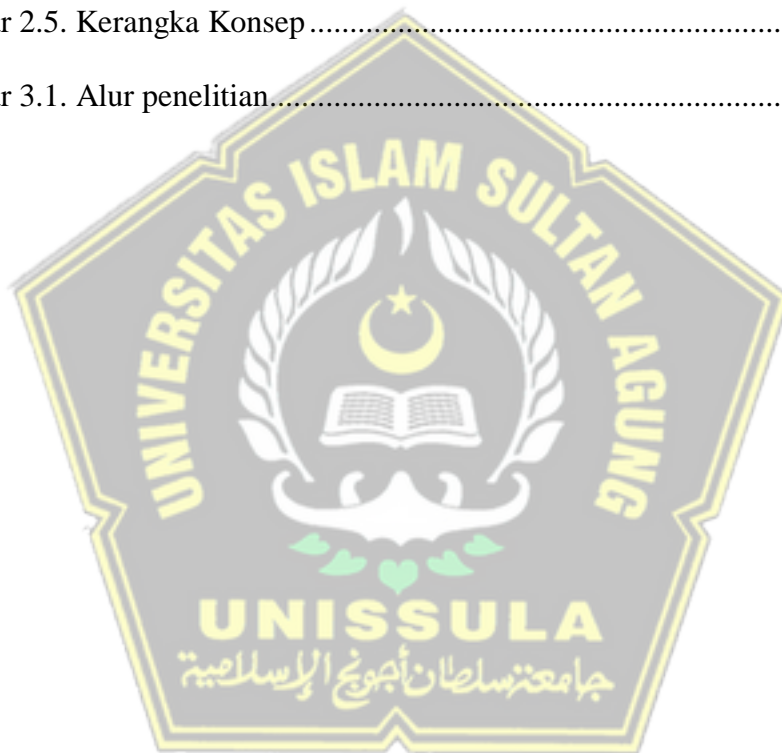
## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Komposisi air kelapa muda varian biasa .....	14
Tabel 4.1. Hasil Uji Deskripsi Statistik Kadar IL-1.....	38
Tabel 4.2. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Kadar IL-1 .....	38
Tabel 4.3. Hasil Analisis One Way Anova dan Post Hoc LSD .....	39



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme ROS dan Inflamasi Melalui Jalur NF- $\kappa$ B .....	9
Gambar 2.2. Mekanisme induksi ROS pada IL-1 .....	10
Gambar 2.3. Bagian buah kelapa dari luar ke dalam .....	13
Gambar 2.4. Kerangka Teori.....	24
Gambar 2.5. Kerangka Konsep .....	24
Gambar 3.1. Alur penelitian.....	35



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Kadar IL-1 post perlakuan .....	51
Lampiran 2. Hasil Olah Data Statistik .....	52
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian.....	54
Lampiran 4. <i>Ethical Clearence</i> .....	56
Lampiran 5. Surat Keterangan Penelitian .....	57



## DAFTAR SINGKATAN

AP-1	: Activator Protein-1
ARDS	: <i>acute respiratory distress syndrome</i>
ASC	: <i>apoptosis-associated speck-like protein</i>
CAT	: catalase
CCl <sub>4</sub>	: karbon tetraklorida
COX 2	: <i>cyclooxygenase 2</i>
DNA	: <i>deoxyribo nucleic acid</i>
ETC	: <i>electron transport chain</i>
GPx	: glutation peroksidase
Gred	: GSH reduktase
GSH	: glutation
GSSH	: glutation teroksidasi
HAT	: <i>hidrogen atom transfer</i>
IL-1	: interleukin-1
LAF	: <i>lymphocyte-activating factor</i>
LDL	: lipoprotein densitas rendah
MDA	: malondialdehida
MDSCs	: <i>myeloid-derived suppressor cells</i>
mg/dL	: miligram/desi liter
MCP-1	: <i>monocytes chemoattractant protein-1</i>
NADPH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NF-κB	: <i>nuclear factor kappa beta</i>
PPOK	: penyakit paru obstruktif kronik
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
SETPT	: <i>single electron transfer followed by proton transfer</i>
SOD	: superoksida
TAMs	: <i>tumor-associated macrophages</i>
TNF-α	: <i>tumor necrosis factor alpha</i>
Trx	: <i>thiredoxin</i>
TXNIP	: <i>thio redoxin interacting protein</i>

## INTISARI

Asap rokok mengandung sekitar 7.000 zat toksik dan karsinogenik yang poten menghasilkan radikal bebas sehingga dapat memicu reaksi inflamasi yang salah satu markernya adalah interleukin-1 (IL-1). Produksi IL-1 yang berlimpah menjadi berbagai sebab penyakit kronik sehingga perlu dikendalikan melalui penggunaan antioksidan yang diantaranya terkandung dalam air kelapa (*Cocos nucifera* L.) muda. Tujuan penelitian mengetahui pengaruh pemberian air kelapa muda pada kadar IL-1 tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Subjek penelitian 24 ekor tikus putih jantan galur *Wistar* yang dibagi dalam empat kelompok (K1: tikus normal, K2-K4: tikus yang dipapar asap rokok kretek tiga batang/hari). Kelompok K3 diberi air kelapa muda 8 mL/200 gBB/hari, sedangkan pada K4 diberi vitamin E 1,8 IU/200 gBB/hari dengan lama perlakuan 14 hari. Kadar IL-1 diperiksa dari sampel darah yang diambil pada hari ke-15, dan diukur menggunakan ELISA. Pengujian kadar IL-1 antar kelompok dianalisis dengan uji One Way Anova dan Post Hoc LSD.

Hasil rerata IL-1 pada kelompok K1:  $0,27 \pm 0,03$  pg/mL, K2:  $1,72 \pm 0,06$  pg/mL, K3:  $1,15 \pm 0,03$  pg/mL, dan K4:  $0,97 \pm 0,04$  pg/mL. Hasil uji one way anova maupun post hoc LSD didapatkan  $p < 0,001$ , menunjukkan terdapat perbedaan rerata kadar IL-1 antar keempat kelompok, dan antar dua kelompok yang signifikan.

Disimpulkan bahwa pemberian air kelapa muda berpengaruh menurunkan kadar IL-1 pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok.

Kata kunci: Kadar IL-1, Asap rokok, Air kelapa muda

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Aktivitas menghisap asap dari hasil pembakaran rokok atau aktivitas merokok menjadi faktor risiko dari berbagai penyakit kronik antara lain penyakit kardiovaskular (Bernhard & Messner, 2014), paru (hipertensi maupun obstruksi kronik), emfisema, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) (Lu *et al.*, 2018) serta keganasan (kanker paru, kolon, dan hati) (Nsonwu-Anyanwu *et al.*, 2018; Zong *et al.*, 2019) dan lain-lain. Asap rokok terdiri atas *mainstream smoke* (MS) dan *sidestream smoke* (SS) yang keduanya mengandung sejumlah besar radikal bebas. Baik MS maupun SS terbagi dalam dua fase yaitu fase tar (partikel) dan fase gas. Fase tar mengandung senyawa-senyawa kimia dengan rata-rata diameter 0,2  $\mu\text{m}$  sedangkan pada fase gas diameternya lebih kecil yaitu sekitar 0,1  $\mu\text{m}$ . Fase tar mengandung berbagai radikal bebas yang relatif stabil seperti kuinon/hidrokuinon (Q/QH<sub>2</sub>) yang tersusun dalam matriks tar. Polimer Q/QH<sub>2</sub> berfungsi sebagai sistem redoks aktif dengan cara menurunkan oksigen molekular pada paru-paru perokok untuk membentuk O<sub>2</sub> dan radikal bebas yang mengandung karbon, nitrogen, dan oksigen, seperti radikal semikuinon, hidroksil, dan superoksida. Radikal kecil yang mengandung oksigen dan karbon dalam fase gas jauh lebih reaktif daripada radikal bebas pada fase tar. Komponen utama asap rokok yang menyebabkan kerusakan

oksidatif melalui berbagai spesies reaktif adalah fenolik, kuinon, logam berat (kadmium, arsenik, berilium, kromium, nikel, besi, dan tembaga). Keempat logam berat yang disebutkan terakhir ikut berkontribusi pada produksi radikal bebas melalui reaksi seperti Fenton juga melalui siklus redoks dengan melibatkan  $H_2O_2$  pada pembentukan radikal OH yang sangat reaktif terhadap DNA (Caliri *et al.*, 2021). Produksi radikal bebas yang berlimpah oleh asap rokok berikutnya berdampak pada stres oksidatif yang dapat mencetuskan proses inflamasi tidak terarah yang mendasari terjadinya berbagai penyakit kronis (Kumar *et al.*, 2020). Radikal bebas utama yang dihasilkan dari asap rokok yaitu radikal bebas turunan oksigen atau *reactive oxygen species* (ROS) yaitu senyawa organik dengan gugus atom oksigen yang kelebihan muatan elektron sehingga sangat memungkinkan untuk dapat berikatan/bereaksi dengan elektron dari substansi/senyawa lain (Li *et al.*, 2016).

Paparan asap rokok yang terus menerus secara langsung meningkatkan radikal bebas yang akan mempengaruhi mediator inflamasi pada tubuh. Salah satu mediator yang terlibat dalam proses inflamasi yaitu sitokin proinflamasi interleukin-1 (IL-1) yang memiliki berbagai fungsi fisiologis dan patologis. IL-1 merupakan sitokin proinflamasi penting pada cedera sel, namun juga pada homeostasis sel, jaringan serta organ. Gangguan keseimbangan pensinyalan

IL-1 berkontribusi pada patogenesis penyakit inflamasi tetapi juga keganasan (Kaneko *et al.*, 2019). Peran IL-1 pada proses inflamasi akibat paparan asap



rokok dan perannya terhadap kejadian penyakit antara lain ditunjukkan sebagai berikut: pada penyakit kardiovaskular, asap rokok meningkatkan produksi famili IL-1 ( $IL1\beta$ ) sehingga mengaktivasi enzim *cyclooxygenase 2* (COX 2) yang berperan pada aterosklerosis (Sumanasekera & Waingeh, 2016). Proses inflamasi pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) terpicu secara lokal dan sistemik sehingga meningkatkan eksaserbasi (Suryadinata, 2018). Paparan asap rokok pada penyakit asma menyebabkan modifikasi epigenetik yaitu metilasi *deoxyribo nucleic acid* (DNA) yang berdampak pada modifikasi famili IL-1 dalam meningkatkan inflamasi pada jaringan paru (Gagné-Ouellet *et al.*, 2014). Melihat peran IL-1 sebagai sitokin proinflamasi dan perannya pada penyakit yang diinduksi oleh paparan asap rokok, menjadikan IL-1 sebagai target pengobatan (Kaneko *et al.*, 2019).

Pengendalian IL-1 akibat paparan asap rokok perlu diupayakan diantaranya melalui penghambatan radikal bebas dengan cara memberikan asupan antioksidan eksogen yang bisa didapat dari air kelapa muda (Rukmini *et al.*, 2017). Pada beberapa penelitian telah dilaporkan bahwa air kelapa muda mengandung L-arginine (30 mg/dL) yang mampu menurunkan radikal bebas. Air kelapa muda juga mengandung vitamin C (15 mg/100 mL) yang secara signifikan dapat menurunkan peroksidasi lipid pada tikus coba (Anithakumari, 2017). Vitamin E juga merupakan antioksidan yang dapat dimanfaatkan untuk mengendalikan produksi IL-1 akibat paparan asap rokok. Pada penelitian terdahulu dilaporkan bahwa penggunaan vitamin E pada dosis 1,8 IU/200 gBB/hari selama 14 hari dapat menghambat produksi

berbagai sitokin pencetus inflamasi diantaranya *C reactive protein* (CRP), IL-6 dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok (Zulaikhah *et al.*, 2021a).

