

**PENGARUH PEMBERIAN AIR KELAPA MUDA
TERHADAP KADAR MDA DAN IL-6 PADA TIKUS
JANTAN GALUR WISTAR YANG DIBERI DIET
TINGGI LEMAK**

Tesis



Magister Ilmu Biomedik

Shaktana Kusumaningrat
MBK.2117010243

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2023**

TESIS
PENGARUH PEMBERIAN AIR KELAPA MUDA TERHADAP
KADAR MDA DAN IL-6 PADA TIKUS
JANTAN GALUR *WISTAR* YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK

disusun oleh :

Shaktana Kusumaningrat
MBK.2117010243

yang dipertahankan di depan Tim Penguji

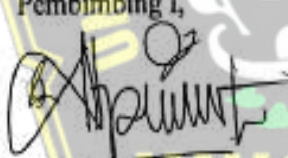
Juli 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima,

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I,

Pembimbing II,


Dr. Hj. Siti Thomas, S.KM, M.Kes
NIK. 210199051


Dr. dr. H. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes
NIK. 210198047

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


Assoc. Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.Si.Med
NIK. 210199050

SURAT PERNYATAAN

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



RIWAYAT HIDUP

1. Identitas Diri

Nama : **Shaktana Kusumaningrat**
Tempat / tanggal lahir : Semarang, 1 Oktober 1987
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

2. Riwayat Pendidikan Formal

- 
1. TK. : Lulus tahun 1994
 2. SDN : Lulus tahun 2000
 3. SMP : Lulus tahun 2003
 4. SMA : Lulus tahun 2006
 5. S1 Kedokteran : Lulus tahun 2013
 6. Magister Ilmu Biomedik FK UNISSULA : 2021- sekarang

3. Riwayat Pekerjaan

1. Praktek Mandiri : 2019 - sekarang
2. RSUD Budi Rahayu : 2015 – sekarang
3. RSUD Anugerah Pekalongan : 2022 – sekarang

4. Riwayat Keluarga

Nama Orang Tua
Ibu : Rahadjeng Supriantini, SE
Ayah : Tri Joko Subandrio, SH

Nama Saudara Kandung

Kakak 1 : dr. Hema Dewi Anggraeni, M.Kes

Adik 1 : dr. Andriani Rahadiana Kurniawati

Adik 2 : Dhesta Rasyid Walikram Kusumaningrat, S.Ked

Nama Istri : dr. Ayu Chasmirahayu

Nama Anak : Qonita Asheeqa Adreena Kusumaningrat



KATA PENGANTAR

Assalamua'laikum warohmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillah, segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala karunia dan ridho-Nya, sehingga tesis dengan judul “Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda Terhadap Kadar MDA Dan IL-6 Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diberi Diet Tinggi Lemak ” ini dapat diselesaikan.

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

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

1. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Prof. Dr. H. GunartoSH, MH.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, BapakDr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF. SH.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Assoc. Prof. Dr. dr. H. Agung Putra, M.Si.Med
4. Ibu Dr. Hj. Siti Thomas, S.KM, M.Kes. selaku pembimbing pertama atas bimbingan, arahan dan waktu yang telah diluangkan untuk berdiskusi dengan penulis demi sempurnanya karya tulis ini.
5. Bapak Dr. dr. H. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku pembimbing kedua yangtelah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu disela kesibukannya untuk bimbingan tesis.
6. Ibu Prof.Dr.Ir.Hj.Titiek Sumarawati, M.Kes selaku penguji pertama yang telahmemberikan masukan dan saran dalam pembuatan tesis ini.
7. Dr. dr. Israhnanto Isradji, M.Si selaku penguji kedua yang telah

memberikan masukan serta saran dalam pembuatan tesis ini.

8. Dr. Dra. Atina Husaana, M.Si.Apt selaku penguji ketiga yang telah memberikan masukan serta saran dalam pembuatan tesis ini.
9. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik, yang telah memberikan arahan dan bimbingan untuk mendalami Ilmu Biomedik.
10. Ayah, Ibu, Istri dan Keluarga Besar saya atas segala dukungan dan doanya.
11. Teman kelompok semasa masa pendidikan di S2 biomedik, terutama dr. Winda, dr. Ananda, dan dr. Aliya
12. Kepada semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

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

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

Wassalammua 'laikum warohmatullahi wabarakatuh

Semarang, 29 Agustus 2023



Shaktana Kusumaningrat

DAFTAR ISI

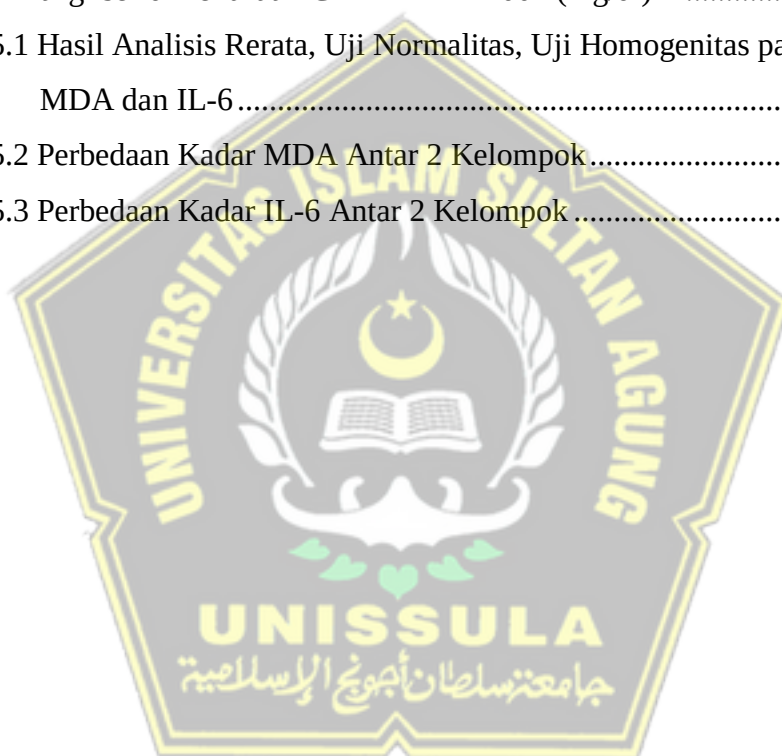
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Umum.....	3
1.4. Tujuan Khusus	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
1.6. Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Malondialdehyde (MDA)	7
2.1.1. Definisi MDA	7
2.1.2. Mekanisme Pembentukan MDA.....	7
2.1.3. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kadar MDA	8
2.1.4. Metode Pengukuran Kadar MDA	8
2.1.5. Peroksidasi Lipid	10
2.1.6. Stres Oksidatif.....	12
2.2. <i>Interleukin</i> – 6 (IL-6)	12
2.2.1. Definisi <i>Interleukin</i> – 6.....	12
2.2.2. Kategori Sitokin	13

2.2.3 Peran atau Fungsi <i>Interleukin-6</i>	13
2.2.4. Mekanisme Kerja Molekuler <i>Interleukin-6</i>	14
2.2.5. Alat Ukur <i>Interleukin-6</i>	15
2.3. Kelapa Muda.....	15
2.3.1. Definisi Kelapa Muda	15
2.3.2. Morfologi Kelapa.....	16
2.3.3. Komponen Buah Kelapa	17
2.3.4. Manfaat Air Kelapa Muda	18
2.3.5. Kelapa Muda sebagai Sumber Galaktomanan	18
2.4. Dislipidemia.....	19
2.4.1. Definisi <i>Dislipidemia</i>	19
2.4.2. Klasifikasi <i>Dislipidemia</i>	20
2.4.3. Metabolisme Lipoprotein.....	22
2.5. Hubungan antara Dislipidemia dengan MDA.....	26
2.6. Hubungan antara Air Kelapa dengan MDA Akibat Dislipidemia	27
2.7. Hubungan Dislipidemia dengan IL-6.....	28
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	30
3.1. Kerangka Teori	30
3.2. Kerangka Konsep.....	33
3.3. Hipotesis	33
BAB IV METODE PENELITIAN	34
4.1. Jenis Penelitian	34
4.2. Populasi Penelitian.....	35
4.2.1. Jumlah Sample	35
4.2.2. Kriteria Inklusi	35
4.2.3. Kriteria Eksklusi	35
4.2.4 Kriteria Drop Out.....	35
4.2.5 Teknik Pengambilan Sample	36
4.3. Variable dan Definisi Operasional.....	36
4.3.1. Variable Penelitian.....	36
4.3.2. Definisi Operasional	36

4.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	37
4.4.1. Instrumen Penelitian	37
4.4.2. Bahan Penelitian	37
4.5. Cara Penelitian.....	38
4.5.1. Cara Persiapan Sebelum Perlakuan	38
4.5.2. Cara Pemberian diet tinggi	38
4.5.3. Cara Pemberian dan Pembuatan Dosis Air Kelapa Muda	38
4.5.4. Cara Pemeriksaan Hewan Coba.....	39
4.5.5. Prosedur Pemeriksaan MDA	40
4.5.6. Prosedur Pemeriksaan IL-6.....	41
4.6. Alur Penelitian	43
4.7. Tempat dan Waktu Penelitian.....	44
4.8. Analisis Data.....	44
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	45
5.1. Hasil Penelitian.....	45
5.1.1. Perbedaan Kadar MDA Antar Kelompok.....	46
5.1.2. Perbedaan Kadar IL-6 Antar Kelompok.....	48
5.2. Pembahasan	49
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	54
6.1. Kesimpulan	54
6.2. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian.....	5
Tabel 2.1. Komposisi air kelapa muda dari jenis kelapa.....	17
Tabel 2.2. Klasifikasi kolestrol total, kolestrol LDL, kolestrol HDL, dan trigliserid menurut NCEP ATP III 2017n(mg/dl). ⁴³	19
Tabel 2.3. Klasifikasi dislipidemia.....	21
Tabel 2.4 Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserid menurut NCEP ATP III 2001 (mg/dl) ⁴⁷	21
Tabel 5.1 Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas pada Kadar MDA dan IL-6	45
Tabel 5.2 Perbedaan Kadar MDA Antar 2 Kelompok.....	46
Tabel 5.3 Perbedaan Kadar IL-6 Antar 2 Kelompok	48



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Reaksi Peroksidasi Lipid.....	11
Gambar 2.2. Struktur Galaktomanan ⁴¹	19
Gambar 2.3 Jalur <i>reverse cholesterol transfer</i> ⁵²	25
Gambar 3.1. Skema Kerangka Teori.....	32
Gambar 5.1 Grafik Rerata Kadar MDA.....	47
Gambar 5.1 Grafik Rerata Kadar IL-6	48



DAFTAR SINGKATAN

Ang	: <i>Angiopoietins</i>
ATP	: <i>Adenosin Tri Phospat</i>
CFU	: <i>Colony Forming Unit In Culture Medium</i>
CMC	: <i>Carboxy Methyl Cellulose</i>
CSF	: <i>Cerebro Spinal Fluid</i>
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
DAMPs	: <i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HSF	: <i>Hepatocyte Stimulating Factor</i>
IFN-β2	: <i>Interferon-Beta2</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-β	: <i>Interleukin 1β</i>
kD	: <i>KiloDalton</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharides</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NO-	: <i>Nitric Oxide</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
OH-	: <i>Hidroksil superoksida (O₂•-),</i>
OOH-	: <i>Peroxyl Radikal</i>
PCr	: <i>Phosphocreatine</i>
pCRP	: <i>Pantameric CRP</i>
PGF	: <i>Plasmacytoma Growth Factor</i>

PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
PUFA	: <i>Poly Unsaturated Fatty Acid</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Spesies</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SFLT-1	: <i>Soluble Fins-Like Tyrosinekinase-1</i>
SOD	: <i>Superoksida dismutase</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
TBA	: <i>Thiobarbiruric Acid</i>
TCW	: <i>Tender Coconut Water</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor – beta</i>
TLR4	: <i>Toll-like receptor 4</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor – alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
VPF	: <i>Vascular Permeability Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



PENGARUH PEMBERIAN AIR KELAPA MUDA TERHADAP KADAR MDA DAN IL-6 PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK

ABSTRAK

Latar Belakang : Displidemia merupakan suatu kelainan yang terjadi akibat gangguan metabolisme lipid yang menimbulkan stress oksidatif. Keadaan ini mengakibatkan kerusakan jaringan yang melepaskan sitokin proinflamasi seperti *Interleukin-6* (IL-6) di sel endotel darah dan menjadi pencetus *Malondialdehyde* (MDA) akibat adanya oksidasi lipid pada jaringan. Kondisi ini dapat dinetralkan dengan mengkonsumsi antioksidan dari luar tubuh seperti air kelapa muda.

Tujuan : mengetahui pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar MDA dan IL-6 pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak. **Metode :** Penelitian ekperimental dengan pendekatan *post test only control group design*. Subyek penelitian berjumlah 24 ekor tikus jantan galur *wistar* secara acak menjadi 4 kelompok. K1 pemberian pakan standard dan aquadest. K2 pemberian diet tinggi lemak tanpa air kelapa muda. K3 dan K4 diberi diet tinggi lemak dan air kelapa muda masing-masing dengan dosis 4mL/200gBB/hari dan 8mL/200gBB/hari. Penelitian dilakukan selama 14 hari dengan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar MDA metode TBARS dan IL-6 menggunakan metode ELISA.

Hasil : Rerata kadar MDA terendah yaitu K3 (0,071 ppm) dan rerata kadar IL-6 terendah pada K4 (4,377 ng/L). Uji *Kruskal Wallis* menunjukkan perbedaan bermakna pada kadar MDA dengan nilai $p=0,004$ dan IL-6 $p=0,020$ ($p<0,05$). Uji *Mann Whitney* kadar MDA pada K1, K3, dan K4 menunjukkan perbedaan signifikan terhadap K2 ($p<0,05$). Hasil uji *Mann Whitney* kadar IL-6 pada K3 dan K4 menunjukkan perbedaan signifikan terhadap K2 ($p<0,05$).

Kesimpulan: Pemberian air kelapa muda terbukti berpengaruh menurunkan secara signifikan kadar MDA dan IL-6 pada tikus yang diberi diet tinggi lemak.

Kata Kunci : air kelapa muda, MDA, IL-6

THE EFFECT OF GIVING YOUNG COCONUT WATER ON MDA AND IL-6 LEVELS IN MALE RATS OF WISTAR STRAIN GIVEN HIGH-FAT DIET

ABSTRACT

Background: Dyslipidemia is a disorder that occurs due to lipid metabolism disorders that cause oxidative stress. This situation results in tissue damage that releases proinflammatory cytokines such as Interleukin-6 (IL-6) in blood endothelial cells and triggers Malondialdehyde (MDA) due to lipid oxidation in tissues. This condition can be neutralized by consuming antioxidants from outside the body such as young coconut water. **Objective:** to determine the effect of giving young coconut water on MDA and IL-6 levels in male rats of wistar strain given a high-fat diet.

Method: Experimental research with post test only control group design approach. The study subjects to 24 male rats of the wistar strain randomly into 4 groups. K1 standard feeding and aquadest. K2 feeding a high-fat diet without young coconut water. K3 and K4 were given a high-fat diet and young coconut water at doses of 4mL/200gBW/day and 8mL/200gBW/day, respectively. The study was conducted for 14 days with blood collection to MDA levels TBARS and IL-6 methods using the ELISA method.