Terkait dengan efek merokok terhadap berbagai kejadian penyakit kronik dan sistemik yang terjadi akibat proses inflamasi yang diinduksi oleh kemunculan radikal bebas akibat paparan asap rokok maka penelitian ini bermaksud mengetahui bagaimana peran pemberian air kelapa muda yang terkenal memiliki sifat antioksidan terhadap kadar IL-1 yang merupakan sitokin proinflamasi. Penelitian ini akan dicobakan pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok kretek.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian air kelapa muda dapat berpengaruh terhadap kadar IL-1 pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* yang dipapar asap rokok?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar IL-1 pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih jantan galur *Wistar* yang tidak dipapar asap rokok.

1.3.2.2. Mengetahui rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok.

- 1.3.2.3. Mengetahui rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok dan diberi air kelapa muda dengan dosis 8 mL/200gBB/hari.
- 1.3.2.4. Mengetahui rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok dan diberi air vitamin E dosis 1,8U/200 gBB/hari.
- 1.3.2.5. Menganalisis perbedaan rerata kadar IL-1 antar kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 3 dan kelompok perlakuan 4.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Hasil penelitian diharapkan dapat bermanfaat bagi pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh air kelapa muda dalam menurunkan risiko kesehatan akibat merokok.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan pengetahuan kepada perokok mengenai efek merokok pada faktor yang memerantarai terjadinya penyakit kronik dan manfaat dari air kelapa muda dalam mengendalikannya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Interleukin-1**

##### **2.1.1. Definisi**

Interleukin (IL) adalah jenis sitokin yang semula diekspresikan oleh leukosit, namun saat ini diketahui bahwa IL diproduksi oleh berbagai sel tubuh. IL berperan penting dalam aktivasi dan diferensiasi sistem imun, meliputi maturasi, proliferasi, migrasi dan adhesi. IL juga memiliki sifat pro- dan antiinflamasi. Fungsi utama IL yaitu memodulasi pertumbuhan, diferensiasi dan aktivasi inflamasi selama terjadi respon imun. IL terdiri atas beberapa kelompok protein yang dapat menyebabkan berbagai reaksi pada sel dan jaringan dengan cara mengikat reseptor berafinitas tinggi pada permukaan sel (Vaillant & Qurie, 2020).

Interleukin-1 (IL-1) adalah sitokin proinflamasi yang disekresi oleh makrofag, granular limfosit besar, sel B, fibroblas, endotel, dan astrosit. IL-1 berfungsi mengaktivasi limfosit, menstimulasi makrofag, meningkatkan adhesi leukosit/endotel, demam akibat stimulasi hipotalamus, dan pelepasan protein fase akut oleh hati, juga menyebabkan apoptosis di berbagai jenis sel dan kanker (Vaillant & Qurie, 2020).

### 2.1.2. Fungsi biologis

IL-1 berperan sebagai pirogen endogen dan merupakan aktivator limfosit atau *lymphocyte-activating factor* (LAF) (Nasronudin, 2011), juga merupakan mediator demam dan endogen leukosit serta penginduksi komponen-komponen respon fase akut. IL-1 pada kanker payudara menginduksi perekrutan *tumor-associated macrophages* (TAMs) dan *myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs), yang mendorong perkembangan tumor pada kanker payudara (Kaneko *et al.*, 2019).

IL-1 pada aterosklerosis setelah beradhesi dengan IL-1R akan memproduksi sitokin dan kemokin spektrum luas bersamaan dengan molekul adhesi yang terekspresi pada sel-sel endotel, proses tersebut menstimuli sel-sel inflamasi. IL-1 berperan dalam perkembangan kerusakan vaskular melalui stimulasi pembelahan dan diferensiasi sel serta ekskresi enzim pemecah matriks jaringan (Sarwono, 2015).

### 2.1.3. Famili IL-1

IL-1 memiliki 11 anggota dengan efek biologis yang bisa serupa ataupun berbeda IL-1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 1Ra, 18, 33, 36 $\alpha$ , 36 $\beta$ , 36 $\gamma$ , 36Ra, 37, dan 38 (Kaneko *et al.*, 2019). IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  merupakan famili IL-1 yang diproduksi secara terpisah oleh dua gen berbeda (Sarwono, 2015), namun fungsi biologis keduanya sulit dibedakan (Kaneko *et al.*, 2019).

IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  diekspresikan dalam berbagai jaringan dan berbagai sel, terutama pada makrofag organ limfoid seperti timus, limpa, kelenjar getah bening, patch Peyer, dan sumsum tulang. IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  pada organ non-limfoid diekspresikan pada makrofag di jaringan paru-paru, saluran pencernaan, dan hati, juga diekspresikan pada jaringan endometrium subepitel seluler rahim, glomeruli, area kortikal luar ginjal, dan berbagai jenis sel spesifik seperti neutrofil, keratinosit, sel epitel dan endotel, limfosit, sel otot polos, serta fibroblas (Kaneko *et al.*, 2019).

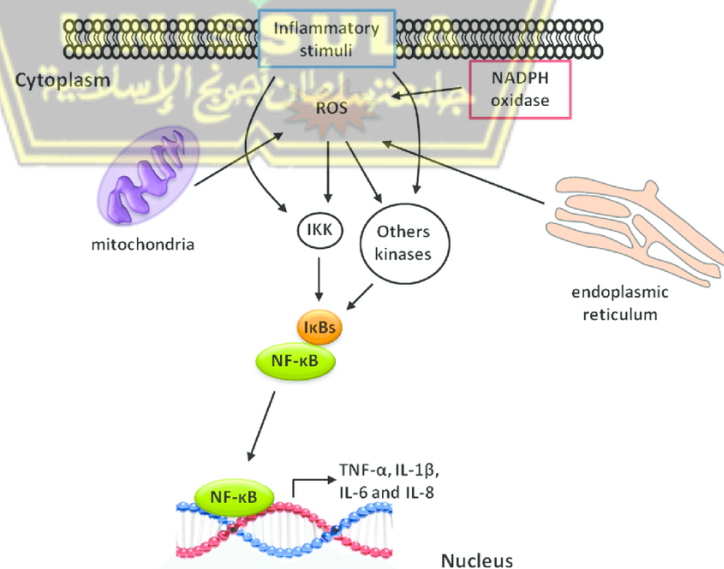
IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  diperoleh melalui pemecahan proteolitik molekul prekursor 33 kDa. IL-1 $\alpha$  bekerja sebagai membran-penghubung substansi, sedangkan IL-1 $\beta$  ditemukan bebas bersirkulasi. IL-1 $\alpha$  dapat beraksi pada makrofag atau monosit dengan menginduksi sintesis IL-1 itu sendiri, serupa dengan produksi TNF dan IL-6. IL-1 $\alpha$  menginduksi produksi IL-2, reseptor IL-2, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) dan IL-4 dari aktivasi sel T, stimulasi proliferasi dan maturasi sel B, dan meningkatkan sintesis immunoglobulin (Juhn *et al.*, 2008).

#### **2.1.4. Peran radikal bebas, stres oksidatif dan kadar IL-1**

Respon berlebihan terhadap radikal bebas seperti ROS mengakibatkan stres oksidatif, yang merupakan gambaran ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan kemampuan sel dalam melawannya. Proses stres oksidatif tersebut akannya

menghasilkan destruksi protein, lipid serta DNA yang dapat memicu munculnya penyakit seperti kanker, rheumatoid arthritis, sirosis serta arterosklerosis (Tania, 2018).

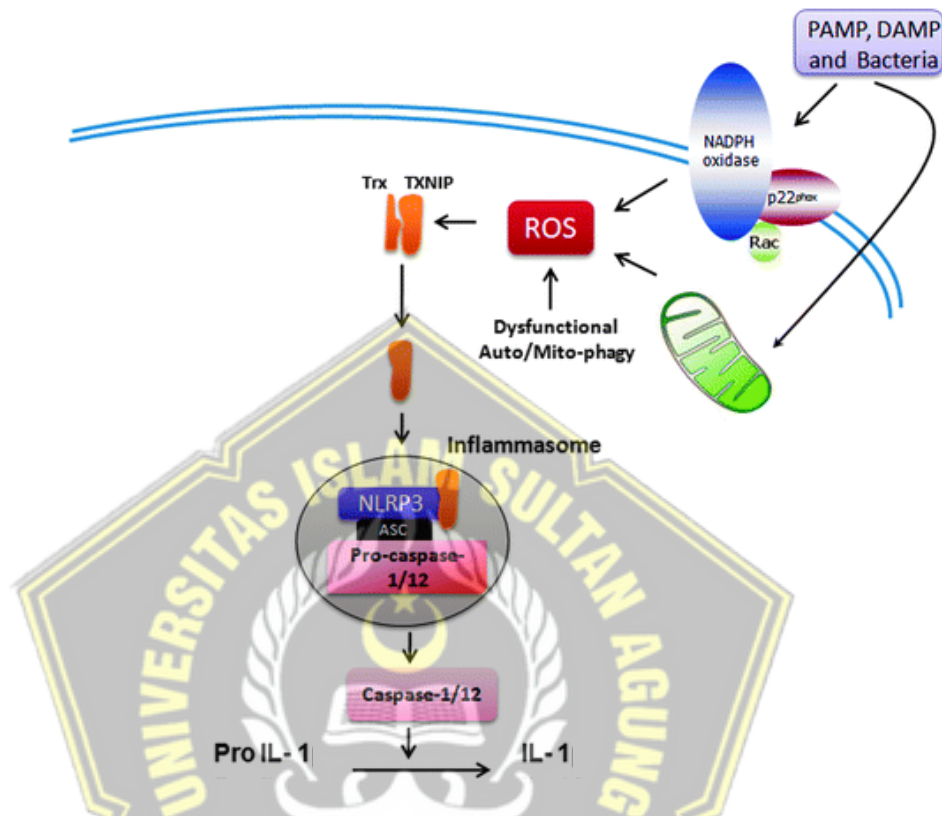
Molekul-molekul radikal bebas berpengaruh pada onset dan perkembangan inflamasi pada berbagai organ. Pada tahap awal inflamasi, akan terbentuk sitokin-sitokin proinflamasi melalui aktivasi *nuclear factor kappa beta* (NF- $\kappa$ B) (Ingram & Diotallevi, 2017). NF- $\kappa$ B kemudian bertranslokasi ke nukleus dan menginduksi transkripsi gen target salah satu diantaranya IL-1 ( $\beta$ ) (Minatel *et al.*, 2016). Inflamasi sendiri juga dapat berkontribusi pada peningkatan ROS, sementara itu stres oksidatif yang sudah terjadi juga semakin memperparah kondisi inflamasi (Ingram & Diotallevi, 2017). Keterkaitan antara ROS dan inflamasi melalui aktivasi jalur NF- $\kappa$ B dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Sumber: (Minatel *et al.*, 2016)

Gambar 2.1. Mekanisme ROS dan Inflamasi Melalui Jalur NF- $\kappa$ B

Peran ROS terhadap inflamasi juga diregulasi oleh inflamasom senyawa kompleks dengan berat molekul tinggi (Gambar 2.2).



Gambar 2.2. Mekanisme induksi ROS pada IL-1

Peningkatan produksi ROS dalam sel baik itu melalui oksidasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) atau melalui *electron transport chain* (ETC) mitokondrial dikenali oleh kompleks thiredoxin (Trx) dan *thioredoxin interacting protein* (TXNIP), yang kemudian keduanya dipisahkan dan TXINP diikat dengan NLRP3. Peristiwa tersebut diikuti dengan aktivasi NLRP3 dan perekrutan *apoptosis-associated speck-like protein* (ASC) serta protein pro-caspase1/12, sehingga menyebabkan aktivasi pembentukan



inflammasome. Inflammasome NLRP3 yang aktif kemudian mempromosi pro-IL-1 $\beta$  untuk mengaktivasi IL-1 $\beta$  untuk mensekresi sel-sel inflamasi. NLRP3 adalah reseptor sitoplasmik yang berinteraksi dengan ASC dan merekrut procaspase-1 (Mittal *et al.*, 2014).