Results: The lowest average MDA level was K3 (0.071 ppm) and the lowest average IL-6 level was at K4 (4.377 ng/L). Wallis's Kruskal test showed significant differences in MDA levels with values of $p = 0.004$ and IL-6 $p = 0.020$ ($p < 0.05$). The Mann Whitney test of MDA levels at K1, K3, and K4 showed significant differences against K2 ($p < 0.05$). The results of the Mann Whitney test of IL-6 levels on K3 and K4 showed a significant difference in K2 ($p < 0.05$).

Conclusion: Giving young coconut water was shown to significantly reduce MDA and IL-6 levels in rats fed a high-fat diet.

Keywords: young coconut water, MDA, IL-6

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dislipidemia menjadi masalah umum pencernaan lemak dan ditandai dengan kolesterol total meningkat, ketebalan LDL, lemak, dan HDL menurun.¹ Peningkatan LDL karena penggunaan jenis kandungan lemak dalam makanan yang menyebabkan pencernaan *Free Fatty Acid* (FFA). Tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh dipengaruhi oleh dislipidemia. Hal ini dapat memicu reaksi inflamasi yang melepaskan *Interleukin-6* (IL-6) di sel endotel darah beserta pencetus *Malondialdehyde* (MDA) akibat adanya oksidasi lipid pada jaringan.² Keadaan ini menyebabkan kapasitas enzim antioksidan menurun sehingga dibutuhkan suplai antioksidan alami dari luar tubuh seperti air kelapa muda. Air kelapa muda memiliki potensi yang mampu mengurangi tingkat stress oksidatif, namun belum diketahui efeknya pada *Malondialdehyde* (MDA) dan IL-6 tikus wistar yang diberi diet tinggi lipid.³

Global Burden of Disease Study melaporkan bahwa hampir dari 17.6 juta kematian disebabkan oleh *Cardiovascular Disease* (CVD).⁵ Penyakit kardiovaskular menyumbang kematian tertinggi di dunia dimana sekitar 80% angka kematian global berasal dari negara berkembang.⁶ Prevalensi penyakit kardiovaskuler di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 0,5% atau 883.447 jiwa sementara itu pada tahun 2018 dimana angka ini meningkat menjadi 1,5% atau sekitar 1.017.290 jiwa.⁷ Studi sebelumnya juga membuktikan bahwa

manajemen yang efektif dari pasien dengan dislipidemia dapat mengurangi kejadian, kematian, dan beban penyakit CVD.⁸

Air kelapa muda merupakan salah satu sumber antioksidan alami dan mudah didapat di Indonesia. Antioksidan alami dapat menghentikan peroksidasi lipid, mencegah penyakit degeneratif, dan melindungi tubuh dari kerusakan sel akibat spesies oksigen reaktif (ROS).⁹ Air kelapa muda memiliki kandungan antioksidan seperti *Polyphenols*, L-Arginin dan Vitamin C.⁹ Beberapa penelitian menunjukkan air kelapa muda dengan dosis 8mL/200 gBB berpengaruh terhadap IL-6 dan MDA tikus galur wistar yang diinsuksi metabolik sindrom.¹⁰ Penelitian lainnya membuktikan pengaruh air kelapa muda dosis 4 mL/100 grBB/hari berhasil menurunkan kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi oleh STZ-Na.¹¹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Nova (2020) menyatakan bahwa air kelapa muda dosis 4mL/100grBW mampu meningkatkan kadar insulin plasma dan menurunkan kadar glukosa dan MDA pada tikus hamil DM tipe 2.¹² Hasil penelitian Zulaikhah, dkk (2021) menunjukkan bahwa pemberian air kelapa muda dosis 8mL/200 gBB/hari selama 4 minggu dapat menurunkan kadar TNF- α , IL-1 dan IL-6 pada tikus jantan galur wistar dengan DM tipe 2.¹¹

Dislipidemia menyebabkan peningkatan akumulasi lipid di hati, sehingga mengurangi kemampuan tubuh dalam menurunkan lemak darah.¹³ Akumulasi kolesterol dalam sel endotel, hepatosit, leukosit, eritrosit, dan trombosit memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan mengurangi mekanisme pertahanan antioksidan.¹⁴ Kondisi ini menyebabkan stres oksidatif

serta berpengaruh terhadap perubahan tubuh.¹⁵ Konsumsi makanan yang tidak seimbang seperti makanan tinggi kolesterol dan tinggi karbohidrat menyebabkan perubahan profil lipid, terjadinya stres oksidatif, serta terjadinya inflamasi.¹⁶ Diet tinggi lemak menyebabkan peningkatan *Lipopolysaccharides* (LPS) plasma dan mengaktifkan *toll-like receptor 4* (TLR4) sehingga terjadi peningkatan kadar sitokin inflamasi, seperti interleukin (IL-6, IL-17 dan TNF- α) yang dapat menyebabkan peningkatan ROS.¹⁷ Peningkatan ROS dapat dinetralkan dengan mengonsumsi antioksidan dari luar tubuh seperti air kelapa muda. Air kelapa muda memiliki kandungan anti inflamasi dan antioksidan yang dapat bekerja menetralkan radikal bebas di dalam tubuh, yang diharapkan dapat mencegah terjadinya peningkatan kadar MDA dan IL-6 maka diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar MDA, dan IL-6 pada tikus yang diberi diet tinggi lemak.

1.2. Perumusan Masalah

Adakah pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar MDA dan IL-6 pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak?

1.3. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar MDA dan IL-6 pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak.

1.4. Tujuan Khusus

1.4.1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian air kelapa muda dosis 4mL/200 gBB/hari dan 8mL/200 gBB/hari terhadap penurunan kadar MDA pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak.

1.4.2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian air kelapa muda dosis 4mL/200 gBB/hari dan 8mL/200 gBB/hari terhadap penurunan kadar IL-6 pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak.

1.4.3. Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar MDA dan IL-6 antar kelompok terhadap kelompok yang menggunakan pemberian air kelapa muda dosis 4mL/200 gBB/hari dan 8mL/200 gBB/hari pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat membuktikan pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar MDA dan IL-6 pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak.

1.5.2. Manfaat Praktis

Mengembangkan pemanfaatan pemberian air kelapa muda sebagai salah satu obat alternatif dalam pencegahan displidemia.

1.6. Originalitas Penelitian

Originalitas penelitian menyajikan perbedaan dan persamaan bidang kajian yang diteliti antara peneliti dengan peneliti-peneliti sebelumnya, untuk menghindari adanya pengulangan kajian terhadap hal-hal yang sama dapat dilihat dalam tabel 1.1.

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Siti Thomas Zulaikhah, <i>et al</i> 2021 ¹¹	Effect of tender coconut water (TCW) on TNF- α , IL-1 and IL-6 in streptozotocin (STZ) and NA induced diabetic rats	Experimental research design using posttest control group design.	The average levels of TNF-, IL-1, and IL-6 in Group 2 were higher than those in Group 1, while those in Group 3 and Group 4 were lower than those in Group 2. The analysis's findings had p values less than 0.05.
Tarwoto, <i>et al</i> 2018 ¹⁸	Pengaruh Konsumsi Air Kelapa Terhadap Tekanan Darah Pada Pasien Hipertensi	Desain penelitian ini adalah kuasi eksperimen	Pada pasien hipertensi, BMI dan jenis kelamin berhubungan dengan tekanan darah sistolik dan diastolik. (Pv sistol=0,086) Tidak ada hubungan antara penyakit penyerta dengan tekanan darah sistolik.
Yuniati <i>et al.</i> , 2021 ¹⁹	<i>Topical ozonated virgin coconut oil improves wound healing and increases HSP90α, VEGF-A, EGF, bFGF and CD34 in diabetic ulcer mouse model of wound healing</i>	Penelitian ekperimental dengan rancangan <i>post test only control group design</i>	Hasil penelitian Luka yang dirawat dengan VCO ozonated menunjukkan peningkatan kadar HSP90 β , VEGF-A, EGF, bFGF dan CD34 yang berkorelasi dengan peningkatan penyembuhan luka.
Pratama <i>et al.</i> , 2022 ¹⁰	Pemberian Air Kelapa Muda untuk Menurunkan Kadar Glukosa Darah Puasa pada Tikus dengan Sindroma Metabolik	Penelitian ekperimental dengan rancangan <i>post test only control group design</i>	Pada tikus dengan sindrom metabolik, air kelapa muda terbukti berpengaruh terhadap kadar glukosa darah puasa, HbA1C, IL-6, dan MDA.

sehingga perbedaan dari penelitian-penelitian pada tabel 1.1. adalah belum ada yang meneliti tentang pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap

kadar *Malondialdehyde* (MDA) dan *interleukin-6* (IL-6) pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Malondialdehyde (MDA)

2.1.1. Definisi MDA

MDA konsekuensi dari peroksidasi lipida oleh ekstremis bebas. Biasanya sebagai Spesies Oksigen Responsif (ROS) yang merespons dengan bagian lemak film sel. Hal ini menyebabkan respon berantai peroksidasi lipid. Prosesnya menyebabkan pemecahan rantai lemak tak jenuh menjadi campuran berbahaya lainnya yang merusak lapisan sel.²⁰

2.1.2. Mekanisme Pembentukan MDA

Ekstremis bebas memiliki waktu sangat pendek sehingga sukar diukur di fasilitas penelitian. Senyawa MDA dapat digunakan untuk memeriksa kerusakan jaringan lipid akibat ROS. Malondialdehid merupakan suatu senyawa yang terbentuk akibat peroksidase lemak yang terbentuk pada lapisan sel, tepatnya proses kaum revolusioner bebas (ekstremis hidroksi) terhadap lemak Poli Tak Jenuh (PUFA). Total lemak radikal dan senyawa yang sangat sitotoksik terhadap endotel diproduksi sebagai hasil dari reaksi berantai ini.²¹

Para revolusioner lipid ini akan merespon perubahan bebas dalam darah dengan jenis logam, misalnya Fe^{2+} dan Cu^{2+} untuk memproduksi aldehida beracun, MDA adalah salah satunya. Pembuangan MDA dari aliran

dengan bantuan katalis aldehida dehidrogenase dan tiokinase yang terjadi di hati terjadi dalam waktu sekitar 2 jam pada hewan pengerat namun 10-30% terikat secara semi-selamanya dengan protein dan dibunuh dalam waktu 12 jam atau kurang. Bahaya MDA diperluas karena reaktivitasnya yang tinggi terutama terhadap protein dan DNA.²¹

2.1.3. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kadar MDA

a. Nutrisi

Gizi atau makanan merupakan hal yang dapat mempengaruhi kadar MDA. Makanan yang kaya akan agen pencegahan kanker merupakan faktor penting dalam meningkatkan tingkat MDA lebih lanjut. Sumber makanan penguat sel terdapat pada sayur-sayuran dan buah-buahan.²²

b. Latihan Fisik

Aktivitas fisik juga mempengaruhi tingkat MDA. Ada dua pemeriksaan yang berhubungan dengan dampak aktivitas aktual terhadap tingkat MDA. Aktivitas aktual yang sesuai dengan teknik FITT (Recurrence Power Beat Type) akan menghasilkan kadar MDA yang lebih baik. Namun jika tidak mematuhi protokol FITT (aktivitas fisik maksimal), kadar MDA justru akan naik.²³

2.1.4. Metode Pengukuran Kadar MDA

Pengukuran kadar *Malondialdehyde* serum dapat dilakukan melalui beberapa cara, yaitu sebagai berikut:

a. Metode *thiobarbituric acid-reactive substance* (TBARS)

Metode pendugaan MDA yang sering digunakan adalah teknik Thio Barbituric Corrosive Receptive Substances (Ski lift) dengan menggunakan spektrofotometer berdasarkan retensi variasi yang dibingkai dari reaksi Ski lift dan MDA. Pengujian ini bergantung pada respons penumpukan antara satu partikel MDA dan dua atom Ski lift pada pH rendah. Banyaknya MDA yang dibedakan menunjukkan seberapa banyak peroksidasi lipid yang terjadi.²¹

b. Metode HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)

Ini adalah teknik yang paling sensitif dan eksplisit untuk memperkirakan kadar MDA serum. MDA jelas bukan merupakan hasil khusus dari proses peroksidasi lipid sehingga dapat menyebabkan efek samping yang menyesatkan sehingga menghasilkan nilai perkiraan yang rendah, dan telah dianggap meningkatkan kejelasan kadar MDA serum. Memperkirakan kadar MDA serum bebas dengan Elite Execution Fluid Chromatography (HPLC) memerlukan penanganan contoh yang sangat membingungkan. Estimasi MDA dipengaruhi oleh variasi diurnal, contoh hemolisis dan tipe contoh.²¹

c. Metode Kolorimetri

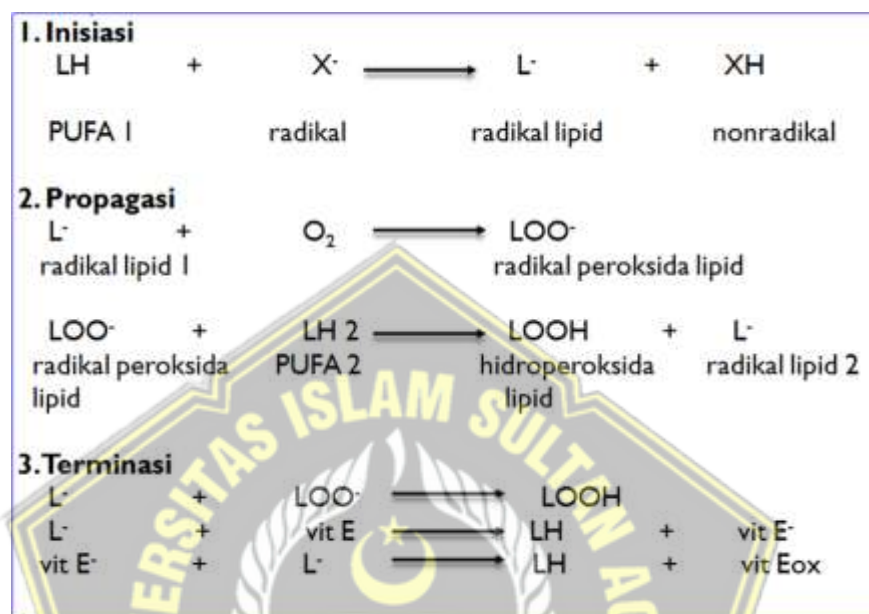
Strategi kolorimetri untuk penyelidikan MDA adalah pemeriksaan ekstrim bebas yang berputar-putar dan tidak sulit untuk menentukan seberapa besar bentukan kaum revolusioner bebas. Investigasi ekstrim bebas sangat sulit untuk dilakukan secara langsung karena campuran

ekstrem sepenuhnya tidak sehat dan elektrofilik dan reaksinya terjadi dengan cepat.²¹ Pada penelitian ini pengukuran *malondialdehyde* metode TBARS yang dilakukan Senyawa MDA-TBA dibuat dengan menggunakan pereaksi asam tiobarbiturat (TBA) dan reaksi adisi nukleofilik. Spektrofotometer dapat digunakan untuk mengukur intensitas zat berwarna merah muda ini karena merupakan metode yang paling umum untuk menentukan keberadaan radikal bebas dan peroksidasi lipid, memiliki sensitivitas tinggi, dan mudah diterapkan pada berbagai Sample pada berbagai tahap. oksidasi lipid.²⁴

2.1.5. Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lemak ialah suatu siklus membingungkan sebab respons PUFA yang membentuk fosfolipida sel dengan ROS untuk membentuk hidroperoksid. Hidrogen peroksida, radikal superoksida, dan radikal oksida nitrat adalah contoh senyawa oksigen reaktif. Tandan ROS merupakan superoksida ekstremis (O_2^-) yang dibentuk secara enzimatik oleh Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) atau xantin oksidase dan secara non-enzimatik oleh senyawa semikuinon pada transpor elektron mitokondria. Superoksida Dismutase (SOD) secara enzimatik dapat mengubah senyawa ROS ini menjadi senyawa non-radikal hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen singlet (O_2), sedangkan enzim nitrat mengoksidasi atom nitrogen terminal L-arginin untuk menghasilkan oksida nitrat (NO) radikal. oksida sintase.²⁵

Tiga reaksi utama yang membentuk peroksidasi lipid yang dimediasi SOR adalah reaksi inisiasi, propagasi, dan terminasi. Gambar di bawah ini memberikan gambaran reaksinya.