## 2.2. Air Kelapa Muda

### 2.2.1. Definisi

Kelapa (*Cocos nucifera L.*) adalah tumbuhan golongan palm (*Areaceae*) yang berasal dari Indo-Malaya dan merupakan tanaman yang mudah tumbuh di daerah tropis (Manivannan *et al.*, 2018). Tanaman kelapa tumbuh di lahan lembab tropis. Tanaman kelapa ditemukan tumbuh di lebih 80 negara. Indonesia, Sri Lanka, India dan Pakistan merupakan negara-negara penghasil kelapa terbesar. Semenjak Tanjung Harapan ditemukan, tanaman kelapa mulai dikenalkan di wilayah Afrika Barat dan kemudian menyebar hingga benua Amerika serta daerah tropis lainnya (Lima *et al.*, 2015).

Air kelapa merupakan cairan bernutrisi dan jernih yang diperoleh dari endosperma kelapa. Air kelapa diklasifikasikan sesuai umur buah atau berdasarkan waktu panen kelapa yaitu air kelapa muda atau tua (*tender or mature coconut water*) (Zhang *et al.*, 2018). Air kelapa muda dikonsumsi terutama sebagai minuman olahraga, sedangkan air kelapa matang umumnya dibuang, karena hanya daging

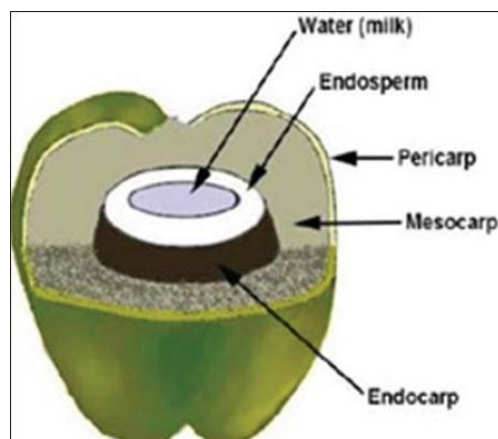
kelapa yang digunakan untuk berbagai keperluan kuliner (Cappelletti *et al.*, 2015).

### 2.2.2. Taksonomi

Tanaman kelapa termasuk dalam *kingdom plantae*, divisi *spermatophyta*, subdivisi *angiosperma*, kelas monokotiledon, ordo dan famili *palmales*, genus *cocos*, serta spesies *Cocos nucifera L.* (Balan, 2018).

### 2.2.3. Morfologi

Buah kelapa terdiri dari beberapa lapisan yaitu *epicarp* luar, *mesocarp*, dan *endocarp* dalam. *Epicarp*, yang merupakan kulit luar buah, dan *mesocarp*, yang berat, berserat, dan kecokelatan saat kering, memiliki banyak kegunaan industri. *Endocarp* adalah inti gelap yang keras yang mengandung albumen putih padat didalamnya dengan ketebalan bervariasi, tergantung pada usia buah, dan dengan konsistensi seperti bubur berminyak dan albumen cair yang disebut air kelapa yang manis, dan agak asam (Lima *et al.*, 2015).



Sumber: (Rao & Najam, 2016)

Gambar 2.3. Bagian buah kelapa dari luar ke dalam

Air kelapa terbentuk dalam proses yang panjang, bermula dari pembentukan endosperma, cairan yang mengandung nukelus bebas yang dihasilkan oleh suatu proses, dimana nukleus endosperma primer mengalami beberapa siklus pembelahan tanpa sitokinesis. Sitokinesis kemudian terjadi, berkembang dari pinggiran menuju pusat, sehingga membentuk lapisan endosperma seluler. Endosperma seluler berwarna transparan dan seperti jeli pada awalnya, tetapi kemudian mengeras pada saat jatuh tempo menjadi daging putih. Berbeda dengan endosperma pada tanaman lain, proses selularisasi dalam buah kelapa tidak mengisi seluruh rongga kantung embrio, tetapi malah meninggalkan rongga yang terisi larutan. Larutan ini umumnya dikenal sebagai air kelapa dan berasal dari sitoplasma. Nutrisi dari air kelapa diperoleh dari apoplasma benih dan diangkut secara simpplastik ke endosperma (Yong *et al.*, 2009).

#### 2.2.4. Komposisi

Air kelapa muda mengandung kalium sebagai bagian dari mineral yang terbanyak serta L-triptopan dan L-metionin komponen asam amino paling banyak, komponen lain dari air kelapa muda dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Zulaikhah, 2019). Air kelapa muda juga mengandung senyawa fenol yang selain memiliki sifat antibakteri dan antijamur juga bersifat antioksidan (Ziska *et al.*, 2015).

Tabel 2.1. Komposisi air kelapa muda varian biasa

No	Komponen	Kadar
1	Vitamin C (mg/L)	32,50
	Asam Amino ( $\mu\text{m}/\text{mL}$ )	
1	L-Aspartic	30,81
2	L-Glutamic	28,90
3	L-Glutamine	6,32
4	L-Threonine	13,40
5	L-Glycine	16,08
6	L-Arginine	12,63
7	L-Alanine	22,97
8	L-Tyrosine	9,95
9	L-Thryptophan + L-Methionine	235,22
10	L-Valine	11,83
11	L-Phenylalanine	8,80
12	L-Isoleucine	11,48
13	L-Leucine	17,80
14	L-Lycine	26,22
15	L-Histidine + Serine	26,41
	Mineral (mg/Kg)	
1	Tembaga	0,40
2	Besi	0,39
3	Magnesium	74,24
4	Mangan	2,50
5	Zink	0,83
6	Natrium	24,22
7	Kalium	2908,46
8	Phosfat	94,43

## 2.2.5. Efek Farmakologi

### 2.5.5.1. Sebagai minuman elektrolit alami

Air kelapa memiliki kandungan rendah kalori dan lemak, tetapi kaya akan gula, vitamin, asam amino, dan mineral, oleh karena itu air kelapa menjadi alternatif alami untuk minuman olahraga buatan untuk mengisi elektrolit setelah berolahraga (Giri *et al.*, 2018). Jumlah kalium yang

tinggi dalam air kelapa diperlukan untuk menjaga tekanan osmotik di dalam dan di luar sel, sehingga air kelapa muda cocok sebagai minuman isotonik (Halim *et al.*, 2018)

Membran sel yang hidup merupakan membran semi-permeabel. Sel yang menempati larutan bertekanan osmotik lebih tinggi (hipertonik) akan menyebabkan maka air di dalam sel keluar sehingga sel tersebut berkerut atau yang disebut dengan proses plasmolisis. Sel yang menempati larutan bertekanan osmotik rendah (hipotonik), menyebabkan air dari luar masuk ke dalam sel sehingga terjadi pembengkakan sel atau plasmolisis. Tekanan osmotik harus sama atau isotonik untuk menjaga permeabilitas sel (Zulaikhah, 2019).

#### **2.5.5.2. Meningkatkan aktivitas antioksidan**

Air kelapa muda dapat meningkatkan kadar enzim antioksidan. Sebuah penelitian melaporkan bahwa cuka air kelapa telah membantu menurunkan kerusakan hati yang diinduksi asetaminofen dengan memulihkan aktivitas antioksidan dan menekan proses peradangan. Zat gizi mikro, seperti ion anorganik dan vitamin hadir yang terkandung dalam air kelapa, memainkan peran penting dalam membantu sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh manusia (Mohamad *et al.*, 2018). Beberapa bukti

menunjukkan aksi antioksidan air kelapa. Pemberian air kelapa (6 mL/100 g berat badan) pada tikus betina yang diinduksi dengan karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) memulihkan aksi enzim antioksidan (superoksida dismutase dan kadar katalase) dan mengurangi peroksidasi lipid (Lima *et al.*, 2015).

#### **2.5.5.3. Mencegah stress oksidatif**

Air kelapa muda dapat mengurangi tekanan sistolik, menurunkan trigliserida, dan asam lemak bebas. Tikus dengan diet fruktosa yang diberikan air kelapa muda dapat mengurangi kadar malondialdehida (MDA) sebagai parameter peroksidasi lipid dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (Bhagya *et al.*, 2012). Air kelapa muda dapat mencegah stres oksidatif akibat paparan merkuri pada penambang emas tradisional (Zulaikhah & Sampurna, 2016).

#### **2.5.5.4. Menghambat aktivitas lipid peroksidase**

Tanda-tanda peroksidasi lipid termasuk kadar MDA. Kandungan ion organik dan anorganik dalam air kelapa yang lembut berperan penting dalam sistem antioksidan tubuh manusia yang dapat menormalkan fungsi sel, meningkatkan aktivitas antioksidan, meningkatkan pembentukan tulang, meningkatkan hemoglobin, ekspresi

gen, metabolisme asam amino, lemak dan karbohidrat (Priya & Ramaswamy, 2014). Pemberian 450 mL/hari air kelapa muda selama 30 hari mampu menurunkan kadar MDA pada penambang emas tradisional yang terpapar merkuri (Zulaikhah & Sampurna, 2016). Sebuah studi menunjukkan bahwa pemberian air kelapa muda mampu menurunkan kadar MDA sebagai penanda peroksidasi lipid (Agbafor *et al.*, 2015).

#### **2.5.5.5. Berefek antiinflamasi**

Air kelapa mengandung flavonoid. Komponen-komponen ini bertanggung jawab sebagai efek antiinflamasi yang kuat karena mereka menghambat sintesis prostaglandin (PG). Air kelapa dilaporkan memiliki potensi antioksidan karena komposisinya yang unik karena mengandung kinitin dan zat gizi mikro (Rao & Najam, 2016).

Air kelapa juga dilaporkan memiliki efek antihistamin yang berkontribusi pada aktivitas antiinflamasi. Selanjutnya, air kelapa mengandung asam absisat yang berkontribusi pada aktivitas antiinflamasi dengan mengaktifkan PPAR- $\gamma$  yang menghasilkan penghambatan secara langsung proses peradangan melalui jalur NF- $\kappa$ B. Air kelapa muda juga dapat menghambat

*monocytes chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang merupakan *sub family* dari *chemokine* yang diketahui sebagai kemotaktik kuat terhadap migrasi monosit (Rao & Najam, 2016).

### 2.3. Vitamin E

Vitamin merupakan senyawa yang dibutuhkan oleh organisme hidup namun tidak dapat dibutuhkan sendiri oleh organisme bersangkutan. Sebagian besar vitamin merupakan prekursor koenzim dan beberapa diantaranya juga merupakan prekursor pembawa sinyal. Vitamin E merupakan antioksidan utama larut lemak yang terdapat dalam sistem antioksidan sel dan terutama didapat dari diet. Vitamin E dapat ditemukan pada bahan-bahan makanan sepertiambah-cambahan (gandum, kedelai, kacang hijau, dan lain-lain) (Setyawati & Hartini, 2018).

Vitamin E memproteksi *poly unsaturated fatty acid* (PUFA) asam lemak tak jenuh ganda dan komponen-komponen lain dari membran sel serta lipoprotein densitas rendah (LDL) dari oksidasi oleh radikal bebas. Vitamin E terutama terletak diantara dua lapisan fosfolipid membran sel. Bentuk terpenting dari vitamin E yaitu  $\alpha$ -tokoferol (Bohm, 2018; Setyawati & Hartini, 2018). Bentuk lain dari vitamin E meliputi  $\beta$ -tokoferol,  $\gamma$ -tokoferol, dan  $\delta$ -tokoferol serta tokotreinol. Vitamin E memiliki peran utama memutus rantai piroses perioksidasi lipiid dengan cara mendonorkan sebuah atom hidrogen



(H) dari gugus oksida hidrogen (OH) pada radikal bebas sehingga terbentuk radikal vitamin E stabil dan bersifat proteksi (Setyawati & Hartini, 2018).

Pemberian vitamin E dosis 1,8 mg/200 gBB/hari di penelitian terdahulu pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok dapat bersinergi dengan kandungan vitamin C yang terdapat dalam air kelapa muda dalam menghambat proses peroksidasi lipid. Radikal vitamin E yang telah terbentuk bereaksi dengan vitamin C untuk membentuk radikal vitamin C yang selanjutnya radikal vitamin C tersebut dengan peran dari glutathion (GSH) akan beregenerasi menjadi vitamin C. GSH oleh enzim glutathion peroksidase (GPx) dioksidasi menjadi GSSH (glutathion teroksidasi) yang berikutnya kembali direduksi menjadi GSH oleh enzim GSH reduktase (Gred) dengan menyertakan NADPH sebagai pendonor elektron (Zulaikhah *et al.*, 2021b).

#### **2.4. Asap Rokok**

Asap rokok adalah asap yang dihasilkan dari pembakaran rokok. Asap tersebut terdiri dari dua komponen dimana sebagian besar yaitu 85% adalah gas mudah menguap dan 15% adalah aneka partikel yang terdispersi dalam asap rokok. Asap rokok terbagi dalam asap utama yaitu asap rokok yang dihirup kemudian langsung dihembuskan oleh perokok dan asap sampingan yaitu asap dari ujung rokok yang terbakar kemudian menyebar melalui udara bebas dan terhirup oleh lingkungan sekitar. Asap rokok menjadi radikal bebas eksogen (Klus *et al.*, 2016). Terdapat sekitar 1014 molekul radikal bebas yang terkandung dalam asap rokok (West, 2017).

Paparan asap rokok menjadi penyebab kerusakan organ paru-paru sebagai target utama paparan asap rokok (Zhou *et al.*, 2016). Asap rokok pada fase gas mengoksidasi PUFA secara langsung hingga menyebabkan peroksidasi lipid. Waktu paruh radikal dan oksidan bebas fase gas asap rokok tergolong pendek, namun demikian sangat mungkin untuk masuk ke dalam aliran darah dan mengakibatkan kerusakan oksidatif makromolekul (Lee *et al.*, 2017). Aldehida jenuh dan tak jenuh juga ditemukan pada fase gas, dengan sifat lebih stabil dibandingkan dengan radikal bebas dan  $H_2O_2$  akan tetapi mereka dapat menghasilkan ROS dengan cara masuk ke dalam darah dan berinteraksi dengan NADPH. Oleh karena itu, stres oksidatif tidak hanya terjadi di paru-paru tetapi dapat juga pada jaringan di luar paru (Fitria *et al.*, 2013).

Asap rokok pada fase partikel mengandung kompleks hidrokarbon yang bisa berikatan dengan nitrit oksida (NO) untuk membentuk senyawa radikal (Ghezzi, 2011). Waktu paruh fase partikel lebih panjang daripada fase gas. Pada fase ini radikal hidroksil dari  $H_2O_2$  dihasilkan oleh ion logam, kemudian menembus membran sel dan mengakibatkan stres oksidatif karena mereka bersifat mengikat molekul yang terlihat paling rentan (Petersen, 2017). Oksidan ditemukan dalam bentuk  $O_2$  dan NO pada fase gas. Senyawa tersebut dengan cepat membentuk molekul *peroxynitrite* ( $ONOO^-$ ). Radikal bebas dalam fase partikel adalah *semiquinone* yang dapat bereaksi dengan  $O_2$  untuk membentuk radikal superoksida dan  $H_2$  Oksidan ditemukan dalam bentuk  $O_2$  dan NO pada fase gas dan dengan cepat membentuk molekul

*peroxynitrite* (ONOO<sup>-</sup>). Radikal bebas dalam fase partikel adalah *semiquinone* yang dapat bereaksi dengan O<sub>2</sub> untuk membentuk radikal superoksida dan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Lushchak, 2012).

## **2.5. Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda Terhadap Kadar IL-1 pada Tikus putih jantan galur *Wistar* yang Dipapar Asap Rokok**

Paparan zat-zat toksik dari asap rokok yang sangat tinggi direspon dengan produksi kadar ROS yang berlebihan dan sebagai dampaknya, kadar antioksidan endogen yang terbatas tidak mampu menangkal semua radikal bebas tersebut sehingga terjadilah stres oksidatif. Kelanjutan dari stres oksidatif stimuli proses inflamasi melalui pensinyalan NF-κB atau melalui inflamosome. NF-κB dapat langsung mengaktivasi sitokin proinflamasi IL-1, sedangkan inflamosome melalui aktivasi pro-caspase 1/12 dan pro-IL-1 terlebih dahulu. Teraktivasi/terekspresinya IL-1 akan menstimuli sel-sel inflamasi lainnya sehingga terjadi inflamasi. Sementara itu, proses inflamasi sendiri juga merupakan faktor yang berkontribusi pada peningkatan ROS (Ingram & Diotallevi, 2017; Minatel *et al.*, 2016; Mittal *et al.*, 2014).

Air kelapa muda diduga dapat menurunkan kadar IL-1 pada tikus yang dipapar asap rokok melalui mekanisme antioksidan. Air kelapa disebut sebagai sumber antioksidan karena mengandung senyawa-senyawa seperti asam L-arginin, vitamin C, serta fenol. Senyawa-senyawa tersebut memiliki sifat antioksidan sehingga dapat menekan terbentuknya radikal bebas (ROS) akibat paparan asap rokok (Mohamad *et al.*, 2018; Ziska *et al.*, 2015; Zulaikhah & Sampurna, 2016). Peran L-arginin air kelapa muda dalam

menghambat inflamasi diduga terjadi melalui aktivitas antioksidan peptida (Liang *et al.*, 2018). L-arginine menghambat stres oksidatif dan menginduksi respon antioksidan endogen dengan cara menstimulasi sintesis *glutathione* dan mengaktifasi jalur *nuclear factor erythroid 2 related factor 2* (Nrf2) (Liang *et al.*, 2018). Nrf2 adalah faktor transkripsi yang terlibat dalam mekanisme pertahanan sel dalam merespon stres oksidatif (Layal *et al.*, 2015). L-arginine juga menjadi sumber NO, dan apabila NO meningkat maka oksidasi xantin (XO) dapat dihambat, sedangkan kadar SOD, kadar tiol total serta total antioksidan meningkat (Zulaikhah, 2020).

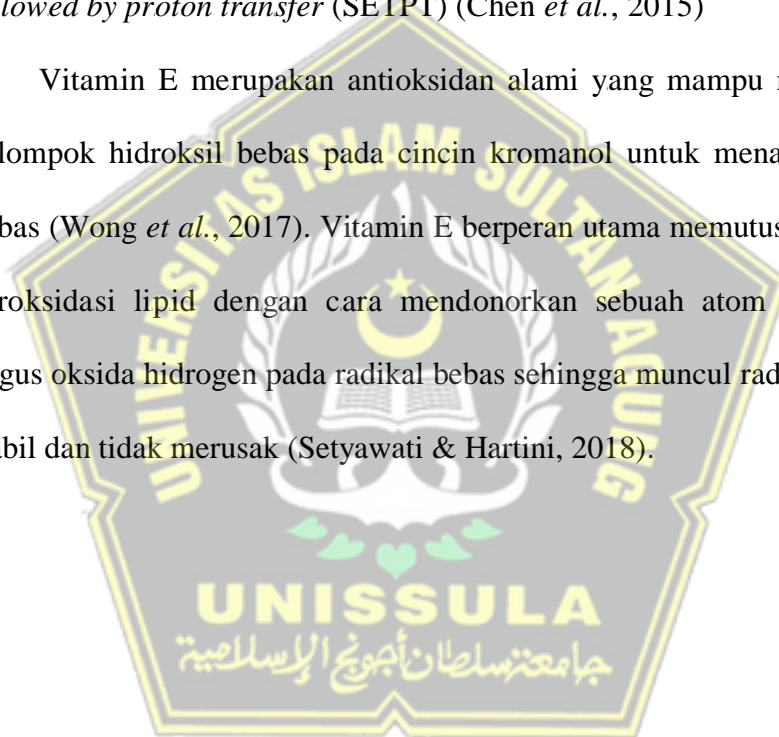
Vitamin C dalam air kelapa muda bertindak menurunkan generasi radikal bebas, meningkatkan aktivitas antioksidan serta menghambat proses peroksidasi lipid. Vitamin C dapat secara langsung menurunkan radikal superoksida, hidrogen peroksida dan oksigen reaktif ataupun secara tidak langsung dengan cara menghasilkan ikatan antioksidan membran, seperti  $\alpha$ -tokoferol, melalui pengikatan radikal peroksil dan oksigen tak berpasangan (Zulaikhah, 2020).

Jenis fenol utama dari air kelapa muda adalah katekin dan asam salisilat yang juga dikenal memiliki aktivitas antioksidan (Mahayothee *et al.*, 2016). Aktivitas antioksidan katekin ditunjukkan secara langsung dan tidak langsung. Secara langsung, katekin bertindak sebagai pemulung ROS dan pengkelat ion logam, sedangkan yang secara tidak langsung melalui induksi enzim antioksidan (SOD, GSH, dan CAT), menghambat enzim prooksidan (NADPH-oxidase, COX, iNOS, lipooksigenase, dan xanthine oxidase), serta

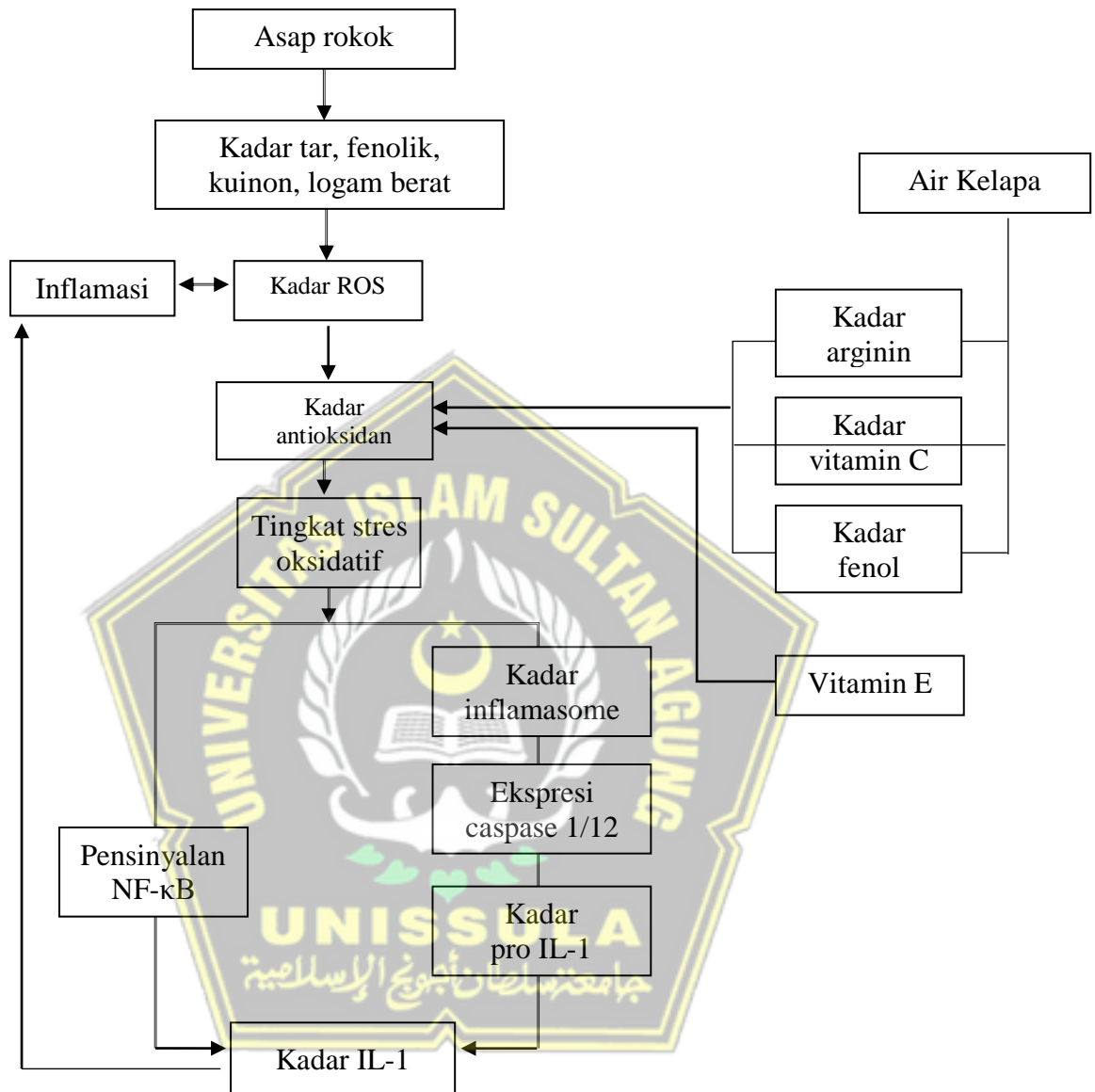
menghambat jalur pensinyalan terkait stres seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), pengaktivasi protein-1 (AP-1), juga *nuclear factor kappa beta*

(NF- $\kappa$ B) (Bernatoniene & Kopustinskiene, 2018). Mekanisme antioksidan asam salisilat yaitu dengan cara memutus rantai radikal bebas baik dengan cara *hidrogen atom transfer* (HAT) ataupun melalui *single electron transfer followed by proton transfer* (SETPT) (Chen *et al.*, 2015)

Vitamin E merupakan antioksidan alami yang mampu memanfaatkan kelompok hidroksil bebas pada cincin kromanol untuk menangkap radikal bebas (Wong *et al.*, 2017). Vitamin E berperan utama memutus rantai proses peroksidasi lipid dengan cara mendonorkan sebuah atom hidrogen dari gugus oksida hidrogen pada radikal bebas sehingga muncul radikal vitamin E stabil dan tidak merusak (Setyawati & Hartini, 2018).