Gambar 2.1. Reaksi Peroksidasi Lipid
(Sumber : Setiawan²⁵)

Gambar 2.1. menjelaskan bahwa Lipid biasanya dikomunikasikan berupa hormon LH yang merupakan lemak tak jenuh tak jenuh ganda. Peroksidase lipid tak jenuh adalah rantai reaksi ekstrim bebas yang dimulai dengan pemisahan partikel hidrogen dalam pengumpulan metilen dari rantai lemak tak jenuh. Setelah dimulai, sistem pembangkitan akan terjadi. Kecepatan penyebaran tidak sepenuhnya ditentukan oleh energi pemisahan kewajiban karbon-hidrogen pada rantai lipid. Ketika kaum revolusioner karbon merespons dengan oksigen, ekstremis peroksil dijebak. Revolusioner peroksil dapat mencerna iota hidrogen dalam lipid yang berbeda. Dengan asumsi ada pertimbangan iota hidrogen lipid lainnya oleh para revolusioner peroksil, hidroperoksida lipid akan dibingkai. Produk sampingan sitotoksik

utama dari peroksidasi adalah lipid hidroperoksida. Khususnya zat revolusioner lipid alkasil dan peroksidase lipid. Ekstremis alkoksil lipid akan menyelesaikan respons pembelahan beta untuk membentuk aldehida sitotoksik dan genotoksik. Aldehida adalah produk sampingan dari peroksidasi lipid dan terlibat dalam sebagian besar patofisiologi yang terkait dengan stres oksidatif dalam sel dan jaringan.

2.1.6. Stres Oksidatif

Tekanan oksidatif yaitu suatu kondisi yang terjadi ketidakrataan antar pembentukan ROS, dan tingkat penguatan sel. ROS dibuat dalam sel melalui rantai transpor elektron dan beberapa katalis, misalnya xanthin oksidasi, aldehida oksidasi, dan sitokrom P-450 monooksigenase. Tekanan oksidatif dalam tubuh menargetkan kerusakan pada berbagai biomolekul seperti protein, lipid, dan DNA. Tekanan oksidatif menyebabkan kerusakan dengan membuka lipatan polipeptida pada struktur protein.²⁶

2.2. Interleukin – 6 (IL-6)

2.2.1. Definisi Interleukin – 6

IL-6 yaitu cytokine pleiotropik pengontrol perkembangan sel, pemisahan, mengatur komunikasi antar sel dan memperkuat reaktivitas yang aman, baik dalam resistensi samar maupun eksplisit. Interleukin-6 dikeluarkan oleh mikroorganisme sistem kekebalan tubuh, makrofag, osteoblas, vena, sel otot polos di tunika media. Sifat umum sitokin antara lain pleiotropi

(mempengaruhi jenis-jenis seluler), kemampuan otokrin (autoregulasi), dan kemampuan parakrin (pengarahan sel yang berdekatan).²⁷

2.2.2. Kategori Sitokin

Sitokin dibagi menjadi tiga keluarga besar yaitu :²⁸

1. Sitokin proinflamasi (*interleukin-1 β* , *TNF- α* , *interleukin-6*)
2. Sitokin anti inflamasi (*interleukin-4*, *interleukin-10*, *interleukin-13*)
3. Sitokin hematopoietik (*interleukin-3*, *interleukin-5*)

2.2.3 Peran atau Fungsi *Interleukin-6*

Limfosit T mitra membelah menjadi Th1 yang menghasilkan sitokin proinflamasi interferon- γ (IFN- γ), faktor kerusakan pertumbuhan- α (TNF- α), faktor pembusukan kanker- β (TNF- β), juga disebut sebagai limfoksin (LT) , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 apa kemampuannya untuk mengaktifkan kekebalan sel dan kekebalan samar. Th2 menghasilkan sitokin mitigasi interleukin-4, interleukin-10 yang mampu memulai kerentanan humoral.²⁹

Kadar sitokin *interleukin-6* dan *interleukin-10* sebagai respon terhadap inflamasi. Interleukin-6 mempunyai kemampuan sebagai penghambat dan pengurang sitokin yang dikeluarkan oleh limfosit dan makrofag. Interleukin-6 berperan dalam merangsang reaksi aman tubuh terhadap mikroorganisme tertentu, salah satu modelnya adalah *Mycobacterium leprae* melalui contoh sub-atom terkait mikroba (PAMPs) yang kemudian dikaitkan dengan desain reseptor pengakuan (PRRs) dan TLR.³⁰

Interleukin-6 yang dikenal sebagai interferon-beta2 (IFN- β 2), komponen animasi hepatosit (HSF) dan faktor pengembangan plasmacytoma (PGF) merupakan sitokin yang mempunyai kemampuan dalam resistensi samar dan eksplisit. Interleukin-6 merangsang hepatosit untuk menghasilkan protein tingkat tinggi (Aplikasi) serta dengan cairan serebrospinal (CSF) sumsum tulang belakang di stimulus sehingga neutrofil dihasilkan. IL-6 menstimulasi perkembangan serta pemisahan sel B menjadi sel kutub prnghasil antibodi dengan resistensi yang jelas (menggabungkan protein tahap intensif di hati, menggerakkan perluasan sel pembentuk respon imun). Interleukin-6 adalah faktor pengembangan (GF) sel plasma neuplastik (mieloma). Interleukin-6 adalah pendukung pleiotropik sitokin api yang berperan dalam menyeimbangkan siklus ekspansi, pemisahan dan perkembangan nenek moyang hematopoietik dan berperan dalam aktivitas metabolisme sel.²⁷

2.2.4. Mekanisme Kerja Molekuler *Interleukin-6*

IL-6 mempunyai muatan sub-atom sekitar 21 dan 28 kDa, bergantung disiklus berkelanjutan seperti glikosilasi dan fosforilasi. Melalui siklus inilah aksi organik interleukin-6 dan keberadaannya di jaringan tertentu dapat terjadi. Peptide interleukin-6 dibagi menjadi 212 amino acid yang kualitasnya ada di kromosom 7p21 dengan 5 akson dan 4 intron. Isoform interleukin-6 yang dominan berkisar antara 23-30 kD. Polipeptida interleukin-6 berikatan dengan albumin dan reseptor interleukin-6 terlarut, dua contoh dari berbagai protein heterogen yang mensekresi interleukin-6.³¹

Reseptor interleukin-6 dibagi menjadi 2 partikel tranmembran, khususnya interleukin-6 dan sub-unit transduksi tanda. Fungsi pleiotropik interleukin-6 sebagai agen yang menguntungkan bagi provokatif dan menenangkan terkait dengan jalur teladan, khususnya interleukin-6R. Interleukin-6 biasanya diarahkan dengan kuat dan dikomunikasikan dalam jumlah kecil, kecuali dalam keadaan infeksi atau cedera. Fungsi antiinflamasi interleukin-6 dapat direduksi menjadi fungsi ganda IL-6. Kerja interleukin-6 yang menguntungkan dan memprovokasi terjadi dalam siklus yang konstan, yang sering terlihat pada penyakit sistem kekebalan tubuh, misalnya psoriasis, nyeri sendi rheumatoid, lupus, penyakit dan lain-lain. Peningkatan kadar interleukin-6 terjadi dalam keadaan provokatif yang persisten, penyakit bakteri atau virus yang parah.^{31,32,33}

2.2.5. Alat Ukur *Interleukin-6*

Pengukuran kadar *interleukin-6* menggunakan *enzyme linked immune sorbent assay* (ELISA) dengan kadar normal <11 ng/mL.³⁴

2.3. Kelapa Muda

2.3.1. Definisi Kelapa Muda

Cocos nucifera L (Buah Kelapa) produksi organik salah satu tanaman monokotil yang tidak sulit dilacak dan banyak manfaatnya. Setiap bagian dari tanaman kelapa memiliki kegunaan masing-masing. Potongan kelapa yang paling banyak khasiatnya adalah air kelapa. Khasiat

dan nutrisinya secara umum bagus serta diketahui mampu meredam hipertensi dan denyut nadi karena khasiat di dalam air kelapa.³⁵

Klasifikasi dan morfologi kelapa menurut *integrated taxonomic information system (ITIS)*.³⁷

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Spermatophyta*
 Kelas : *Magnoliophyta*
 Ordo : *Arecales*
 Famili : *Arecaceae*
 Genus : *Cocos*
 Spesies : *Cocos nucifera*

2.3.2. Morfologi Kelapa

Pohon kelapa mempunyai akar pohon kelapa terbagi sebagai akar primer, akar sekunder dan akar tersier, akar primer pada pohon kelapa merupakan akar yang tumbuh mendatar dekat permukaan tanah dan akar sekunder merupakan percabangan atau hasil keluaran dari akar primer selanjutnya akar tersier merupakan akar yang berperan untuk menghisap unsur hara dan air. Batang pohon kelapa dapat tumbuh lurus ke atas, tetapi pohon kelapa yang terletak di daerah sungai atau tebing dapat tumbuh melengung mengikuti arah matahari.³⁷

Buah kelapa mencapai maturasi maksimalnya pada usia 8-10 bulan dengan rentan berat 3-4 kg yang berisi air kelapa sekitar 0,3-0,4 liter. Buah kelapa usia 12- 14 bulan merupakan buah yang maturasi maksimal, tetapi

beratnya menjadi berkurang berkurang sekitar 1,5-2,5 kg dan usia tersebut adalah usia yang tepat untuk dipanen atau gugur jika dibiarkan lebih lama. Sedangkan pada buah kelapa yang sudah maturasi maksimal daging kelapanya lebih tebal dari dewasa dan volume air kelapa sudah berkurang.³⁸

2.3.3. Komponen Buah Kelapa

Buah kelapa yang dapat dikonsumsi adalah daging dan air kelapanya yang merupakan bagian dari jaringan endosperma. Endosperma adalah cairan yang mengandung nuklei bebas yang dihasilkan oleh suatu proses pembelahan siklus yang awalnya tanpa sitokinesis.³⁶

Kandungan mineral dan gula dalam air kelapa cukup baik jadi keseimbangan elektrolitnya cukup dan sama dengan cairan tubuh manusia.. Seperti terlihat pada Tabel 2.1, air kelapa mengandung 7.300 mg/L kalium (K). Sehingga dapat berperan dalam meningkatkan ekskresi buang air kecil serta menghilangkan berbagai zat dan antibodi yang biasa digunakan pada kasus penyakit dan hipertensi.³⁹

Tabel 2.1. Komposisi air kelapa muda dari jenis kelapa

Komposisi	Jumlah	Komposisi	Jumlah
Kalori	17,4 kkal	Kadar mineral	
Kadar air	95%	1. Nitrogen	432 mg/1
Kadar lemak	<0,1%	2. Fosfor	186 mg/1
Kadar protein	0,1%	3. Kalium	7300 mg/1
Kadar abu	0,4%	4. Kalsium	994 mg/1
Kadar karbohidrat	4,0%	5. Magnesium	262 mg/1
Kadar gula darah	5,6%	6. Chlorida	1839 mg/1
Kadar gula reduksi	5,4%	7. Sulfur	35,40 ppm
		8. Besi	11,54 ppm
		9. Mangan	49 pm
Jenis asam amino		10. Seng	18 pm
1. Glutamat (GLU)	14,50%	11. Tembaga	0,80 pm
2. Arginin (ARG)	12,75%		

3. Leusin (LEU)	4,18%	Jenis Vitamin	
4. Lisin (LYS)	4,51%	Vitamin C	2.2-3.4 mg/100
5. Prolin (PRO)	4,12%	Vitamin B Kompleks	
6. Aspartam (ASP)	3,60%	1. Asam nikotinat	64 µg/100 ml
7. Tirosin (TYR)	2,83%	2. Asam pantotenat	52 µg/100 ml
8. Alanin (ALA)	2,41%	3. Biotin	2 µg/100 ml
9. Histidine (HIS)	2,05%	4. Vitamin B2	<0.01µg/100 ml
10. Fenilalanin (PHE)	1,23%	5. Asam folat	0.3 µg/100 ml
11. Serin (SER)	0,91%	6. Vitamin B1	Sedikit
12. Sistein (CYS)	1,17%	7. Pridoksin	Sedikit

Sumber: Rindengan, 2019

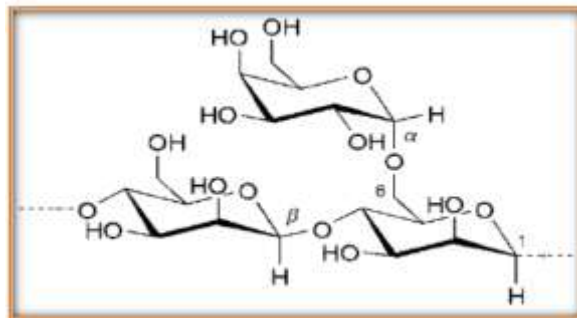
2.3.4. Manfaat Air Kelapa Muda

Manfaat air kelapa muda diantaranya:⁴⁰

1. Dapat mengobati diare
2. Dapat mengobati muntaber
3. Membersihkan saluran pencernaan
4. Meredakan rasa pusing dan mabuk
5. Kandungan potassium dalam air kelapa berguna sebagai pengatur tekanan darah dan fungsi organ jantung.

2.3.5. Kelapa Muda sebagai Sumber Galaktomanan

Gambar 2.2 menggambarkan senyawa polimer galaktomanan yang memiliki berat molekul 106 dan terdiri dari unit monopiranososa. Polimer ini sangat panjang dan bisa meningkatkan konsistensi susunannya serta sebagian besar dapat dimanfaatkan.⁴¹

Gambar 2.2. Struktur Galaktomanan⁴¹

2.4. Dislipidemia

2.4.1. Definisi *Dislipidemia*

Keadaan dislipidemia dapat menjadi risiko penyakit *kardivaskular*. Kadar kolesterol HDL yang rendah dan trigliserid yang tinggi dapat menjadi risiko infark atau stroke. Kolesterol HDL sendiri berfungsi sebagai pencegah proses penimbunan lemak pada dinding pembuluh darah. Sedangkan kolesterol LDL dan trigliserid dapat mejadi penyebab terbentuknya timbunan lemak pada lumen pembuluh darah (*ateriskleroasi*).⁴²

Tabel 2.2. Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserid menurut NCEP ATP III 2017n(mg/dl).⁴³

Profil Lipid	Interprestasi
Kolesterol Total	
<200	Optimal
200-239	Diinginkan
>240	Tinggi
Kolesterol LDL	
<100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
>190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
<40	Rendah
>60	Tinggi
Trigliserid	

<150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
>500	Sangat tinggi

2.4.1.1. *Dislipidemia Primer*

Penyakit akibat kelainan genetik dan bawaan dapat menyebabkan kelainan lipid dalam darah.⁴⁴

2.4.1.2. *Dislipidemia Sekunder*

Dislipidemik opsional dikarenakan kondisi, misalnya hiperkolesterol disebabkan oleh hipotiroid, penyakit nefrotik, kehamilan, anoreksia nervosa, dan penyakit hati obstruktif, hipertrigliserida yang disebabkan oleh DM, konsumsi alkohol, kegagalan ginjal terus-menerus, jaringan mati miokard, kondisi nefrotik, kekecewaan ginjal yang parah, penyakit hati, dan akromegali.⁴²

2.4.2. *Klasifikasi Dislipidemia*

2.4.2.1. *Klasifikasi Fenotipik*

Berdasarkan EAS, NCEP, dan WHO klasifikasi fenotipik pada dislipidemia dibagi atas klasifikasi:⁴⁵

1. *Klasifikasi European Atherosclerosis Societ (EAS)*

EAS membuat klasifikasi langsung untuk hiperkolesterol, dislipidemik campuran, dan hipertrigliserid yang dapat digunakan untuk memilih pengobatan.⁴⁶

Tabel 2.3. Klasifikasi dislipidemia

	Peningkatan	
	Lipoprotein	Lipid Plasma
Hiperkolesterolemia	LDL	Kolestrol >240mg/dl
Dislipidemia	VLDL+LDL	Trigliserida>200mg/dl
campuran(kombinasi)		+ kolestrol >240mg/dl
Hipertrigliseridemia	VLDL	Trigliserida>200mg/dl

Sumber: *European Atherosclerosis Society (EAS)* ⁴⁶

2. Klasifikasi National Cholesterol Education Program (NCEP)

Batas tingkat lipid ditetapkan pada tahun 2001 oleh Panel Perawatan Dewasa Program Pendidikan Kolesterol Nasional III (NCEP ATP III). Batasan ini dapat digunakan tanpa memperhitungkan faktor risiko koroner seseorang seperti dapat dilihat pada tabel 2.4. ⁴⁷

Tabel 2.4 Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserid menurut NCEP ATP III 2001 (mg/dl) ⁴⁷

Interprestasi	Kolestrol total	LDL
Ideal	<200	< 130
Batas tinggi	200-239	130-159
Tinggi	≥ 240	≥ 160

3. Klasifikasi World Health Organization (WHO)

Klasifikasi WHO yang didasarkan pada modifikasi klasifikasi Fredricson didasarkan pada pengukuran kolesterol total, trigliserida, dan lipoprotein. ⁴⁶

2.4.2.2. Klasifikasi Patogenik

Klasifikasi potogenik ada dua macam yaitu, dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder.

1. Dislipidemia primer

Dislipidemik esensial disebabkan masalah keturunan. Dislipidemik esensial dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu dislipidemia monogenik yang terjadi karena satu masalah kualitas yang disebabkan oleh peraturan Mandel dan dislipidemia poligenik di mana kolesterol tidak sepenuhnya hilang karena kombinasi kelainan keturunan dan faktor lingkungan. Jenis berikutnya ini lebih normal dibandingkan jenis monogenik.⁴⁵

2. Dislipidemia sekunder

Penyakit atau kondisi yang mendasari, seperti diabetes mellitus, hepatitis akut, gagal ginjal kronis, hipotiroidisme, atau sindrom nefrotik, dapat menyebabkan dislipidemia sekunder. Stres mungkin menjadi penyebabnya. Tiazid, glukokortikoid, beta-blocker, progesteron, dan androgen, antara lain juga dapat meningkatkan kadar lemak darah.⁴⁸

2.4.3. Metabolisme Lipoprotein

Pencernaan lipoprotein dibagi menjadi tiga jalur, yaitu jalur eksogen, endogen, dan jalur transpor kolesterol. Jalur eksogen dan endogen berhubungan dengan pencernaan kolesterol LDL dan zat lemak, sedangkan jalur transpor kolesterol sebaliknya ditentukan dengan baik untuk pencernaan kolesterol HDL.⁴⁹

1. Jalur Metabolisme Oksogen

Lipid eksogen dengan jumlah zat lemak paling tinggi dan dengan jumlah fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesterol terbatas yang diperoleh dari makanan akan mengalami emulsifikasi oleh empedu di lambung sehingga menjadi partikel-partikel kecil yang memicu kerja katalis terkait lambung. Minyak lemak mengalami hidrolisis di saluran pencernaan oleh lipase pankreas dan lipase gastrointestinal menjadi lemak tak jenuh bebas dan monogliserol. Keduanya, bersama dengan empedu, dikonsumsi ke dalam enterosit garis sikat sebagai misel. Trigliserida akan dibuat lagi dari asam lemak bebas. Enterosit menggabungkan kolesterol, trigliserida, fosfolipid, dan apoprotein B-48 untuk membentuk lipoprotein yang dikenal sebagai kilomikron baru dengan mengesterifikasi kolesterol menjadi ester kolesterol. Kilomikron kemudian dipindahkan ke saluran getah bening dan ke dalam sistem peredaran darah. Enzim lipoprotein lipase (LPL), yang berasal dari endotel kapiler jaringan adiposa, jantung, dan otot rangka, mengubah kilomikron trigliserida menjadi asam lemak bebas (FFA), yang kemudian dioksidasi untuk menghasilkan energi melalui hidrolisis. Lemak tak jenuh bebas juga dapat diesterifikasi menjadi minyak lemak untuk fungsinya dalam jaringan lemak. Kilomikron yang tersisa yang mengandung ester kolesterol akan diangkut ke hati

melalui ligan apoE dari kilomikron yang telah kehilangan sebagian besar trigliseridanya..⁵⁰

2. Jalur Metabolisme Endogen

Deposit lipid hepatosit dipecah menjadi ester kolesterol dan trigliserida. Zat lemak dan fosfolipid digunakan untuk VLDL dicampur dalam retikulum endoplasma, kemudian, pada titik itu, memasuki rakitan mekanis golgi, menghubungkannya dengan permukaan lumen hepatosit, mengeluarkan VLDL ke dalam potongan, dan ke dalam jaringan lemak dan pembuluh otot sebagai lipoprotein VLDL yang baru jadi dengan apoB-100. Lipoprotein VLDL berubah total menjadi IDL dapat diambil oleh reseptor LDL (LRP, protein terkait reseptor lipoprotein ketebalan rendah) di hati. LPL dan HL menghidrolisis lipoprotein IDL dengan apoE normal untuk membentuk LDL.⁵¹

3. Jalur *reverse cholesterol transport*

HDL dihasilkan sebagai partikel kecil yang mengandung sedikit kolesterol apoA, C, dan E yang disebut HDL incipient. HDL yang baru jadi dimulai dari sistem pencernaan kecil dan hati yang mengandung apoA-1. HDL yang baru jadi akan bergerak menuju makrofag untuk mengambil kolesterol dari makrofag dan berubah menjadi HDL matang. Pengangkut kaset pengikat adenosin trifosfat-1 (ABC-1) harus membawa kolesterol bebas dalam makrofag ke permukaan membran sel makrofag agar dapat diserap oleh HDL yang baru lahir. Setelah kolesterol bebas diambil, kolesterol bebas akan

diesterifikasi menjadi kolesterol di HDL mengalami esterifikasi, terjadi penarikan kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Sewaktu kolesterol di HDL mengalami esterifikasi, terjadi penarikan kolesterol dari jaringan dan dari lipoprotein lain.⁵²



Gambar 2.3 Jalur reverse cholesterol transfer⁵²

Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Dislipidemia

Dislipidemia adalah problematik yang menjadi risiko utama terjadinya penyakit jantung koronar. Studi menyatakan dislipidemia bisa mempunyai banyak faktor, yaitu keturunan tertentu, gaya hidup, pola makan, berat badan, dan Variable lainnya..⁴⁹

2.4.3.1.Faktor Genetik

Dislipidemia pada umumnya akan menimbulkan perselisihan dalam keluarga, menyarankan bahwa dislipidemia mungkin disebabkan oleh faktor keturunan. Dalam dunia klinis, dislipidemia didapat disebut dengan FD (Familial Dyslipidemia). FD adalah penyakit keturunan yang didapat melalui cara dominan autosomal (kromosom yang tidak banyak berkembang biak) dalam sel manusia.⁵³

2.4.3.2.Pola Makan

Pola makan dapat menyebabkan dislipidemia dengan unsur peningkatan LDL karena penggunaan jenis makanan yang mengandung lemak menyebabkan pencernaan bebas lemak tak jenuh.¹

2.4.3.3.Kebiasaan Merokok

Merokok tembakau mungkin dapat merusak dinding pembuluh darah. Keadaan ini memudahkan lipid terakumulasi di vaskular.⁵⁴

2.5. Hubungan antara Dislipidemia dengan MDA

Metabolisme asam lemak bebas menyebabkan dislipidemia, yang pada gilirannya mempengaruhi tingginya kadar radikal bebas dalam ketidakseimbangan antara spesies oksigen reaktif (ROS) dan kemampuan alami tubuh untuk melakukan detoksifikasi, sehingga mengakibatkan keadaan stres oksidatif.⁵⁵ Selama keadaan tekanan oksidatif, ROS melemahkan keamanan karbon hidrogen dalam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dan memicu respons berantai peroksidasi lipid yang menghasilkan aldehida berbahaya sebagai hasil akhirnya, khususnya malondialdehid (MDA), 4-hidroksi-2-nonenal (4HNE), 4-oxo-2-nonenal, dan akrolein (ACR). Di antara campuran ini, MDA adalah senyawa peroksidasi lipid utama yang secara signifikan mempengaruhi dislipidemia.⁵⁶ Ketika proses reaksi peroksidasi lipid akan menyebabkan peningkatan kadar MDA di dalam tubuh. Hal ini juga ditandai dengan peningkatan *Free fatty acid* (FFA) yang mengalami β -oksidasi untuk membentuk TG dalam hepatosit

menghasilkan VLDL yang selanjutnya diubah menjadi LDL.⁵⁷ β -oksidasi dari FFA yang mengalami peningkatan mengarah pada kelebihan produksi ROS. ROS mengaktifasi faktor transkripsi NF- κ B sehingga melibatkan aktivasi sitokin IL-6.¹⁷

2.6. Hubungan antara Air Kelapa dengan MDA Akibat Dislipidemia

Secara fisiologis, tubuh memiliki keseimbangan antara ROS dengan enzim-enzim antioksidan. Antioksidan beserta ROS yang tidak seimbang membentuk radikal lipid selanjutnya terjadi perubahan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) menjadi lipid hidroperoksida yang mudah diurai menjadi MDA. PUFA yang mengalami perubahan akan menyebabkan penurunan kekuatan membran sel.⁵⁸ Penelitian yang telah terlaksana terkait manfaat air kelapa muda, salah satunya berupa antioksidan. Air kelapa muda mampu menurunkan ROS intraseluler karena kandungan asam askorbat dan total fenol pada seluruh varietas tanaman kelapa. Asam askorbat menunjukkan aktivitas antioksidan tertinggi dalam pembersihan DPPH dan menghambat pembentukan nitrit. Sedangkan fenol bertanggungjawab atas aktivitas antioksidan terhadap penghambatan pembentukan TBARS.⁵⁹

Air kelapa mengandung vitamin C, vitamin ini dapat berperan sebagai donor elektron, mampu menetralkan dan mereduksi ROS sehingga seluler terlindung dari radikal bebas. Air kelapa mengandung metionin bersamaan dengan tryptophan, metionin merupakan donor sulfur bagi sistein yaitu senyawa yang diperlukan oleh tubuh untuk memproduksi glutathione

(GSH), dimana GSH merupakan antioksidan terpenting dalam tubuh. L-arginin mampu menurunkan ion Fe dan Cu, sehingga dapat menghambat reaksi fenton dan menghambat terbentuknya radikal hidroksil yang kemudian akan menghambat peroksidasi lipid. L-arginin merupakan asam amino non esensial, dalam nitrid oksid sintase (NO Synthase) senyawa ini merupakan substrat menghasilkan citrulin dan NO. NO dapat menghambat Xantin Oksidase (XO), meningkatkan kadar SOD, kadar total tiol (T-SH), vitamin C, antioksidan total (TAC) dan menghambat reaksi berantai radikal bebas melalui peroksidasi lipid yang ditandai dengan menurunnya kadar MDA.⁶⁰

2.7. Hubungan Dislipidemia dengan IL-6

Adipogenesis adalah proses dalam perkembangan adiposit dan metabolisme lipid. Disfungsi pada jaringan adiposit dapat menyebabkan masalah kesehatan seperti obesitas dan penyakit arteri koroner baik pada manusia dan hewan. Adiposit menjadi target utama dari sitokin IL-6, khususnya pada penderita obesitas yang mengalami peningkatan produksi IL-6 serta peningkatan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa yang akan berdampak pada metabolisme lipid.⁶¹ Dampak peradangan metabolisme lipid akan menyebabkan stres oksidatif yaitu terjadi aktivasi Bax pada mitokondria melepaskan *cytochrome-c* sehingga menghambat aliran elektron pada rantai respirasi. β -oksidasi dan FFA juga mengalami peningkatan yang akan meningkatkan pembentukan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NADH), FADH, dan pengiriman elektron menuju ke rantai respirasi. Ketidak

seimbangan pengiriman elektron dan pengeluaran elektron pada rantai respirasi menyebabkan adanya akumulasi elektron pada rantai respirasi yang akan membentuk kelebihan *nitric oxide* (NO) oleh *nitric oxide synthase* (iNOSS) yang selanjutnya terjadi aktivasi pada NF- κ B untuk menginduksi (IL-6).^{62,62,63} IL-6 yang melibatkan aktifasi NF κ B, menyebabkan vaskular yang mengakibatkan adanya peradangan kronik jaringan lemak dan disfungsi endotel yang berpotensi pada penyakit kardiovaskuler.^{62,57}

2.5. Hubungan Air Kelapa dengan IL-6 Akibat Displidemia

Diet tinggi lemak memicu terjadinya stres oksidatif sebagai pemicu kerusakan struktur protein, lipid, disfungsi sel, dan meningkatkan superoksida yang memicu timbulnya peroksidasi lipid. Keadaan ini ditandai dengan peningkatan *Free fatty acid* (FFA) yang mengalami β -oksidasi untuk membentuk TG dalam hepatosit menghasilkan VLDL yang selanjutnya diubah menjadi LDL.⁵⁷ β -oksidasi dari FFA yang mengalami peningkatan mengarah pada kelebihan produksi ROS. ROS mengaktifasi faktor transkripsi NF- κ B sehingga melibatkan aktivasi sitokin proinflamasi (IL-6, IL-1 β dan TNF- α).¹⁷

Air kelapa muda mengandung senyawa aktif L-arginin yang menghasilkan citrulin dan NO, sehingga pemberian air kelapa muda dapat digunakan untuk terapi terhadap inflamasi yang ditandai dengan dengan menurunnya sitokin proinflamasi, dalam penelitian ini menurunkan kadar IL-6.