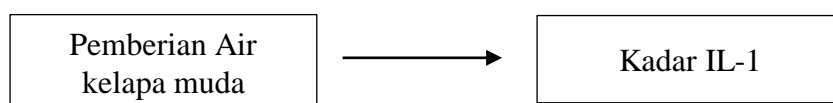


## 2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.4. Kerangka Teori

## 2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

## 2.8. Hipotesis

Pemberian air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar IL-1 pada tikus putih jantan galur *wistar* yang dipapar asap rokok



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian *posttest control group design*.

#### **3.2 Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1 Variabel**

###### 3.2.1.1 Variabel Bebas

Pemberian Air kelapa muda

###### 3.2.1.2 Variabel Terikat

Kadar IL-1

###### 3.2.1.3 Variabel Prakondisi

Paparan asap rokok

##### **3.2.2 Definisi Operasional**

###### 3.2.2.1 Paparan Asap Rokok

Paparan asap rokok adalah upaya yang dilakukan agar tikus uji terkena/menghirup asap hasil pembakaran 3 batang rokok kretek per hari selama 14 hari. Paparan asap rokok dilakukan dengan cara menempatkan tikus dalam *smoking chamber* (Wahid *et al.*, 2019).

Skala: ordinal



### 3.2.2.2 Pemberian Air Kelapa Muda

Air yang terdapat pada buah kelapa hijau (lapisan endosperma berwarna hijau). Air kelapa muda yang digunakan berasal dari buah kelapa usia 5-6 bulan yang didapatkan dari daerah Jogja dan sekitarnya. Diberikan secara sonde oral selama 14 hari dengan dosis 8 ml/200gBB/hari dalam dosis terbagi dua kali sehari diberikan pagi dan siang hari masing-masing sebanyak 4 mL/200gBB untuk menyesuaikan dengan daya tampung maksimal lambung tikus yaitu sebesar 5 mL (Zulaikhah *et al.*, 2015).

Skala: ordinal

### 3.2.2.3 Kadar IL-1

Kadar IL-1 adalah kadar sitokin proinflamasi tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok, dengan pengambilan sampel plasma dan diukur menggunakan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Hasil nilai kadar IL-1 yang ditetapkan adalah satuan (pg/mL)

Skala: rasio

## 3.3 Populasi dan Sampel

### 3.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipelihara di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta.

### 3.3.2 Sampel

Sampel penelitian yaitu bagian dari populasi yang memenuhi kriteria berikut:

1. Kriteria inklusi sebagai berikut:
  - a) Umur : 6-8 minggu
  - b) Berat badan : 150-200 gram
2. Kriteria eksklusi sebagai berikut:
  - a. Tikus sakit atau mati saat masa adaptasi.
  - b. Tikus sakit atau mati saat penelitian berlangsung.
  - c. Tikus pernah digunakan untuk eksperimen lain.

Besar sampel minimal untuk binatang coba dihitung dengan rumus (Arifin & Zahiruddin, 2017):

$$n = DF/k + 1$$

$n$  = jumlah sampel

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

$k$  = jumlah kelompok uji (4 kelompok)

sehingga besar sampel penelitian ini adalah:

$$\text{Minimal} = 10/4 + 1 = 3,5 \sim 4$$

$$\text{Maksimal} = 20/4 + 1 = 6$$

Jumlah kelompok yang diuji sebanyak 4 kelompok sehingga besar sampel yang disarankan adalah 4 sampai 6, sehingga penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus jantan galur *wistar*

### 3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

#### 3.4.1 Instrumen penelitian

1. Kandang tikus ukuran 35 x 27 x 12 cm
2. *Smoking chamber*
3. Mikrohematokrit tubes
4. Kapas steril
5. Ependorf
6. Elisa reader
7. Sonde

#### 3.4.2 Bahan penelitian

1. Tikus putih jantan galur *wistar*
2. Air kelapa muda
3. Aquadest
4. Human IL-1 antibodi
5. Streptavidin
6. Reagen TMB
7. *Stop solution*
8. IL-1 Elisa Kit
9. Larutan EDTA

### 3.5 Cara Penelitian

#### 3.5.1. Pengajuan *Ethical Clearance*

*Ethical clearance* penelitian diajukan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

### 3.5.2. Penetapan dosis air kelapa muda

Dosis air kelapa muda yang digunakan mengacu pada penelitian sebelumnya yaitu menggunakan dosis 8 mL/200 gBB/hari (Zulaikhah, 2017). Pemberian air kelapa muda dilakukan dengan cara menarik kulit kuduk tikus dengan tangan kiri dengan posisi kulit tersebut terjepit oleh ibu jari dan telunjuk, dan diperkuat dengan jepitan pangkal ibu jari dengan jari lainnya pada kulit punggung tikus, kemudian ekor dikait dengan kelingking tangan kiri. Sonde yang telah diisi air kelapa muda kemudian dimasukkan secara hati-hati hingga sampai ke lambung, setelah sonde dipastikan sudah masuk dalam lambung air kelapa muda kemudian dipompakan keluar. Volume air kelapa muda yang dimasukkan ke dalam lambung adalah 4 mL/200 gBB dalam satu kali pemberian di pagi hari dan diulang pada siang hari pada dosis yang sama (Prodi DIK, 2019). Pemberian air kelapa muda dilakukan pada 2 jam setelah paparan asap rokok (Rusmini *et al.*, 2019).

### 3.5.3. Adaptasi Hewan Coba

Tikus diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari agar dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan tinggal yang baru atau di lokasi penelitian (laboratorium hewan coba) dan untuk meminimalkan stres saat dilakukan penelitian.

#### **3.5.4. Menyiapkan Kandang Tikus Beserta Tempat Pakan dan Minumnya**

Kandang yang digunakan untuk tikus berukuran 35 x 27 x 12 cm. Kandang didalamnya disediakan tempat pakan dan botol air minum yang terbuat dari plastik bervolume 265 ml, diberi alas sekam padi dan diberikan penutup ventilasi kawat kasa.

#### **3.5.5. Paparan Asap Rokok**

Jumlah rokok kretek yang digunakan merujuk pada penelitian terdahulu yaitu sebanyak 3 batang/hari selama 14 hari (Aditya *et al.*, 2014; Wahid *et al.*, 2019). Pada penelitian Adyttia *et al.* (2014) kelompok tikus yang dipapar asap rokok memiliki kadar MDA sebesar 13,7 ppm jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kadar MDA pada tikus normal (0,09 ppm). Pada penelitian Wahid *et al.* (2019) diperoleh peningkatan kadar MDA organ paru hingga 4 kali lipat (0,214 ppm) dibandingkan dengan kadar MDA paru pada tikus normal yaitu 0,036 ppm (Wahid *et al.*, 2019).

Cara paparan dilakukan dengan memindahkan tikus dalam *smoking chamber* sesuai pembagian kelompok. *Smoking chamber* adalah kotak pengasapan dengan sekat jeruji untuk memisahkan tikus dengan ujung rokok yang dibakar. Tikus yang dimasukkan ke dalam *smoking chamber* dapat terpapar asap rokok secara langsung. Paparan asap rokok diberikan dalam berulang kali hembusan asap menggunakan tabung injeksi sampai rokok terbakar habis (Aditya *et*

*al.*, 2014; Wahid *et al.*, 2019). Jumlah rokok yang dibakar dalam satu hari sebanyak 3 batang dibagi dalam dua waktu pembakaran masing-masing sebanyak 1,5 batang dilakukan pada jam 08.00 dan 14.00. Cara pemaparan asap rokok dilakukan dengan menempatkan tikus pada smoking chamber yang dilengkapi dengan dua lubang, dimana yang pertama berfungsi sebagai jalan pengeluaran hasil pemaparan asap rokok kretek, sedangkan lubang kedua untuk memasukkan rokok kretek yang telah dinyalakan. Hembusan rokok kretek dibuat dari alat *smoking pump* sampai rokok mati.

#### 3.5.6. Pemberian Perlakuan

1. Kelompok 1 (K1 = kontrol normal): kelompok tikus yang hanya diberi pakan standar *ad libitum* + aquadest.
2. Kelompok 2 (K2 = kontrol negatif): kelompok tikus yang diberi pakan standar *ad libitum* + aquadest dan dipapar asap rokok kretek.
3. Kelompok 3 (K3 = perlakuan): kelompok tikus yang diberi pakan standar *ad libitum* + aquadest dan dipapar asap rokok kretek ditambah diberi air kelapa muda 8 mL/200 gBB/hari selama 14 hari.
4. Kelompok 4 (K4 = kontrol positif): kelompok tikus yang diberi pakan standar *ad libitum* + aquadest dan dipapar asap rokok kretek ditambah diberi vitamin E dosis 1,8 IU/200gBB/hari selama 14 hari

### **3.5.7. Proses terminasi hewan coba, pengambilan sampel darah**

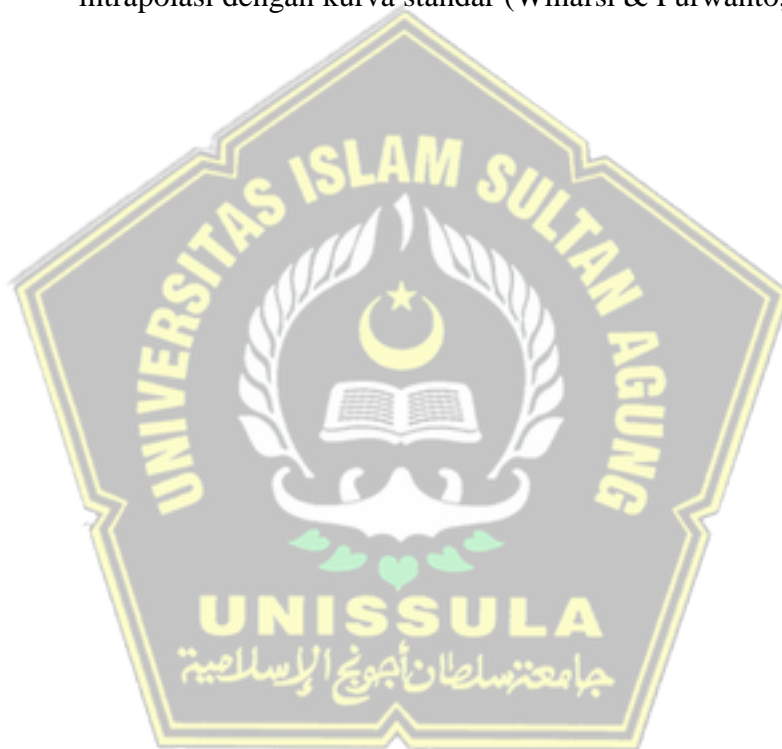
3.5.7.1 Setelah akhir pemberian perlakuan, tikus dipuasakan selama 12 jam kemudian dilanjutkan dengan pengambilan sampel darah menggunakan tabung mikrohematokrit, ependorf penampung darah yang sudah disterilkan juga kapas steril. Pengambilan darah dilakukan dengan menusukkan tabung hematokrit pada vena oftalmikus pada sudut bola mata tikus secara periorbita kemudian diputar perlahan-lahan sampai hingga darah keluar dan lanjut ditampung dalam ependorf sebanyak 2cc. Tabung mikrohematokrit lalu dicabut setelah darah yang diperlukan dirasa cukup. Sisa darah pada sudut bola mata tikus dibersihkan dengan kapas steril.