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

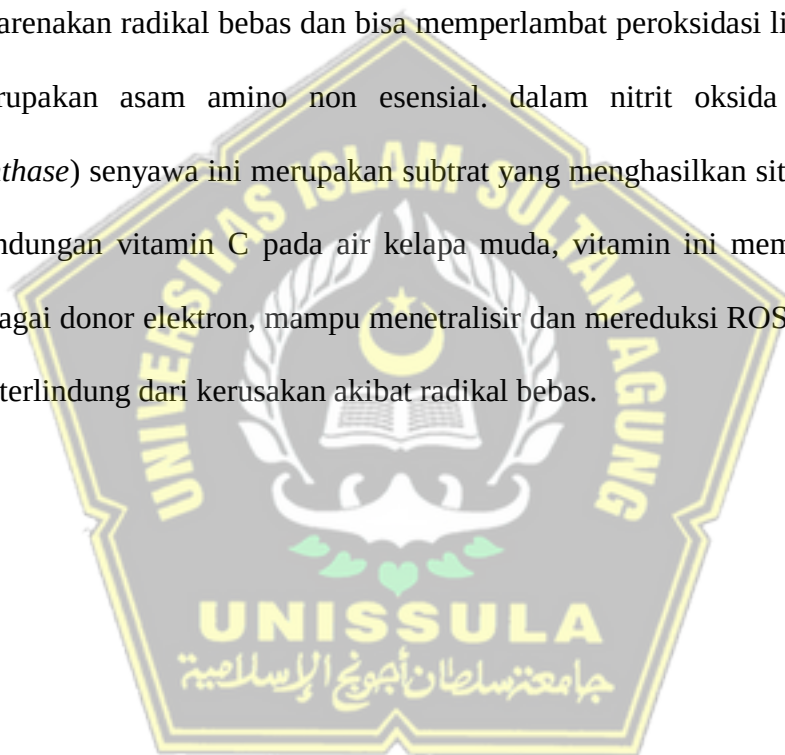
3.1. Kerangka Teori

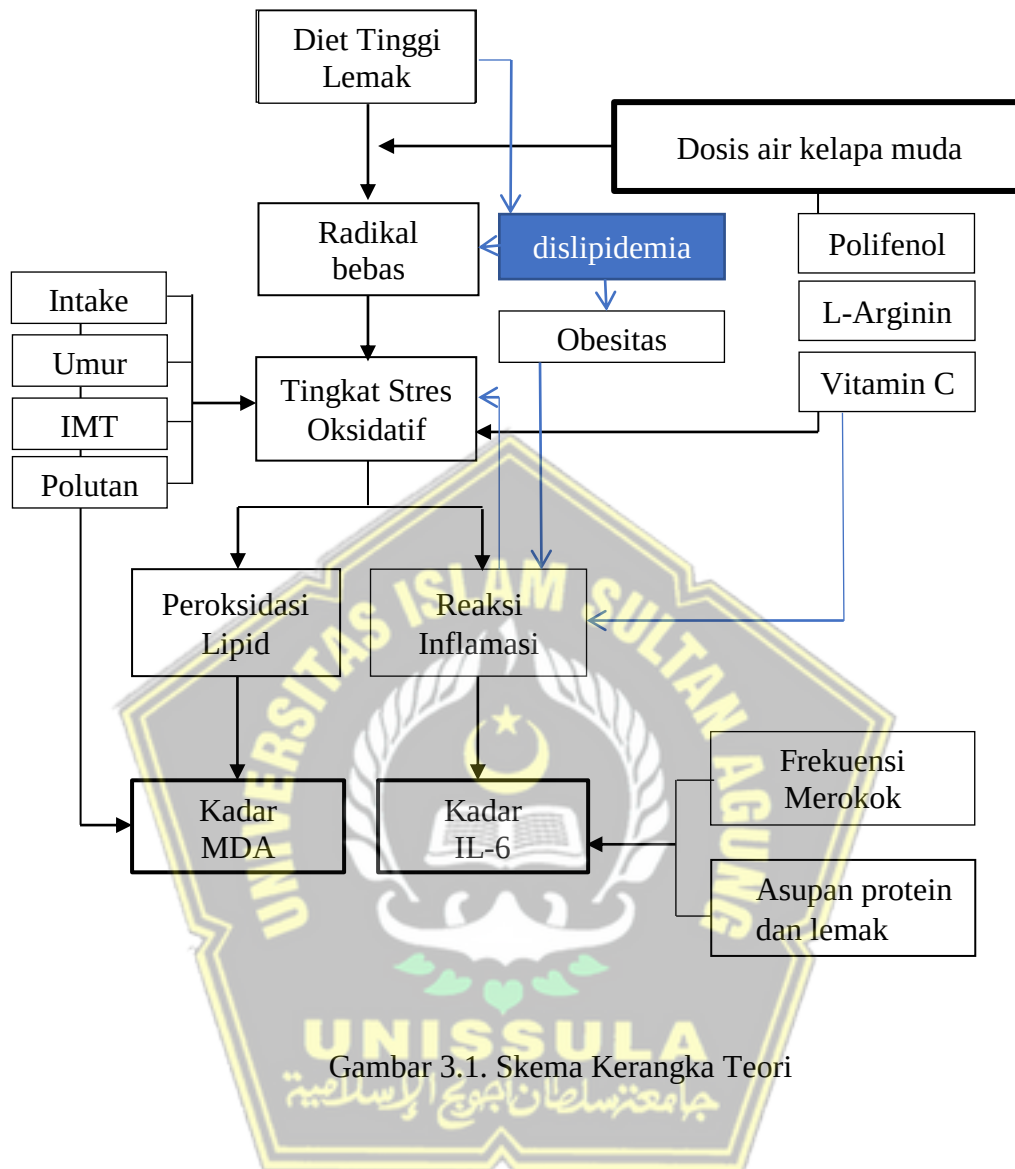
Kelainan metabolisme lipid (lemak) yang disebabkan oleh diet tinggi lemak, di mana terjadi peningkatan kadar kolesterol yang disebut dengan displidemia. Akumulasi lemak menginduksi terjadinya reaksi inflamasi dan stress oksidatif. Adipogenesis adalah proses dalam perkembangan adiposit dan metabolisme lipid. Disfungsi pada jaringan adiposit dapat menyebabkan masalah kesehatan seperti obesitas dan penyakit arteri koroner baik pada manusia dan hewan. Adiposit menjadi target utama dari sitokin IL-6, khususnya pada penderita obesitas yang mengalami peningkatan produksi IL-6 serta peningkatan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa yang akan berdampak pada metabolisme lipid.⁶¹ Dampak peradangan metabolisme lipid akan menyebabkan stres oksidatif yaitu terjadi aktivasi Bax pada mitokondria melepaskan cytochrome-c sehingga menghambat aliran elektron pada rantai respirasi.

Tingginya radikal bebas dalam ketidakseimbangan antara *reactive oxygen species* (ROS) dengan kemampuan alami tubuh untuk mendetoksikasi dikarenakan displidemia yang menyebabkan suatu kondisi stress oksidatif yang memicu timbulnya peroksidasi lipid. Hal ini juga ditandai dengan peningkatan *Free fatty acid* (FFA) yang mengalami β -oksidasi untuk membentuk TG dalam hepatosit menghasilkan VLDL yang selanjutnya diubah

menjadi LDL.⁵⁷ β -oksidasi dari FFA yang mengalami peningkatan mengarah pada kelebihan produksi ROS. ROS mengaktifasi faktor transkripsi NF- κ B sehingga melibatkan aktivasi sitokin IL-6.¹⁷

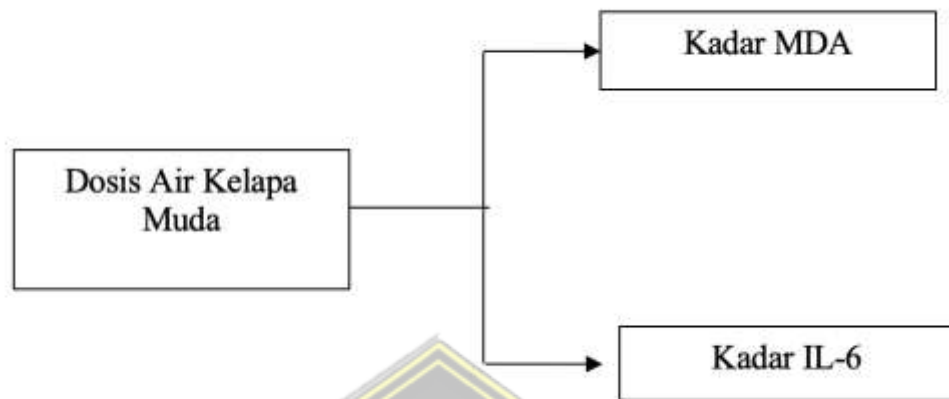
Sumber antioksidan dalam air kelapa mudayang bersifat alami, memiliki kandungan antioksidan seperti *Polyphenols*, L-Arginin dan Vitamin C. Antioksidan ini dapat memprotek badan dari kerusakan sel yang dikarenakan radikal bebas dan bisa memperlambat peroksidasi lipid. L-arginin merupakan asam amino non esensial. dalam nitrit oksida sintase (NO *Synthase*) senyawa ini merupakan substrat yang menghasilkan sitrulin dan NO. Kandungan vitamin C pada air kelapa muda, vitamin ini mempunyai peran sebagai donor elektron, mampu menetralsir dan mereduksi ROS sehingga sel-sel terlindung dari kerusakan akibat radikal bebas.





Gambar 3.1. Skema Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Skema Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

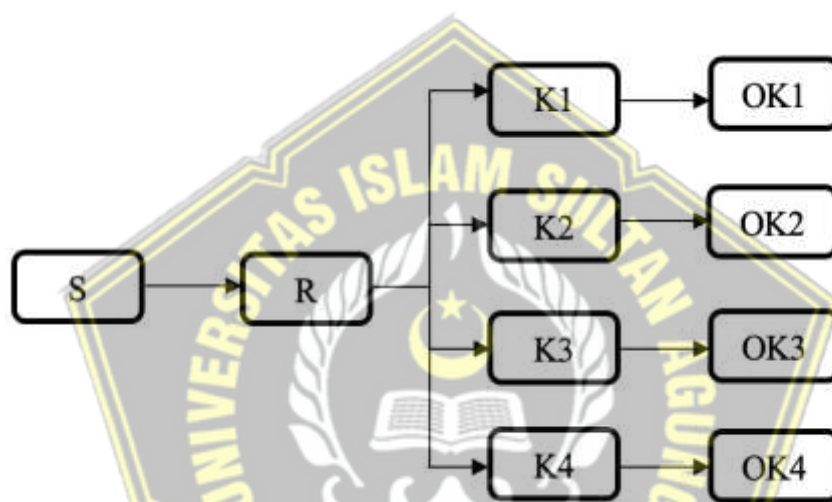
Pemberian air kelapa muda berpengaruh terhadap penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA) dan kadar IL-6 pada tikus yang diberi diet tinggi lemak.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan eksperimental serta desain penelitian *post test only control group* terhadap hewan coba tikus galur wistar.



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

- S : Subyek penelitian
- R : Randomisasi menjadi 4 kelompok
- K1 : Kelompok kontrol normal dengan pemberian pakan standard tanpa diet tinggi lemak.
- K2 : Kelompok kontrol negatif dengan pemberian pakan standard yang diberi diet tinggi lemak.
- K3 : Kelompok perlakuan diberi air kelapa muda dengan dosis 4mL/200 gBB/hari yang diberi diet tinggi lemak.
- K4 : Kelompok perlakuan diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200 g/BB/hari yang diberi diet tinggi lemak.
- OK1 : Observasi pada kelompok 1
- OK2 : Observasi pada kelompok 2
- OK3 : Observasi pada kelompok 3
- OK4 : Observasi pada kelompok 4

4.2. Populasi Penelitian

Populasi peninjauan adalah hewan pengerat Wistar jantan berumur 10-12 minggu dengan berat 180-220 gram yang diperoleh dari Lab IBL UNISSULA. Mencit dipelihara dengan pakan pelet ternormalisasi dan air minum jenis air biasa, suhu ruang pemeliharaan berkisar 28o - 32o C dengan ventilasi dan ruangan yang memuaskan. Setelah itu, tikus menjalani adaptasi selama tujuh hari sebelum mendapat perlakuan.

4.2.1. Jumlah Sample

Contoh ukuran yang ditunjukkan oleh pertemuan WHO adalah sekitar 5 orang dengan hold 10% (1 kepala). Pengujian kemudian dilakukan secara acak dengan menggunakan pemeriksaan sederhana dan teratur, dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu 2 kelompok benchmark dan 2 kelompok perlakuan. Jumlah total uji hewan pengerat yang digunakan dalam tinjauan ini adalah 24 hewan pengerat.⁶⁴

4.2.2. Kriteria Inklusi

- a. Tikus sehat, bergerak aktif, makan dan minum cukup
- b. Secara makroskopis tikus tidak ada kelainan morfologi

4.2.3. Kriteria Eksklusi

Tikus menjadi sakit selama perlakuan

4.2.4 Kriteria Drop Out

Tikus mati saat penelitian berlangsung

4.2.5 Teknik Pengambilan Sample

Simple random sampling digunakan untuk strategi pengambilan Sample penelitian ini. Simple random sampling digunakan untuk membagi 24 ekor tikus Wistar jantan yang memenuhi kriteria inklusi menjadi empat kelompok: satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan.

4.3. Variable dan Definisi Operasional

4.3.1. Variable Penelitian

a. Variable Bebas

Dosis air kelapa muda

b. Variable Tergantung

1. Kadar *Malondialdehyde* (MDA)
2. Kadar IL-6

c. Variable Prakondisi

Tikus dengan pemberian pakan diet tinggi lemak sebanyak 2 mL/200gBB tikus/hari secara oral selama 14 hari.

4.3.2. Definisi Operasional

a. Pemberian air kelapa muda

Air kelapa muda adalah air yang diambil dari buah kelapa hijau yang diperoleh dari pangkal kelapa berumur 5 sampai setengah tahun yang diberikan dengan takaran 4 mL/200 g BB/hari dan 8 mL/200 g BB/hari secara oral (*sonde*) selama 14 hari. Satuan air kelapa muda milliliter (mL) dengan skala data ordinal.

b. Kadar *Malondialdehyde* (MDA)

Air kelapa muda adalah air yang diambil dari buah kelapa hijau yang diperoleh dari pangkal kelapa berumur 5 sampai setengah tahun yang diberikan dengan takaran 4 mL/200 g BB/hari dan 8 mL/200 g BB/hari.

c. Kadar IL-6

Kadar IL-6 diperiksa dari serum didapatkan dari hasil *sentrifuge* darah tikus *wistar* yang diambil dari vena orbital pada hari ke 15. Pemeriksaan IL-6 dengan reagen Kit IL-6 menggunakan metode *ELISA* dengan satuan ng/L. Skala : ratio

4.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

4.4.1. Instrumen Penelitian

Tempat pakan dan kandang tikus dengan ukuran P: 40 cm, L: 30 cm, T: 30 cm, penimbang tikus “jantan galur *wistar*”, Sarung tangan, pipet tetes, tabung *ependorf*, kamera digital, spektrofotometer, mikropipet, *ELISA reader*.