3.5.7.2 Sampel darah ditempatkan dalam tabung venojeck yang telah diisi EDTA kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit sehingga didapat dua lapisan yaitu bagian atas adalah plasma sedangkan bagian bawah yaitu eritrosit. Keduanya dipisahkan, bagian plasma adalah bagian yang akan digunakan untuk pemeriksaan kadar IL-1 (Winarsi & Purwanto, 2010).

### **3.5.8. Cara Pemeriksaan Kadar IL-1**

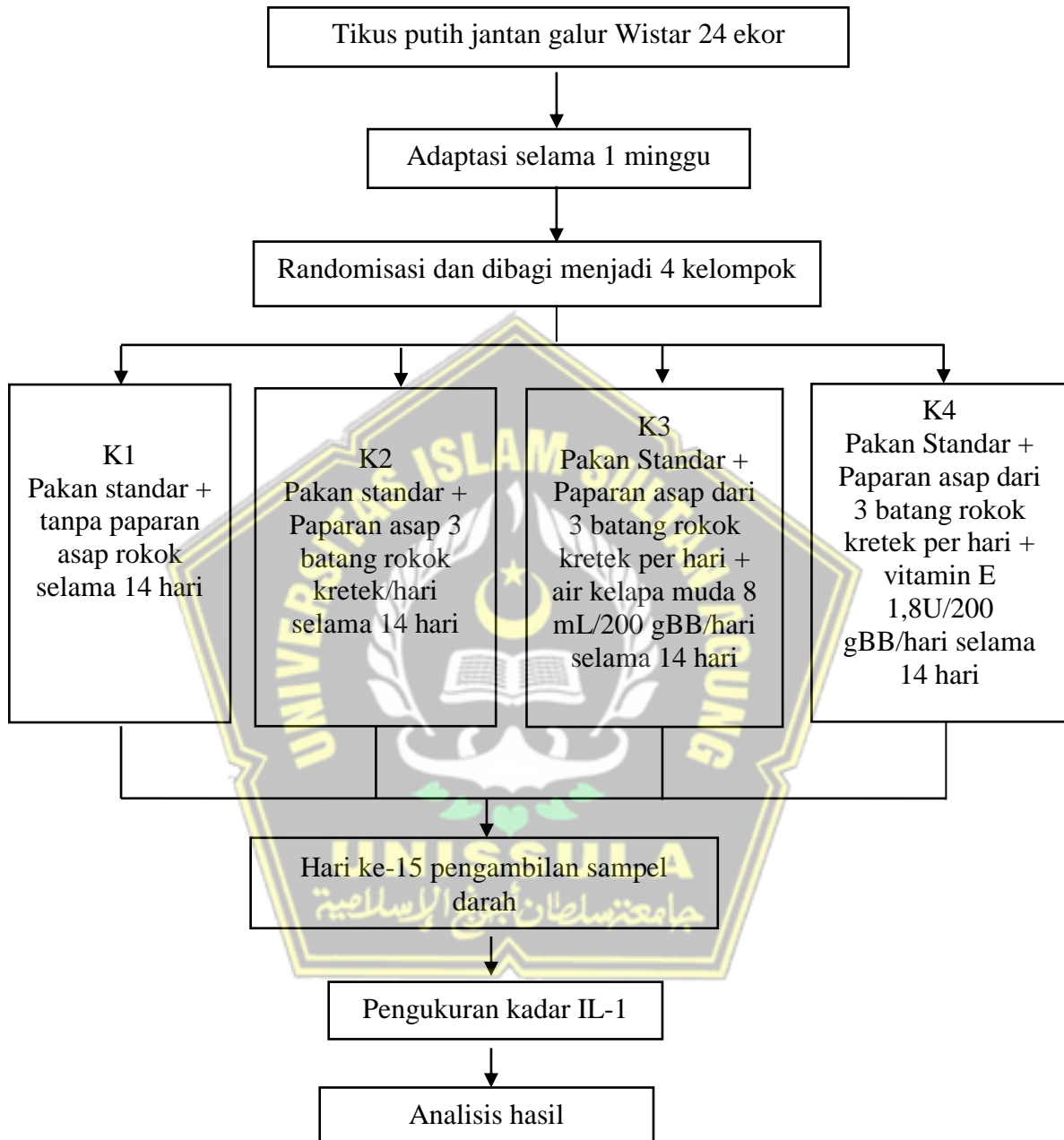
Plasma dimasukkan ke dalam sumuran berisi larutan standar sebanyak 100  $\mu$ L, ditutup dan diinkubasi semalaman pada suhu 4<sup>0</sup>C. Berikutnya ditambahkan antibodi sebanyak 100  $\mu$ L ke setiap sumuran diinkubasi lagi selama 1 jam pada suhu ruang. Plate

kemudian dicuci, dan ditambahkan larutan Streptavidin sebanyak 100  $\mu$ L dan diinkubasi selama 45 menit pada suhu ruang. Reagen TMB sebanyak 100  $\mu$ L ditambahkan setelah plate dicuci, dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu ruang dan kondisi gelap. Terakhir ditambahkan 50  $\mu$ L stop solution, dan dibaca dengan Elisa Reader pada panjang gelombang 450 nm dan kadar IL-1 didapat dari intrapolasi dengan kurva standar (Winarsi & Purwanto, 2010).





### 3.6 Alur Penelitian



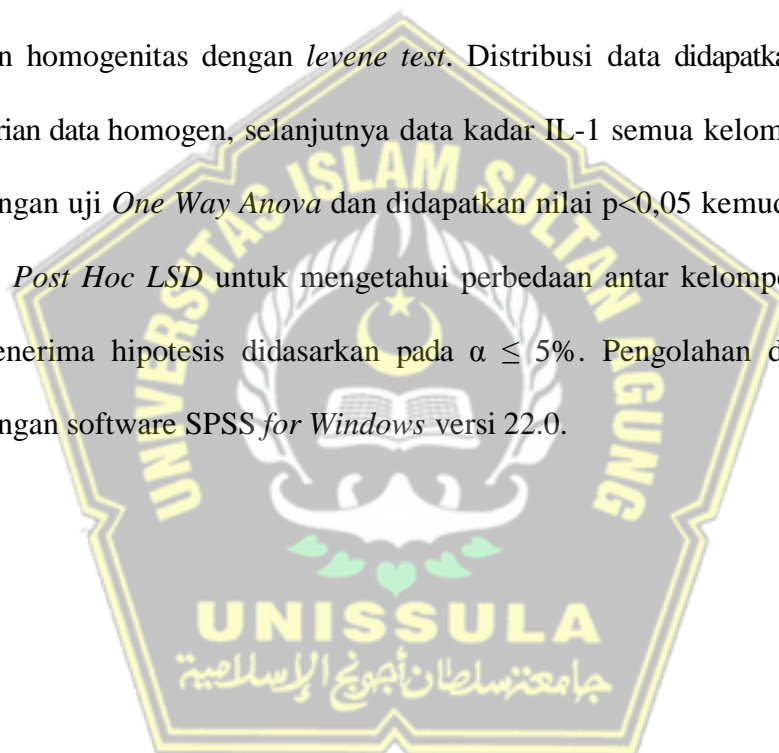
Gambar 3.1. Alur penelitian

### 3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium PAU PSPG UGM Yogyakarta pada bulan November 2021 sampai bulan Maret 2022.

### 3.8 Analisis Hasil

Data kadar IL-1 merupakan data dengan skala variabel rasio. Analisis yang pertama kali dilakukan adalah uji normalitas dengan uji *Shapiro wilks* dan homogenitas dengan *levene test*. Distribusi data didapatkan normal dan varian data homogen, selanjutnya data kadar IL-1 semua kelompok dianalisis dengan uji *One Way Anova* dan didapatkan nilai  $p < 0,05$  kemudian dilakukan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Keputusan menerima hipotesis didasarkan pada  $\alpha \leq 5\%$ . Pengolahan data dilakukan dengan software *SPSS for Windows* versi 22.0.



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian air kelapa muda (*Cocos nucifera L.*) terhadap kadar interleukin-1 (IL-1) pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok ini telah dilakukan di Laboratorium PAU PSPG UGM Yogyakarta. Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari Komisi Bioetika Penelitian Kesehatan dan Kedokteran FK Unissula Semarang. Subjek penelitian terdiri atas 24 ekor tikus putih jantan galur *Wistar* yang dibagi secara random menjadi empat (4) kelompok setelah dilakukan adaptasi selama 1 minggu. Kelompok terdiri atas kelompok kontrol normal (K1), kontrol negatif (K2), perlakuan dengan air kelapa muda (K3), dan perlakuan dengan vitamin E (K4). Kelompok K2 sampai dengan K4 dipapar dengan asap yang berasal dari pembakaran 3 batang rokok kretek per hari selama 14 hari yang dibagi dalam 2x pemaparan. Kelompok K3 selanjutnya diberi air kelapa muda dengan dosis 8 mL/200gBB/hari, sedangkan untuk kelompok K4 diberi vitamin E dosis 1,8IU/200gBB/hari. Pemberian air kelapa muda ataupun vitamin E dilakukan 2x per hari dalam dosis terbagi, 2 jam setelah pemaparan asap rokok.

Hari ke-15 dilakukan pengambilan sampel darah guna pengukuran kadar IL-1 menggunakan alat *Elisa Reader* pada panjang gelombang 450 nm. Deskripsi hasil pengukuran kadar IL-1 ditunjukkan Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Hasil Uji Deskripsi Statistik Kadar IL-1

Nama Kelompok	n	Kadar IL-1 (pg/mL) Mean $\pm$ SD
K1	6	0,27 $\pm$ 0,03
K2	6	1,72 $\pm$ 0,06
K3	6	1,15 $\pm$ 0,03
K4	6	0,97 $\pm$ 0,04

Berdasarkan Tabel 4.1 didapatkan rerata kadar IL-1 tertinggi pada K2 (1,72  $\pm$  0,06 pg/mL) sedangkan yang terendah pada K1 (0,27  $\pm$  0,03 pg/mL). Kadar IL-1 di K3 (1,15  $\pm$  0,03 pg/mL) dan K4 (0,97  $\pm$  0,04 pg/mL) tampak lebih rendah daripada di K2 namun lebih tinggi daripada di K1. Data kadar IL-1 selanjutnya dianalisis dengan uji *Shapiro Wilk* untuk mengetahui data memiliki sebaran normal atau tidak dan uji *Levene* untuk mengetahui varian data homogen atau tidak.

Tabel 4.2. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Kadar IL-1

Kelompok	Sig	Keterangan	
Normalitas	K1	0,804	Sebaran data normal
	K2	0,458	Sebaran data normal
	P1	0,664	Sebaran data normal
	P2	0,634	Sebaran data normal
Homogenitas	0,399	Varian data homogen	

Uji *Shapiro Wilk* menghasilkan nilai signifikansi di atas 0,05 pada masing-masing kelompok, menunjukkan bahwa semua kelompok memiliki data yang berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas menggunakan uji *Levene* didapatkan nilai  $p = 0,399$  ( $p > 0,05$ ) sehingga dinyatakan memiliki varian data homogen pada keempat kelompok.