4.4.2. Bahan Penelitian

- a. Air kelapa muda
- b. Kuning Telur Puyuh
- c. *Aquadest*
- d. Reagen TBA untuk mengukur MDA
- e. Reagen *Kit IL-6*

4.5. Cara Penelitian

4.5.1. Cara Persiapan Sebelum Perlakuan

- a. Kriteria inklusi harus dipenuhi oleh Sample penelitian atau hewan yang digunakan dalam percobaan. 24 hewan harus dipilih secara acak dan ditempatkan dalam empat kelompok yang terdiri dari enam hewan, dengan satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Percobaan pertama dilakukan pada hari Minggu.
- b. Sample 24 ekor tikus jantan galur wistar diadaptasi di laboratorium IBL UNISSULA.
- c. Keempat kelompok hewan percobaan tersebut diberi pakan standar 20 hingga 25 persen protein, 45 hingga 55 persen pati, 10 hingga 12 persen lemak, dan 4 persen serat kasar setiap hari selama tujuh hari.⁶⁵

4.5.2. Cara Pemberian diet tinggi

Tikus dibuat hiperlipidemia dengan pemberian pakan hiperkolesterol dari kuning telur puyuh mentah diblender dan diberikan melalui sonde sebanyak 2 mL/200g BB tikus/hari selama 14 hari serta diberikan pakan standar sebanyak 20 g/hari.⁵⁵

4.5.3. Cara Pemberian dan Pembuatan Dosis Air Kelapa Muda

Air kelapa muda yang digunakan adalah kelapa varietas viridis (kelapa hijau) umur 5-7 bulan yang diperoleh dari pangkalan kelapa daerah

Gunungpati Kota Semarang. Dosis yang diberikan adalah 4 ml/200 gBB/hari dan 8 ml/200 gBB/hari selama 14 hari.

4.5.4. Cara Pemeriksaan Hewan Coba

Pengukuran Validasi Profil Lipid

- **Pemeriksaan Kolesterol**

Siapkan Sample serum darah tikus, standar, dan blanko. Tempatkan sebanyak 1000 µl reagen kolesterol ke dalam tiga tabung reaksi, khususnya masing-masing silinder berisi 1000 µl. Dalam tabung berisi 1000 l pereaksi kolesterol, tambahkan hingga 10 l standar kolesterol. Masukkan hingga 10 µl serum ke dalam reagen minyak lemak. pada suhu 37°C selama sepuluh menit inkubasi. Baca dengan teliti pada spektrofotometer dengan frekuensi 546 nm setelah satu jam.

- **Pemeriksaan HDL (*High-density Lipoprotein*)**

Pembuatan reagen yang berfungsi: Untuk menggabungkan empat bagian reagen kolesterol sebanyak 4000 l dan satu bagian air suling 1000 l, siapkan botol kosong. Cara menyiapkan supernatan: dua silinder digunakan untuk tabung utama sebagai norma, yang berisi 500µl reagen kerja. Sample dicampur dengan 200 l serum pada tabung kedua sebelum dihomogenisasi. Disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit, diinkubasi pada suhu 20-25 oC selama 10 menit. Cara kerja kolesterol HDL: Setelah mengisi 100 ml larutan supernatan standar ke dalam tiga tabung, kemudian ditambahkan 100 ml larutan supernatan Sample ke dalam tabung berisi Sample. Masing-masing supernatan Sample, supernatan standar, dan tabung kosong ditempatkan dalam reagen kerja 1000 l. Pada suhu 37°C, inkubasi

selama sepuluh menit. Dengan menggunakan spektrofotometer, ukur hasilnya pada 546 nm.

- **Pemeriksaan LDL (*Low-density Lipoprotein*)**

Siapkan Sample serum darah tikus, standar, dan blanko. Tempatkan sebanyak 1000 μ l reagen LDL ke dalam tiga tabung reaksi, khususnya masing-masing silinder berisi 1000 μ l. Sebuah tabung berisi 1000 l reagen LDL dapat menampung hingga 10 l standar LDL. Reagen LDL dapat ditambahkan hingga 10 liter serum. Induk selama 10 menit pada suhu 37°C. Baca menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 546 nm.

4.5.5. Prosedur Pemeriksaan MDA

1. Melalui sinus orbital, diambil satu mililiter darah tikus. 200 L serum diekstraksi dari Sample darah setelah disentrifugasi selama 30 menit pada 3000 rpm.
2. Ditambahkan larutan TCA 15% sebanyak 2000 μ L dan tambahkan larutan TBA 0,37% dalam HCl 0,25 N sebanyak 2000 μ L.
3. Dipanaskan selama 60 menit pada suhu 95°C dalam penangas air. Kemudian didinginkan hingga mencapai suhu 30oC kemudian dimasukkan ke dalam segmen Sep-Park C18. Kolom dibuang setelah dibersihkan dengan 5 mililiter metanol dan air sebelum digunakan.
4. Campuran Sample dibuang setelah dimasukkan ke dalam kolom. Setelah diencerkan dengan 4 mililiter metanol dari kolom, TBA ditampung dalam kuvet. Pada panjang gelombang 532 nm, spektrofotometri digunakan untuk mengukur kerapatan warna.

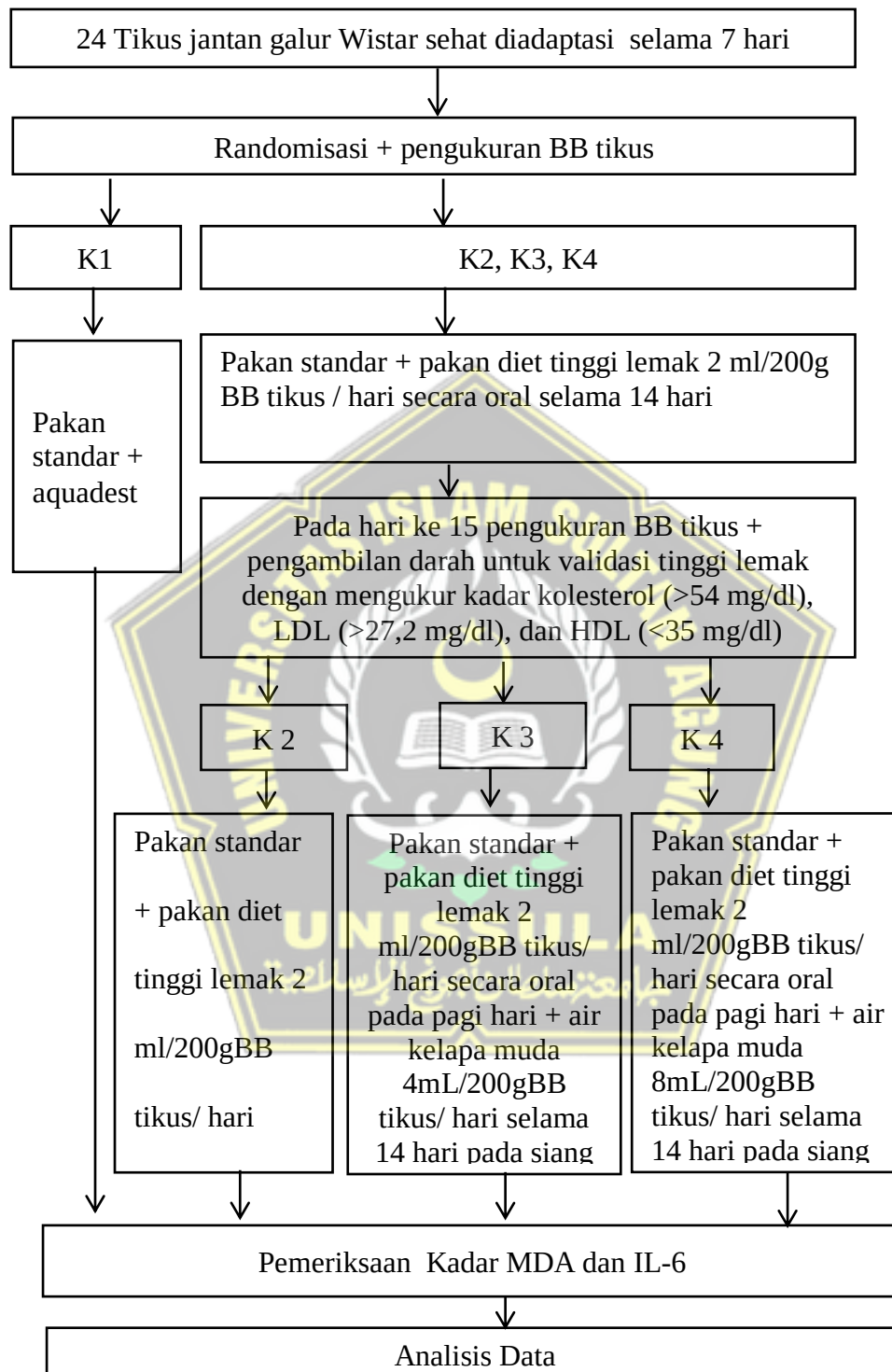
4.5.6. Prosedur Pemeriksaan IL-6

1. Dengan menggunakan kapiler mikrohematokrit, ambil 2 mililiter darah tikus dari sinus orbital dan masukkan ke dalam tabung reaksi.
2. Serum dan sel darah kemudian dipisahkan dengan cara disentrifugasi pada tabung reaksi selama 15 menit pada kecepatan 3500 rpm.
3. Disiapkan reagen, Sample dan larutan *standart*. Dusahakan sudah berada dalam suhu ruang +/- 30 menit sebelum larutan dipakai.
4. Diambil *plate* dan *strip* yang berisi sumuran sesuai kebutuhan, untuk *strip* yang tidak dipakai bisa disimpan dalam pendingin dengan suhu 2-8°C.
5. Dimasukkan 50µl larutan *standart* ke dalam sumuran. Dimasukkan 40µl Sample kedalam sumuran dan tambahkan 10µl anti-IL-6 antibodi ke dalam sumuran yang berisi Sample, setelah itu tambahkan 50µl streptavidin-HRP kedalam sumuran standart dan Sample (kecuali kontrol negatif), campur larutan dan tutup dengan sealer lalu inkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 1jam.
6. Dibuka *sealer* dan cuci sumuran selama 5x dengan buffer cuci sebanyak 0,35 ml setiap sumuran sampai sumuran penuh, dan serap menggunakan tisu hingga kering.
7. Dimasukkan 50µl larutan substrat A dan 50µl larutan substrat B kedalam semua sumuran, lalu inkubasi kedalam inkubator dengan suhu 37°C dengan kondisi tertutup (gelap) selama 10 menit (hingga larutan berubah dari bening menjadi biru).

8. Dikeluarkan *plate* berisi sumuran tambahkan 50 µl larutan stop kedalam sumuran, larutan akan berubah dari warna biru menjadi kuning. selanjutnya masukkan plate ke dalam ELISA *reader* untuk dibaca absorbansi warnanya dengan panjang gelombang baca 450 nm (hasil valid jika pembacaan dilakukan dibawah 10 menit).



4.6. Alur Penelitian



Gambar 4.1. Alur Penelitian

4.7. Tempat dan Waktu Penelitian

- a. Penelitian menggunakan hewan coba tikus dilakukan di IBL UNISSULA pada bulan Mei-Juni 2023.
- b. Pemeriksaan kadar MDA dan IL-6 dilakukan di IBL UNISSULA pada bulan Mei-Juni 2023.

4.8. Analisis Data

Data yang diperoleh dari penelitian ini merupakan data dengan skala rasio, uji yang pertama dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Data kadar MDA dan IL-6 diuji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene's Test*. Data didapatkan sebaran data tidak normal ($p < 0,05$) dan homogen ($p > 0,05$) sehingga data dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*. Keputusan menolak atau menerima hipotesis berdasarkan α 5%. Pengolahan analisis data pada penelitian menggunakan aplikasi desktop.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

Penelitian pengaruh pemberian air kelapa muda terhadap kadar MDA dan *interleukin-6* (IL-6) pada tikus yang diberi diet tinggi lemak telah dilakukan selama 28 hari. Hasil penelitian tersebut tertera pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas pada Kadar MDA dan IL-6

Variable	Kelompok				Sig.(p)
	K1 N=6	K2 N=6	K3 N=6	K4 N=6	
Kadar MDA (ppm)					
Mean	0.072	0.096	0.071	0.074	
Std.deviasi	0.011	0.003	0.007	0.008	
Shapiro Wilk	0.073*	0.050*	0.066*	0.020	
Levene Test					0.081**
Kruskal-Wallis					0.004***
Kadar IL-6 (ng/L)					
Mean	5.043	5.760	4.830	4.377	
Std.deviasi	0.985	0.543	0.458	0.386	
Shapiro Wilk	0.154*	0.993*	0.008	0.186*	
Levene Test					0.089**
Kruskal-Wallis					0.020***
Keterangan: *Normal $p>0,05$ **Homogen $p>0,05$ ***Signifikan $p<0,05$					

Tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata kadar MDA tertinggi pada kelompok negatif (K2) yang diberi diet tinggi lemak dan aquadest (0.096 ppm). Kelompok perlakuan (K3) memperoleh kadar MDA terendah (0.071 ppm) dengan pemberian air kelapa muda dosis 4mL/200gBB/hari dan diet tinggi lemak, kemudian diikuti oleh kelompok normal (K1) dengan pemberian pakan *standard* dan *aquadest*, lalu kelompok perlakuan (K4)

dengan pemberian air kelapa muda dosis 8mL/200gBB/hari. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan perbedaan bermakna semua kelompok dengan nilai p-value 0.004 ($p < 0.05$).

Rerata kadar IL-6 tertinggi pada tabel 5.1 yaitu pada kelompok negatif (K2) yang diberi diet tinggi lemak dan aquadest (5.760 ng/L). Kelompok perlakuan (K4) dengan pemberian air kelapa muda dosis 8mL/200gBB/hari dengan diet tinggi lemak memperoleh rerata kadar IL-6 terendah (4.377 ng/L), kemudian berturut-turut diikuti oleh kelompok perlakuan (K3) dengan pemberian air kelapa muda dosis 4mL/200gBB/hari dengan diet tinggi lemak dan kelompok normal (K1) dengan pemberian pakan *standard* dan *aquadest*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan perbedaan bermakna semua kelompok dengan nilai p-value 0.020 ($p < 0.05$).

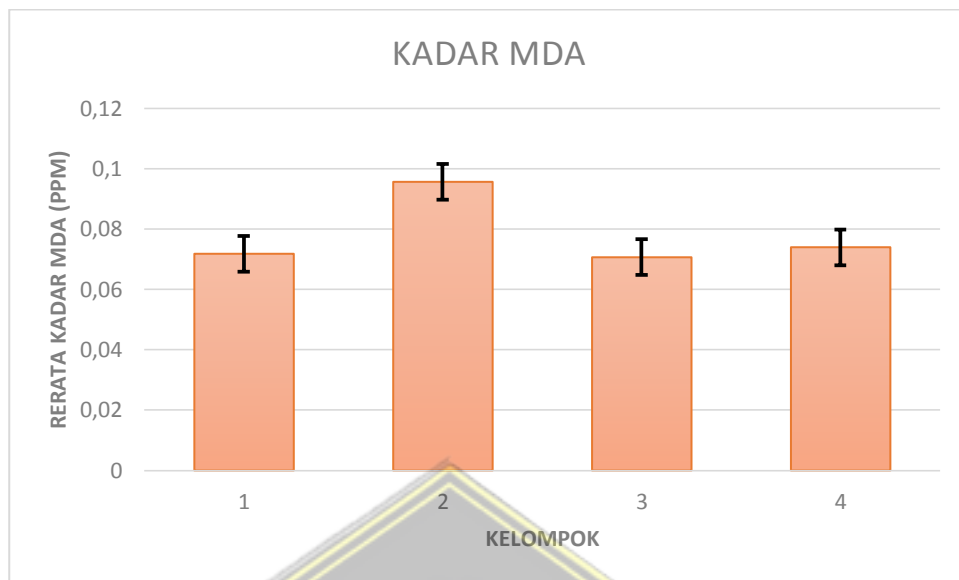
5.1.1. Perbedaan Kadar MDA Antar Kelompok

Perbedaan kadar MDA antar 2 kelompok diketahui dengan uji *Mann Whitney* seperti yang disajikan di tabel 5.2.

Tabel 5.2 Perbedaan Kadar MDA Antar 2 Kelompok

Kelompok	p-Value
K1 vs K2	0.004*
K1 vs K3	0.935
K1 vs K4	0.808
K2 vs K3	0.004*
K2 vs K4	0.004*
K3 vs K4	0.623

*Uji *Mann Whitney* dengan nilai signifikan $p < 0.05$



Gambar 5.1 Grafik Rerata Kadar MDA

Hasil uji Mann Whitney pada tabel 5.2 menunjukkan terdapat perbedaan kadar MDA yang sangat besar pada kelompok K1 dibandingkan dengan kelompok K2 dengan p-worth 0,004 ($p < 0,05$) sedangkan pada kelompok K3 dengan nilai p-worth tidak terdapat perbedaan yang signifikan. p-worth 0,935 dan kelompok K4 dengan p-worth 0,935. 0,808 ($p > 0,05$). Dengan nilai $p = 0,04$ ($p < 0,05$), terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok K2 dengan kelompok K3 dan kelompok K4. Tidak ada perbedaan yang besar antara kelompok K3 dan kelompok K4 dengan nilai $p = 0,623$ ($p < 0,05$). Berdasarkan keterangan di atas, ada anggapan bahwa pemberian air kelapa muda sebanyak 4 mL/200gBB/hari dan 8mL/200gBB/hari secara signifikan mempengaruhi penurunan kadar MDA pada hewan pengerat wistar jantan yang menjaga pola makan tinggi lemak sehingga proklamasi spekulasi diakui.

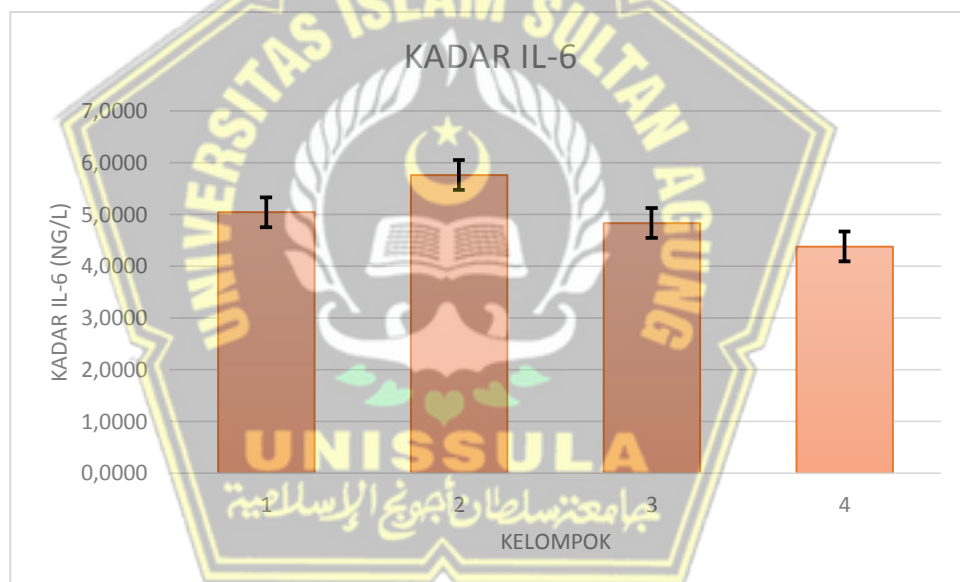
5.1.2. Perbedaan Kadar IL-6 Antar Kelompok

Perbedaan kadar IL-6 antar 2 kelompok diketahui dengan uji *Mann Whitney* seperti yang disajikan di tabel 5.3.

Tabel 5.3 Perbedaan Kadar IL-6 Antar 2 Kelompok

Kelompok	<i>p-Value</i>
K1 vs K2	0.109
K1 vs K3	0.749
K1 vs K4	0.261
K2 vs K3	0.016*
K2 vs K4	0.004*
K3 vs K4	0.261

*Uji *Mann Whitney* dengan nilai signifikan $p < 0.05$



Gambar 5.1 Grafik Rerata Kadar IL-6

Hasil uji *Mann Whitney* pada tabel 5.3 menunjukkan kadar IL-6 pada kelompok K1 tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok K2 dengan nilai *p-value* 0.109, kelompok K3 dengan nilai *p-value* 0.749 dan kelompok K4 dengan nilai *p-value* 0.261 ($p > 0,05$). Kelompok K2 terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok K3 dan kelompok K4 dengan nilai $p < 0.05$. Kelompok K3 dengan kelompok K4 tidak terdapat perbedaan yang

signifikan dengan nilai p value $p=0.261$ ($p<0.05$). Berdasarkan data diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian air kelapa muda dengan 4mL/200gBB/hari dan 8mL/200gBB/hari berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar IL-6 pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak sehingga pernyataan hipotesis diterima.

5.2. Pembahasan

Penelitian ini menggunakan contoh 24 ekor hewan pengerat wistar jantan yang dipisahkan menjadi 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 ekor hewan pengerat, yaitu kelompok normal (K1) diberi pakan standar dan air bersih, kelompok negatif (K2) diberi makanan tinggi lemak, kelompok perlakuan (K3) diberi air kelapa muda dengan porsi 4 mL/200gBB/hari dan diberi pola makan tinggi lemak, dan kelompok perlakuan (K4) diberi air kelapa dengan porsi 8 mL/200gBB/ hari dan diberi pola makan tinggi lemak. Kadar kolesterol, HDL, dan LDL tikus diukur pada hari ke 15, dan kadar MDA dan IL-6 diukur pada hari ke 29. Tikus Wistar jantan digunakan dalam penelitian ini karena kemiripan fisiologi dan anatominya dengan manusia serta fakta bahwa banyak gejala dan kondisi pada manusia yang dapat ditiru pada tikus.

Dislipidemia menyebabkan peningkatan akumulasi lipid di hati, sehingga mengurangi kemampuan tubuh dalam menurunkan lemak darah.¹³ Akumulasi kolesterol dalam sel endotel, hepatosit, leukosit, eritrosit, dan trombosit memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan mengurangi

mekanisme pertahanan antioksidan.¹⁴ Kondisi ini menyebabkan stres oksidatif serta berpengaruh terhadap perubahan tubuh.¹⁵ Konsumsi makanan yang tidak seimbang seperti makanan tinggi kolesterol dan tinggi karbohidrat menyebabkan perubahan profil lipid, terjadinya stres oksidatif, serta terjadinya inflamasi.¹⁶ Kelompok perlakuan menunjukkan kadar kolesterol meningkat (>54 mg/dL), LDL ($>27,2$ mg/dL) dan HDL (<35 mg/dL) akibat pemberian diet tinggi lemak menggunakan kuning telur sebanyak 2 ml/ekor/hari dengan cara di sounde selama 14 hari pada K2, K3, dan K4.

Diet tinggi lemak menyebabkan peningkatan *Lipopolysaccharides* (LPS) plasma dan mengaktifkan *toll-like receptor 4* (TLR4) sehingga terjadi peningkatan kadar sitokin provokatif, seperti interleukin (IL-6, IL-17 dan TNF- α) yang dapat menyebabkan peningkatan ROS.¹⁷ Mengonsumsi antioksidan dari luar tubuh, seperti air kelapa muda, dapat menetralkan peningkatan ROS. Air kelapa muda memiliki sifat menenangkan dan memperkuat sel yang dapat mencoba membunuh bakteri bebas dalam tubuh, yang dianggap normal untuk mencegah peningkatan kadar MDA dan IL-6..

Hasil pemeriksaan kadar MDA pada kelompok K2 yang diberi diet tinggi lemak tanpa pemberian air kelapa muda mengalami peningkatan yang signifikan dibanding dengan kelompok K1, kelompok yang diberi air kelapa dengan dosis 4 mL/200 gBB/hari (K3) dan 8 mL/200 gBB/hari (K4) seperti pada tabel 5.1. Hal ini menunjukkan bahwa peroksidasi lipid akan dipicu oleh hiperkolesterolemia. Peroksidasi lipid adalah respons yang terjadi antara radikal bebas dan lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang ditemukan di lapisan

sel dan LDL. Oleh karena itu, pembuluh darah bisa menjadi lebih tebal karena hal ini. Malondialdehyde (MDA), produk sampingan dari peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda, bersifat racun bagi tubuh.⁶⁶

Kadar MDA pada kelompok yang diberi diet tinggi lemak dan pemberian air kelapa muda dengan dosis 4 mL/200 gBB/hari dan 8 mL/200 gBB/hari mengalami penurunan seperti pada tabel 5.1. Pemberian air kelapa muda terbukti dapat menghambat kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas dan dapat menurunkan kadar MDA. Selain mengandung nutrisi dan mineral, air kelapa muda juga mengandung DPPH pencarian revolusioner gratis yang mampu meredam pertumbuhan ekstremis bebas. Air kelapa juga mengandung asam askorbat. Asam askorbat, selain berperan dalam penyatuan kolagen, karnitin dan sinapsis, juga berperan dalam pencernaan mikrosomal dan memiliki aktivitas penguatan sel. Sistem antioksidan menggunakan asam askorbat sebagai zat pereduksi atau donor elektron. Korosif askorbat menghasilkan pengumpulan partikel hidrogen ke ROS/NOS secara intraseluler.⁶⁷ Penelitian lain yang hampir sama dilakukan oleh Nova menyatakan bahwa air kelapa muda dosis 4mL/100gBB mampu meningkatkan kadar insulin plasma dan menurunkan kadar glukosa dan MDA pada tikus hamil DM tipe 2.¹²

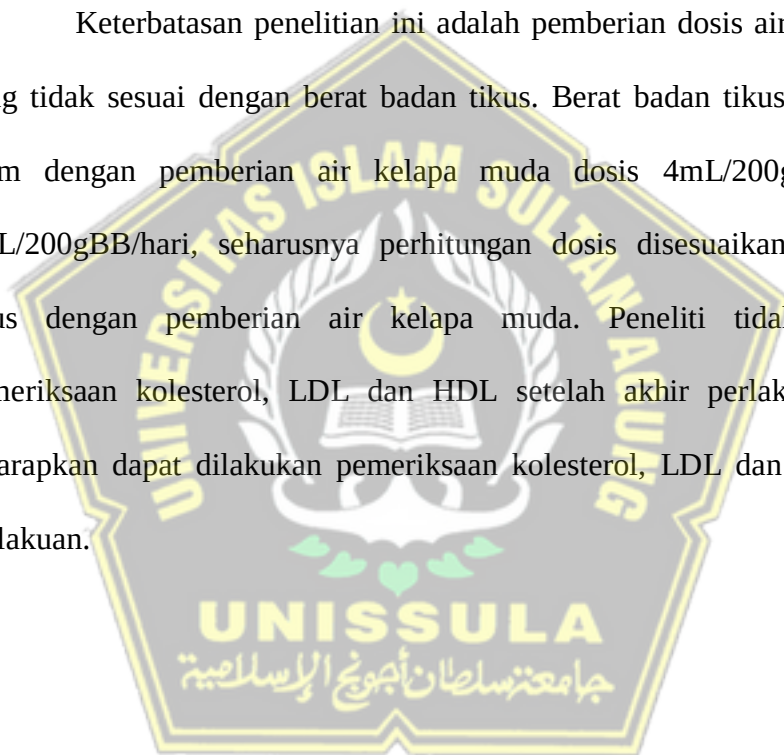
Hasil pemeriksaan kadar IL-6 pada kelompok K2 yang diberi diet tinggi lemak tanpa pemberian air kelapa muda mengalami peningkatan yang signifikan dibanding dengan kelompok kontrol (K1), kelompok yang diberi air kelapa dengan dosis 4 mL/200 gBB/hari (K3) dan 8 mL/200 gBB/hari (K4)

seperti pada tabel 5.1. Pemberian pakan lemak mampu menginduksi ROS yang akan berdampak pada metabolisme lipid. Saat terjadi gangguan metabolisme lipid akan terjadi peningkatan massa jaringan adiposa yang disebabkan oleh energi yang masuk lebih tinggi dari pada energi yang dikeluarkan, sehingga terjadi peningkatan ukuran dan jumlah pada jaringan adiposa. Terjadinya peningkatan ukuran dan jumlah pada jaringan adiposa, menghantarkan produksi sitokin pro inflamatori salah satunya IL-6. Hal tersebut diakibatkan adanya stres oksidatif yang akan mengaktivasi Bax pada mitokondria sehingga terjadi pelepasan *cytochrome-c*.⁶⁸ Pelepasan tersebut berdampak pada penghambatan aliran elektron pada rantai respirasi. Level β -oksidasi dan FFA juga mengalami peningkatan sehingga adanya peningkatan pada kadar NADH, FADH, dan pengiriman elektron menuju ke rantai respirasi. Ketidakseimbangan pengiriman elektron dan pengeluaran elektron tersebut menimbulkan adanya akumulasi elektron pada rantai respirasi yang akan membentuk kelebihan *nitric oxide* (NO) oleh *nitric oxide synthase* (iNOSS) yang selanjutnya terjadi aktivasi ekspresi NF- κ B untuk menginduksi IL-6.⁶²

Kadar IL-6 pada kelompok yang diberi diet tinggi lemak dan pemberian air kelapa muda dengan dosis 4mL/200gBB/hari dan 8mL/200gBB/hari mengalami penurunan seperti pada tabel 5.1. Air kelapa mengandung Vitamin B, asam folat, piridoksin, gula, vitamin C, asam amino bebas, phytohormon (*auxin 1,3-diphenylurea*, *cytokinin*), beberapa enzim, serta *growth promoting factors*. Asam amino bebas yaitu L-arginin yang

terkandung dalam air kelapa dapat menurunkan secara signifikan kadar radikal bebas dalam tubuh. Efek antioksidan pada air kelapa dapat memulihkan sensitivitas dari insulin dan memiliki efek antihipertensi. Arginin juga memiliki efek untuk meregenerasi sel β pankreas yang menyebabkan aktivitas dari enzim yang mengatur metabolisme karbohidrat dan kerusakan pada pankreas dapat kembali normal.⁶⁹

Keterbatasan penelitian ini adalah pemberian dosis air kelapa muda yang tidak sesuai dengan berat badan tikus. Berat badan tikus rata-rata 250 gram dengan pemberian air kelapa muda dosis 4mL/200gBB/hari dan 8mL/200gBB/hari, seharusnya perhitungan dosis disesuaikan berat badan tikus dengan pemberian air kelapa muda. Peneliti tidak melakukan pemeriksaan kolesterol, LDL dan HDL setelah akhir perlakuan sehingga diharapkan dapat dilakukan pemeriksaan kolesterol, LDL dan HDL setelah perlakuan.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

- 6.1.1 Tikus Wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak menunjukkan penurunan kadar MDA ketika diberi air kelapa muda dengan dosis masing-masing 4 mL/200 gBB/hari dan 8 mL/200 gBB/hari.
- 6.1.2 Pemberian air kelapa muda dengan dosis 4 mL/200 gBB/hari dan dosis 8 mL/200 gBB/hari terbukti berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar IL-6 pada hewan pengerat wistar jantan yang menjalani pola makan tinggi lemak.
- 6.1.3 Kadar MDA dan IL-6 kelompok yang diberi air kelapa muda lebih rendah secara signifikan dibanding dengan kelompok kontrol.
- 6.1.4 Terdapat perbedaan yang signifikan rerata kadar MDA dan kadar IL-6 antar kelompok.