Berikutnya dilakukan analisis dengan uji *One Way Anova* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan kadar IL-1 antar keempat kelompok dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* LSD untuk perbandingan kadar IL-1 antar kelompok. Hasil analisis dengan uji *One Way Anova* dan *Post Hoc LSD* dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 4.3. Hasil Analisis One Way Anova dan Post Hoc LSD

Nilai p <i>One Way Anova</i>	Pebandingan kelompok	Nilai p <i>Post Hoc LSD</i>	Keterangan
0,000	K1 dengan K2	0,000	Ada perbedaan
	K1 dengan K3	0,000	Ada perbedaan
	K1 dengan K4	0,000	Ada perbedaan
	K2 dengan K3	0,000	Ada perbedaan
	K2 dengan K4	0,000	Ada perbedaan
	K3 dengan K4	0,000	Ada perbedaan

Berdasarkan Tabel 4.3. Nilai p dari uji *One Way Anova* adalah 0,000 ( $p < 0,05\%$ ), hipotesis diterima, artinya pada tingkat signifikansi 5% terdapat perbedaan kadar IL-1 pada keempat kelompok. Berikutnya dari hasil uji *Post Hoc* LSD didapatkan nilai p sebesar 0,000 pada semua perbandingan kadar IL-1 antar dua kelompok, menunjukkan bahwa kadar IL-1 antar dua kelompok semua berbeda signifikan. Kadar IL-1 pada kelompok K2-K4 secara signifikan lebih tinggi daripada di K1. Kadar IL-1 di kelompok K3-K4 secara signifikan lebih rendah daripada di K2, dan kadar IL-1 di kelompok K4 secara signifikan lebih rendah daripada di K3.

## 4.2. Pembahasan

Pemberian paparan asap rokok kretek sebanyak 3 batang/hari selama 14 hari pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* di kelompok K2 ditujukan untuk memperoleh efek negatif paparan asap rokok bagi kesehatan diantaranya yaitu mencetuskan proses inflamasi tak terarah yang menjadi akar penyebab munculnya penyakit-penyakit kronis (Kumar *et al.*, 2020). Salah satu marker dari inflamasi yaitu IL-1. Pada penelitian ini kadar IL-1 pada kelompok K2 didapatkan tertinggi dan secara signifikan lebih tinggi daripada di tiga kelompok lainnya. Hasil ini membuktikan bahwa paparan asap rokok benar dapat memicu inflamasi tak terarah yang ditunjukkan dengan tingginya kadar sitokin proinflamasi IL-1. Bukti tersebut relevan dengan pendapat yang menyatakan bahwa IL-1 adalah sitokin proinflamasi yang berperan pada munculnya penyakit akibat paparan asap rokok. Inflamasi terjadi karena adanya peningkatan radikal bebas oleh paparan asap rokok (Kaneko *et al.*, 2019).

Melalui pemberian air kelapa muda (*Cocos nucifera L.*), kadar IL-1 pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* yang diinduksi asap rokok 3 batang/hari selama 14 hari dapat direduksi. Hasil tersebut tampak dari adanya perbedaan kadar IL-1 yang signifikan antara kelompok K3 dengan K2. Kadar IL-1 di K3 lebih rendah daripada di K2. Reduksi kadar IL-1 oleh air kelapa muda disebabkan adanya antioksidan di dalamnya (Rukmini *et al.*, 2017). Zat-zat antioksidan dalam air kelapa muda tersebut antara lain asam L-arginin, vitamin C, serta fenol (Mohamad *et al.*, 2018; Ziska *et al.*, 2015; Zulaikhah & Sampurna, 2016). L-arginin bertindak sebagai antioksidan peptida (Li *et al.*, 2018) yang menstimulasi

sintesis glutathione dan mengaktivasi jalur Nrf2 (Liang *et al.*, 2018). Nrf2 berperan sebagai pertahanan sel dalam merespon stres oksidatif (Loyal *et al.*, 2015). L-arginine menghambat oksidasi xantin (XO) dan membantu meningkatkan antioksidan endogen (Zulaikhah, 2020).

Vitamin C dalam air kelapa muda juga memiliki aktivitas antioksidan dengan cara mendonorkan atom hidrogen yang berasal dari atom karbon kedua atau ketiga untuk menetralkan radikal bebas. Radikal bebas yang diikat dengan atom hidrogen dari vitamin C kemudian dioksidasi menjadi asam dehidroaskorbat yang dapat diubah kembali menjadi asam askorbat sehingga jumlah elektron yang dilepaskan bisa menjadi lebih banyak (Pehlivan, 2017). Fenol dalam air kelapa muda berupa katekin dan asam salisilat (Mahayothee *et al.*, 2016). Katekin memiliki aktivitas antioksidan langsung dan tidak langsung. Secara langsung dengan cara memulung ROS dan mengkkelat ion logam, sedangkan secara tidak langsung dengan menginduksi enzim-enzim antioksidan, menghambat enzim prooksidan, dan menghambat jalur pensinyalan terkait stres (Mahayothee *et al.*, 2016). Asam salisilat bertindak memutus rantai radikal bebas dengan cara menstansfer atom hidrogen atau dengan cara mentransfer elektron tunggal diikuti dengan transfer proton (Chen *et al.*, 2015). Hasil mengenai efek pemberian air kelapa muda dalam menurunkan kadar IL-1 pada tikus putih jantan galur *wistar* yang dipapar asap rokok ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa air kelapa muda mampu menurunkan radikal bebas dan menurunkan peroksidasi lipid pada tikus coba karena mengandung L-arginine (30 mg/dL) dan vitamin C (15 mg/100 mL) (Anithakumari, 2017).

Efek reduksi kadar IL-1 akibat paparan asap rokok juga ditunjukkan oleh pemberian vitamin E, karena vitamin mampu memanfaatkan kelompok hidroksil bebas pada cincin kromanol untuk menangkap radikal bebas (Wong *et al.*, 2017). Vitamin E berperan utama memutus rantai proses peroksidasi lipid dengan cara mendonorkan satu atom H- dari gugus OH pada radikal bebas sehingga terbentuk radikal vitamin E yang stabil dan tidak bersifat merusak (Setyawati & Hartini, 2018). Hasil ini relevan dengan penelitian terdahulu bahwa penggunaan vitamin E pada dosis 1,8IU/200 gBB/hari selama 14 hari pada tikus putih jantan galur *wistar* yang dipapar asap rokok dapat menghambat produksi sitokin-sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6 dan C reactive protein (CRP) pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* yang dipapar asap rokok (Zulaikhah *et al.*, 2021a).

Kadar IL-1 di kelompok K3 masih lebih tinggi daripada kelompok K4, menunjukkan bahwa efektifitas air kelapa muda dalam menurunkan kadar IL-1 pada tikus yang dipapar asap rokok masih dibawah efektifitas vitamin E yang sudah dikenal manfaat antioksidannya. Kadar IL-1 di kelompok K3 dan K4 masih lebih tinggi daripada kadar IL-1 pada K1, menunjukkan bahwa pemberian air kelapa muda pada dosis 8 mL/200gBB/hari ataupun vitamin E dalam dosis 1,8 IU/200gBB/hari belum dapat menghasilkan kadar IL-1 yang setara dengan kondisi normal.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu dosis pemberian air kelapa muda ataupun vitamin E yang digunakan kurang bervariasi sehingga menyebabkan tidak diketahui dosis berapa yang efektif untuk dapat menurunkan kadar IL-1 hingga bisa mencapai kadar normal. Keterbatasan lain penelitian ini adalah menguji efek



air kelapa muda ataupun vitamin E secara tunggal dan tidak dikombinasikan, sehingga tidak diketahui apakah kombinasi antara air kelapa muda dan vitamin E dapat berefek sinergis terhadap kadar IL-1 pada tikus yang dipapar asap rokok.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Terdapat pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar IL-1 pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok.
- 5.1.2. Rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih jantan galur *Wistar* yang tidak dipapar asap rokok adalah yang terendah yaitu  $0,27 \pm 0,03$  pg/mL.
- 5.1.3. Rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok adalah yang tertinggi yaitu  $1,72 \pm 0,06$  pg/mL.
- 5.1.4. Rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok dan diberi air kelapa muda dengan dosis 8 mL/200gBB/hari adalah  $1,15 \pm 0,03$  pg/mL.
- 5.1.5. Rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok dan diberi air vitamin E dosis 1,8IU/200gBB/hari  $0,97 \pm 0,04$  pg/mL.
- 5.1.6. Terdapat perbedaan rerata kadar IL-1 antara kelompok tikus putih jantan galur *Wistar* yang tidak dipapar asap rokok dengan kelompok yang hanya dipapar asap rokok ataupun dengan kelompok yang dipapar asap rokok dan diberi air kelapa muda maupun vitamin E.

## 5.2. Saran

Berdasarkan keterbatasan penelitian ini maka saran untuk penelitian mendatang yakni:

- 5.2.1. Meneliti perbedaan pengaruh berbagai variasi dosis pemberian air kelapa muda terhadap kadar IL-1 pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* yang dipapar asap rokok.
- 5.2.2. Meneliti perbandingan pengaruh pemberian air kelapa muda dan vitamin E baik secara tunggal maupun kombinasi terhadap kadar IL-1 pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* yang dipapar asap rokok.



## DAFTAR PUSTAKA

- Adyitia, A., Untari, E.K. & Wahdaningsih, S. 2014. Efek Ekstrak Etanol Daun *Premna cordifolia* terhadap Malondialdehida Tikus yang Dipapar Asap Rokok. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(2): 104–115.
- Agbafor, K., ELOM, S., Ogbanshi, M., OKO, A., Uraku, A., Nwankwo, V., Ale, B. & OBIUDU, K. 2015. Antioxidant Property and Cardiovascular Effects of Coconut (*Cocos nucifera*) Water. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 5(4): 259–263.
- Anithakumari, P. 2017. October 2017. *Family Court Review*, 55(4): 491–492.
- Arifin, W.N. & Zahiruddin, W.M. 2017. Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(5): 101–105.
- Bernatoniene, J. & Kopustinskiene, D.M. 2018. The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress. *Molecules*, 23(4): 1–11.
- Bernhard, D. & Messner, B. 2014. Smoking and Cardiovascular Disease Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 509–514. Tersedia di <http://ahajournals.org>.
- Bhagya, D., Prema, L. & Rajamohan, T. 2012. Therapeutic Effects of Tender Coconut Water on Oxidative Stress in fructose Fed Insulin Resistant Hypertensive Rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 270–276.
- Bohm, V. 2018. Antioxidants. V. Bohm, ed., *MDPI Books*, 1 ed. Switzerland: MDPI, hal.1.
- Caliri, A.W., Tommasi, S. & Besaratinia, A. 2021. Relationships Among Smoking, Oxidative Stress, Inflammation, Macromolecular Damage, and Cancer. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 787: 108365. Tersedia di <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108365>.
- Cappelletti, M., Ferrentino, G., Endrizzi, I., Aprea, E., Betta, E., Corollaro, M.L., Charles, M., Gasperi, F. & Spilimbergo, S. 2015. High Pressure Carbon Dioxide Pasteurization of Coconut Water: A Sport Drink With High Nutritional and Sensory Quality. *Journal of Food Engineering*, 145: 73–81.
- Chen, Y., Xiao, H., Zheng, J. & Liang, G. 2015. Structure-Thermodynamics-Antioxidant Activity Relationships of Selected Natural Phenolic Acids and Derivatives: An Experimental and Theoretical Evaluation. *PLoS ONE*, 10(3): e0121276.
- Fitria, F., Triandhini, R.R., Mangimbulude, J.C., Karwur, F.F., Triandini, R., C.Mangimbulude, J. & Karwur, F.F. 2013. Merokok dan Oksidasi DNA. *Sains Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 5(2): 113–120.
- Gagné-Ouellet, V., Jacques, É., Boucher-Lafleur, A.M., Plante, S., Bouchard, L., Chakir, J. & Laprise, C. 2014. Tobacco Smoke Induces Changes in IL-1

- Family in Bronchial Epithelial Cells Obtained from Asthmatic Individuals. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 10(2): 4–5.
- Ghezzi, P. 2011. Role of Glutathione in Immunity and Inflammation in the Lung. *International Journal of General Medicine*, 4: 105–113.
- Giri, S.S., Sukumaran, V., Sen, S.S. & Park, S.C. 2018. Use of a Potential Probiotic, *Lactobacillus casei* L4, in the Preparation of Fermented Coconut Water Beverage. *Frontiers in Microbiology*, 9(AUG): 1–9.
- Halim, H.H., Dee, E.W., Dek, M.S.P., Hamid, A.A., Ngalm, A., Saari, N. & Jaafar, A.H. 2018. Ergogenic Attributes of Young and Mature Coconut (*Cocos nucifera* L.) Water Based on Physical Properties, Sugars and Electrolytes Contents. *International Journal of Food Properties*, 21(1): 2378–2389.
- Ingram, S. & Diotallevi, M. 2017. Reactive Oxygen Species: Rapid fire in Inflammation. *Biochemist*, 39(4): 30–33.
- Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T., Morikawa, S. & Masumoto, J. 2019. The Role of Interleukin-1 in General Pathology. *Inflammation and Regeneration*, 39(1): 1–16.
- Klus, H., Boenke-Nimphius, B. & Müller, L. 2016. Cigarette Mainstream Smoke: The Evolution of Methods and Devices for Generation, Exposure and Collection. *Beitrage zur Tabakforschung International/ Contributions to Tobacco Research*, 27(4): 137–274.
- Kumar, V., Abbas, A.K. & Aster, J.C. 2020. *Buku Ajar Patologi Robbins-E-Book*. 10 ed. Singapore: Elsevier Singapore Pte Ltd.
- Layal, K., Soetikno, V., Nafrialdi, Arozal, W., Prijanti, A.R. & Wuyung, P.E. 2015. *Efek Kuersetin Terhadap Ginjal Tikus Model Penyakit Ginjal Kronik Melalui Jalur Nuclear Factor-Erythroid-2 Related Factor 2 (NRF2)*. Universitas Indonesia. Tersedia di <https://lontar.ui.ac.id/detail?id=20415478&lokasi=lokal>.
- Lee, K.H., Jeong, J., Koo, Y.J., Jang, A.H., Lee, C.H. & Yoo, C.G. 2017. Exogenous Neutrophil Elastase Enters Bronchial Epithelial Cells and Suppresses Cigarette Smoke Extract–Induced Heme Oxygenase-1 By Cleaving Sirtuin 1. *Journal of Biological Chemistry*, 292(28): 11970–11979.
- Li, R., Jia, Z. & Trush, M.A. 2016. Defining ROS in Biology and Medicine. *React Oxyg Species (Apex)*, 1(1): 9–21.
- Li, Y., Zheng, Y., Zhang, Y., Xu, J. & Gao, G. 2018. Antioxidant Activity of Coconut (*Cocos nucifera* L.) Protein Fractions. *Molecules*, 23(3): 1–11.
- Liang, M., Wang, Z., Li, H., Cai, L., Pan, J., He, H., Wu, Q., Tang, Y., Ma, J. & Yang, L. 2018. L-Arginine Induces Antioxidant Response to Prevent Oxidative Stress via Stimulation Of Glutathione Synthesis and Activation of Nrf2 Pathway. *Food and Chemical Toxicology*, 115: 315–28.

- Lima, E.B.C., Sousa, C.N.S., Meneses, L.N., Ximenes, N.C., Santos Júnior, M.A., Vasconcelos, G.S., Lima, N.B.C., Patrocínio, M.C.A., Macedo, D. & Vasconcelos, S.M.M. 2015. *Cocos nucifera* (L.) (arecaceae): A Phytochemical and Pharmacological Review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(11): 953–964.
- Lu, Q., Gottlieb, E. & Rounds, S. 2018. Effects of *cigarette smoke* on *pulmonary endothelial cells*. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 314(5): L743–L756.
- Lushchak, V.I. 2012. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. *Journal of Amino Acids*, 2012: 1–26.
- Mahayothee, B., Koomyart, I., Khuwijitjaru, P., Siritongwilaichat, P., Nagle, M. & Müller, J. 2016. Phenolic Compounds, Antioxidant Activity, and Medium Chain Fatty Acids Profiles of Coconut Water and Meat at Different Maturity Stages. *International Journal of Food Properties*, 19(9): 2041–2051. Tersedia di <http://dx.doi.org/10.1080/10942912.2015.1099042>.
- Manivannan, A., Bhardwaj, R., Padmanabhan, S., Suneja, P., Hebbar, K.B. & Kanade, S.R. 2018. *Biochemical and nutritional characterization of coconut (Cocos nucifera L.) haustorium*. *Food Chemistry*, .
- Minatel, I.O., Francisqueti, F.V., Corrêa, C.R. & Pereira Lima, G.P. 2016. Antioxidant activity of Y-oryzanol: A complex network of interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8).
- Mittal, M., Siddiqui, M.R., Tran, K., Reddy, S.P. & Malik, A.B. 2014. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants and Redox Signaling*, 20(7): 1126–1167.
- Mohamad, N.E., Yeap, S.K., Beh, B.K., Ky, H., Lim, K.L., Ho, W.Y., Sharifuddin, S.A., Long, K. & Alitheen, N.B. 2018. Coconut water vinegar ameliorates recovery of acetaminophen induced liver damage in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1): 1–9.
- Nasronudin 2011. *Penyakit Infeksi di Indonesia Solusi Kini dan Mendatang*. Kedua ed. Surabaya: Airlangga University Press.
- Nsonwu-Anyanwu, A., Offor, S. & John, I. 2018. Cigarette Smoke and Oxidative Stress Indices in Male Active Smokers. *Reactive Oxygen Species*, (January).
- Pehlivan, F.E. 2017. Vitamin C: An Antioxidant Agent. A. Hamza, ed., *Vitamin C*. London: IntechOpen, hal.27. Tersedia di <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>.
- Petersen, R.C. 2017. *Pathology Treatment*. 4(2): 240–283.
- Priya, S.R. & Ramaswamy, L. 2014. Tender Coconut Water - Natures Elixir to Mankind. *International Journal of Recent Scientific Research*, 5(8): 1485–1490.

- Prodi DIK 2019. *Modul Praktikum Penanganan Hewan Coba*. Denpasar: FK Universitas Udayana. Tersedia di <https://www.s3ilmukedokteranunud.org/wp-content/uploads/2020/12/MODUL-PRAKTIKUM-Penanganan-Hewan-Coba.pdf>.
- Rao, S.S. & Najam, R. 2016. Coconut Water of Different Maturity Stages Ameliorates Inflammatory Processes in Model of Inflammation. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(3): 244–249.
- Rukmini, J., Rohini, C., Sireesha, L., Ritu, S. & GK, U. 2017. Antibacterial Efficacy of Tender Coconut Water (*Cocos nucifera* L) on *Streptococcus mutans*: An In-Vitro Study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 8(5): 71–81.
- Rusmini, H., Fitriani, D., Hermawan, D. & Emilda, D.A. 2019. Pengaruh Vitamin D3 Terhadap Kadar Hemoglobin Tikus Wistar yang Dipapar Asap Rokok. *ARTERI : Jurnal Ilmu Kesehatan*, .
- Sarwono, D. 2015. *Patogenesis Aterosklerosis*. Malang: UB Press.
- Setyawati, V.A. V & Hartini, E. 2018. *Buku Ajar Dasar Ilmu Gizi Kesehatan Masyarakat*. Yogyakarta: Deepublish.
- Sumanasekera, W. & Waingeh, B. 2016. Does Cigarette Smoke Cause Interleukin 1 - Beta (IL-1 $\beta$ ) Production in Cardiac Stem Cells? *Cell Biology & Cell Metabolism*, 3(1): 1–6.
- Suryadinata, R.V. 2018. Pengaruh Radikal Bebas Terhadap Proses Inflamasi pada Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). *Amerta Nutrition*, 2(4): 317.
- Tania, P.O.A. 2018. Free Radical, Oxidative Stress and Its Roles on Inflammatory Response. *Berkala Kedokteran*, 14(2): 179.
- Vaillant, A.A.J. & Qurie, A. 2020. *Interleukin*.
- Wahid, R.S., Kabo, P. & Djabir, Y.Y. 2019. Efek Pemberian Vitamin A terhadap Perubahan Peroksidasi Lipid Paru pada Tikus yang Terpapar Asap Rokok Akut. *Celebes Health Journal*, 1(2): 2685–1970. Tersedia di <http://journal.ildikti9.id/CPHJ/indexDOI:https://doi.org/>.
- West, R. 2017. Tobacco smoking: Health Impact, Prevalence, Correlates and Interventions. *Psychology and Health*, 32(8): 1018–1036.
- Winarsi, H. & Purwanto, A. 2010. Efek Suplementasi Ekstrak Protein Kecambah Kedelai Terhadap Kadar IL-1Beta Penderita Diabetes Tipe-2. *J.Teknol. dan Industri Pangan*, XXI(1): 6–10.
- Wong, S.K., Chin, K.Y., Suhaimi, F.H., Ahmad, F. & Ima-Nirwana, S. 2017. Vitamin E as a Potential Interventional Treatment for Metabolic Syndrome: Evidence from Animal and Human Studies. *Frontiers in Pharmacology*, 8(JUL): 1–12.
- Yong, J.W.H., Ge, L., Ng, Y.F. & Tan, S.N. 2009. The Chemical Composition

- and Biological Properties of Coconut (*Cocos nucifera* L.) Water. *Molecules*, 14(12): 5144–5164.
- Zhang, G., Chen, W., Chen, W. & Chen, H. 2018. Improving the *quality of matured coconut (Cocos nucifera* Linn.) *water by low alcoholic fermentation with Saccharomyces cerevisiae: antioxidant and volatile profiles*. *Journal of Food Science and Technology*, 55(3): 964–976.
- Zhou, G., Xiao, W., Xu, C., Hu, Y., Wu, X., Huang, F., Lu, X., Shi, C. & Wu, X. 2016. Chemical Constituents of Tobacco Smoke Induce the Production of Interleukin-8 in Human Bronchial Epithelium, 16HBE cells. *Tobacco Induced Diseases*, 14(1): 1–9.
- Ziska, R., Taufik, A. & Supriadi, D. 2015. Uji Aktivitas Antimikroba dan Antioksidan dari Minuman Probiotik Hasil Fermentasi Air Kelapa (*Cocos nucifera*). *Jurnal Farmasi Galenika*, 4(1): 14–9.
- Zong, D., Liu, X., Li, J., Ouyang, R. & Chen, P. 2019. The Role of Cigarette Smoke-Induced Epigenetic Alterations in Inflammation. *Epigenetics and Chromatin*, 12(1): 1–25. Tersedia di <https://doi.org/10.1186/s13072-019-0311-8>.
- Zulaikhah, S.T. 2017. The Role of Antioxidant to Prevent Free Radicals in The Body. *Sains Medika*, 8(1): 39–45.
- Zulaikhah, S.T. 2019. Health Benefits of Tender Coconut Water (TCW) Siti Thomas Zulaikhah Department of Public Health, Faculty of Medicine, UNISSULA, Semarang, Central Java, Indonesia. 10(2): 474–480.
- Zulaikhah, S.T. 2020. *Potensi Antioksidan pada Air Kelapa Muda*. Semarang: Tim Unissula Press.
- Zulaikhah, S.T. & Sampurna, S. 2016. Tender Coconut Water To Prevent Oxidative Stress Due To Mercury Exposure. *IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology (IOSR-JESTFT)*, 10(6): 35–38.
- Zulaikhah, S.T., Sampurna, Wibowo, J.W., Aini, H.F.N. & Pratama, A.A. 2021a. Tender Coconut Water Can Inhibit Inflammation Caused by Cigarette Smoke. *Journal of Hunan University (Natural Sciences)*, 48(12): 28–35.
- Zulaikhah, S.T., Wibowo, J.W. & Wibowo, M.S.B. 2021b. Pengaruh Air Kelapa Muda Terhadap Kadar Antioksidan Endogen Akibat Paparan Asap Rokok Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*, 12(6): 290–293. Tersedia di <https://forikes-ejournal.com/ojs-2.4.6/index.php/SF/article/view/1284>.