6.2. Saran

- 6.2.1. Perlu dilakukan penelitian menggunakan dosis air kelapa muda yang sesuai dengan berat badan tikus.
- 6.2.2. Perlu dilakukan pemeriksaan kolesterol, HDL dan LDL setelah perlakuan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saragih AD. Terapi Dislipidemia Untuk Mencegah Resiko Penyakit Jantung Koroner. *Indones J Heal Sci*. 2020;1(1):15-24. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/IJNHS%0ATERAPI>
2. Tazkia R, Amalia Y, Damayanti DS. The Effects of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Water Extract in SOD and MDA Hepar Levels of Wistar Rats Induced High Fat and High Fructose Diet. *J Biokomplementer Med*. 2019;6(3):1-8. riset.unisma.ac.id
3. Zulaikhah ST, Wibowo JW, Wibowo MSB. Pengaruh Air Kelapa Muda Terhadap Kadar Antioksidan Endogen Akibat Paparan Asap Rokok pada Tikus Jantan Galur Wistar. 2021;12(6):290-293. doi:<http://dx.doi.org/10.33846/sf12315>
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Karadeniz S, . European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
5. Wei Feng, Yong Wang, Kui Liu, Yanyan Ying, Sixuan Li, Hui Li. Exploration of dyslipidemia prevalence and its risk factors in a coastal city of china: A population-based cross-sectional study. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(3):2729-2737.
6. Alshamiri M, Ghannaim MMA, Barter P, Chang K, Li J, Matwaran B J, Santoso A, Shaheen S, Suastika K, Thongtang N, Yusof AKM. Expert opinion on the applicability of dyslipidemia guidelines in Asia and the middle east. *Int J Gen Med*. 2018;11:313-322. doi:10.2147/IJGM.S160555
7. Mansbridge J. RISKESDAS. *Ris Kesehatan DASR*. 2013;7(5):803-809. doi:10.1517/13543784.7.5.803
8. Kemenkes RI. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. *Kementeri Kesehatan RI*. Published online 2018:1-582.
9. Zulaikhah ST, Wibowo JW. Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda Terhadap Kadar Ureum Pada Tikus Galur Wistar Yang Terpapar Plumbum (Pb). *J Penelit Kesehat Suara Forikes*. 2020;11(April):198-201. doi:<http://dx.doi.org/10.33846/sf11221>

10. Pratama AA, Zulaikhah ST, Hussaana A. Pemberian Air Kelapa Muda untuk Menurunkan Kadar Glukosa Darah Puasa pada Tikus dengan Sindroma Metabolik. *J Penelit Kesehat Suara Forikes*. 2022;13(November):197-199.
11. 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):500-505. doi:10.5530/pj.2021.13.63
12. Nova FS, Chasani S, Hussanna A, Zulaikhah ST. Tender coconut water Inhibits the process of lipid peroxidation, reduce glucose levels, and increase plasma insulin in pregnant diabetic rats. *Pharmacogn J*. 2020;12(1):162-167. doi:10.5530/pj.2020.12.24
13. Lee KS, Chun SY, Kwon YS, Kim S, Nam KS. Deep sea water improves hypercholesterolemia and hepatic lipid accumulation through the regulation of hepatic lipid metabolic gene expression. *Mol Med Rep*. 2017;15(5):2814-2822. doi:10.3892/mmr.2017.6317
14. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;20(7):1126-1167. doi:10.1089/ars.2012.5149
15. Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griendling KK. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circ Res*. 2018;122(6):877-902. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311401
16. G Morabito , P Kucan MS. Endocrine , Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets. *J food Microbiol*. 2015;15(1):1-2.
17. Peluso I, Raguzzini A, V Villano D, Cesqui E, Toti E, Catasta G, Serafini M. High Fat Meal Increase of IL-17 is Prevented by Ingestion of Fruit Juice Drink in Healthy Overweight Subjects. *Curr Pharm Des*. 2012;18(1):85-90. doi:10.2174/138161212798919020
18. Tarwoto T, Mumpuni M, Widagdo W. Pengaruh Konsumsi Air Kelapa Terhadap Tekanan Darah Pada Pasien Hipertensi. *Qual J Kesehat*. 2018;12(1):1-7. doi:10.36082/qjk.v12i1.23
19. Yuniati R, Subchan P, Riawan W, Khrisna M B. Topical ozonated virgin coconut oil improves wound healing and increases HSP90 α , VEGF-A, EGF, bFGF, and CD34 in diabetic ulcer mouse model of wound healing. *F1000Research*. 2021;9:580. doi:10.12688/f1000research.22525.3
20. Harun I, Susanto H, Rosidi A. Pemberian tempe menurunkan kadar malondialdehyde (MDA) dan meningkatkan aktivitas enzim superoxide

- dismutase (SOD) pada tikus dengan aktivitas fisik tinggi. *J Gizi dan Pangan*.2017;12(3):211-216. doi:10.25182/jgp.2017.12.3.211-216
21. Yagi K, ed. *Lipid Peroxides in Biology and Medicine*. Elsevier Science; 2012.
 22. Zibadi S, Preedy VR, Watson R. *Alcohol, Nutrition, and Health Consequences*. Humana Press; 2013.
 23. Apriyanto KD. Pemberian Madu Sebelum Aktivitas Fisik Intensitas Sedang Terhadap Kadar Malondialdehid Plasma Tikus Wistar. *Medikora*. Published online 2018:73-82.
 24. Ayuningati LK, Murtiastutik D, Hoetomo M. Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) pada Pasien Dermatitis Atopik dan Nondermatitis Atopik. *J Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2018;30(1):58-65.
 25. Abadiatul C, Widyarti S. Uji Kemampuan Antioksidan Ekstrak Etanol dan Kloroform Rumpun Laut *Gracilaria verrucosa* melalui Penghambatan Peroksidasi Lipid Homogenat Hepar Mencit (*Mus musculus*). *J Biotropika*. 2013;1(6):252-256.
 26. Mirzad AN, Tada T, Ano H, Kobayashi I, Yamauchi T, Katamoto H. Seasonal changes in serum oxidative stress biomarkers in dairy and beef cows in a daytime grazing system. *J Vet Med Sci*. 2018;80(1):20-27. doi:10.1292/jvms.17-0321
 27. Baratawidjaja KG RI. *Imunologi Dasar*. FKUI; 2014.
 28. M E, A Q, Hidalgo. Interleukin-6, A Major Cytokine In The Central Nervous System. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-1266. doi:10.7150/ijbs.4679.
 29. Wahyuniati N M. Peran Interleukin-10 Pada Infeksi Malaria. *Peran Interleukin-10 Pada Infeksi Malar*. 2015;15(2):96-103.
 30. Masfufatun M, Tania POA, Raharjo LH BA. Kadar IL-6 dan IL-10 Serum pada Tahapan Inflamasi di *Rattus norvegicus* yang terinfeksi *Candida albicans*. *J Kedokt Brawijaya*. 2018;30(1):19.doi:10.21776/ub.jkb.2018.030. 01.4.
 31. Kang S, Tanaka T, Narazaki M KT. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023.
 32. Tanaka T, Narazaki M KT. IL-6 In Inflammation, Immunity, And Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10).doi:10.1101/cshperspect.a016295

33. I S. Cermin Dunia Kedokteran- 242. *Reaksi Kusta*. 2016;43(7):501-504.
34. Solang AD, Pudjiadi A LA. Hubungan Kadar Interleukin-6 dengan Luaran Infeksi Pascabedah. *Sari Pediatr*. 2014;16(4):236. doi:10.14238/sp16.4.2014.236-40.
35. Winarno FG. *Kelapa Pohon Kehidupan*. Gramedia Pustaka Utama; 2019.
36. Putri T. *Keampuhan Air Dan Minyak Kelapa Bagi Kesehatan*. (Diana S, ed.). Laksana; 2019.
37. Sari DNR, Septarini Dian Anitasari. *Morfologi, Topografi, Sel Dan Jaringan*. Nusamedia; 2021.
38. A. Fattah MH. *Mukjizat Herbal Dalam Al Quran Vol 2*. (Centre MW, ed.). Mirqat; 2017.
39. Kreatif T. *Super Sukses AKM Kelas SMA/MA Kelas X*. Bumi Aksara; 2021.
40. Darmawan AB. *Diet Sehat Air Kelapa*. Media Pressindo; 2018.
41. Rindengan Barlina. Ekstrak Galaktomanan Pada Daging Buah Kelapa Dan Ampasnya Serta Manfaatnya Untuk Pangan. *Indones Palm Crop Res Inst*. 2019;14(1):37-49.
42. Rahman FA. *Lindungi Dirimu Dengan APD (Anti Penyakit Degeneratif)*. Orbit Indonesia; 2021.
43. Sovvia T. *Mengatasi Kolesterol*. Victory Pustaka Media; 2022.
44. Soetomo FKUARSPD. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 2nd ed. (Askandar T, ed.); 2017.
45. Dalimartha S. *36 Resep Tumbuhan Obat Menurunkan Kolesterol*. Niaga Swadaya; 2019.
46. Dalimartha S, Dalimartha FA. *Tumbuhan Sakti Atasi Kolesterol*. Penebar Swadaya Grup; 2018.
47. States BF in CD. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Cardiovascular Disease*. (Watson RR, Preedy VR, eds.). Elsevier Science; 2017.
48. Kresno SB, Sutandyo N, Witjaksono F, Panigoro SS. *Risiko Dan Pencegahan Kanker : Ditinjau Dari Sisi Genomik Dan Non-Genomik*.

Universitas Indonesia Publishing; 2021.

49. Hastuti P, Martantiningtyas DC, · MUB. *Lipoprotein, Apolipoprotein, Dan Sindrom Metabolik*. UGM press; 2021.
50. Wahjuni S. *Metabolisme Biokimia*. (Atmaja J, ed.). Undayana University Press; 2018.
51. Hutagalung MS. *Dislipidemia, Kejadian Stroke Dan Tentang Hematologi*. Nusamedia; 2021.
52. Pramardika DD, Kasaluhe MD, Tooy GC, Bajak CMA. *Buku Ajar Gizi Dan Diet*. (Moh Nasrud, ed.). PT Nasya Expanding Management; 2022.
53. Handiwidjaja P. *Kumpulan Pojok Sehat: Tips Kesehatan Bagi Para Lanjut Usia, Keluarga Dengan Lansia, Serta Bagi Anda Yang Peduli Dengan Lansia*. PT Kanisius; 2021.
54. Purwani DR. *Stroke's Home Care*. Anak Hebat Indonesia; 2018.
55. Lovina Ramadhita Agung. Pengaruh Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Kadar Trigliserida dan Kolesterol Total Darah Pada Penderita Dislipidemia. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2021;10(2):408-412. doi:10.35816/jiskh.v10i2.617
56. Neha Wadhwa, Blessy B Mathew, Suresh K Jatawa AT. Lipid peroxidation: Mechanism, models and significance. *IJCS New Lib Gr*. 2012;3:29-38.
57. Kesh SB, Sarkar D, Manna K. High-fat diet-induced oxidative stress and its impact on metabolic syndrome: A review. *Asian J Pharm Clin Res*. 2016;9(1):38-43.
58. Euis Reni Yuslianti. *Pengantar Radikal Bebas Dan Antioksidan*. Deepublish; 2017.
59. Marcos José B. dos Santos, Maria C. M. Marques Ludke, Jorge Vitor Ludke, Thaysa Rodrigues Torres, Letícia Santos Lopes MSB. Composição Química E Valores De Energia Metabolizável De Ingredientes Alternativos Para Frangos De Corte. *Brazilian Anim Sci*. 2013;14(1):32-40.
60. Dalimartha, Setiawan and FA. *Khasiat Buah Dan Sayur*. Penebar SwadayaGrup; 2019.
61. Othman NA, Shaker OG, Elshenawy HM, Abd-Elmoniem W, Eldin AM, Fakhr MY. The effect of diode laser and topical steroid on serum level of TNF-alpha in oral lichen planus patients. *J Clin Exp Dent*.

2016;8(5):e566- e570. doi:10.4317/jced.52665

62. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012;15(5):635-645.doi:10.1016/j.cmet.2012.04.001
63. Li H, Chen X, Guan L, Qi Q, Shu G, Jiang Q, Yuan L, Xi Q, Zhang Y. MiRNA-181a Regulates Adipogenesis by Targeting Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in the Porcine Model. *PLoS One.* 2013;8(10):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0071568
64. Ferdian J, Wijayahadi N. Pengaruh Pemberian Ekstrak Rimpang Rumpit Teki (*Cyperus rotundus L.*) Terhadap Kuantitas Asi Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Betina. *Diponegoro Med J (Jurnal Kedokt Diponegoro).* 2018;7(2):655-666.
65. Upa FT, Saroyo S, Katili DY. Komposisi Pakan Tikus Ekor Putih (*Maxomys hellwandii*) di Kandang. *J Ilm Sains.* 2017;17(1):7. doi:10.35799/jis.17.1.2017.14900
66. Lusiantari R, Pramaningtyas MD, Nurmasitoh T, Pattimura RH, Dewanti A. Shortening tends to increase aortic foam cell count and wall thickness in male Wistar rats. *Universa Med.* 2018;37(1):13.doi:10.18051/univmed.2018.v37.13-18
67. Mulyanti. *Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda (Cocos nucifera L) Terhadap Indeks Parasitemia, Kadar Malondialdehyda Dan Kadar Hemoglobin Pada Malaria.* Universitas Diponegoro Semarang; 2016.
68. Ferenčić A, Šoša I, Stemberga V, Cuculić D. Obesity-related low-grade chronic inflammation: implementation of the dietary inflammatory index in clinical practice is the milestone? 2018;54(2):108-117. doi:10.21860/medflum2018
69. DebMandal M, Mandal S. Coconut (*Cocos nucifera L.: arecaceae*): In health propotion and disease prevention. *Asia Pacific J Trop Med.* Published online 2011:241-247.