

**PENGARUH AIR KELAPA MUDA (*Cocos nucifera L.*) TERHADAP
KADAR IL-6 (*Interleukin 6*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan

mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Diajukan Oleh:

Rizma

30101800154

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2022

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

PENGARUH AIR KELAPA MUDA (*Cocos nucifera L.*) TERHADAP KADAR IL-6
(*Interleukin 6*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIPAPAR
ASAP ROKOK

Disusun Oleh:

Rizma

30101800154

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 23 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. Menik salarivani M.Sc.

Semarang, 23 Agustus 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rizma

NIM : 30101800154

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“PENGARUH AIR KELAPA MUDA (*Cocos nucifera L.*) TERHADAP
KADAR IL-6 (*Interleukin 6*) 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, 05 September 2022



Rizma

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 AIR KELAPA MUDA (*Cocos nucifera* L.) TERHADAP KADAR IL-6 (Interleukin 6) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIPAPAR ASAP ROKOK”**. 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. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. 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.
3. dr. Sampurna M.Kes. selaku dosen penguji 1 dan dr. Menik sahariyani M.Sc. selaku dosen penguji 2 yang telah meluangkan waktu untuk memberikan arahan, koreksi serta memberi masukan hingga terselesaikannya Skripsi ini.

4. Seluruh staff karyawan FK Unissula Semarang yang ikut serta dalam membantu menyelesaikan penulisan skripsi ini.
5. Kedua orang tua penulis, Bapak H. Izami dan Ibu Mulyati yang selalu memberikan kasih sayang, doa, nasihat, harapan, serta kesabaran yang luar biasa dalam setiap langkah penulis, yang merupakan anugrah terbesar yang menyertai langkah penulis.
6. Adik penulis, Rizsya yang telah memberikan doa dan dukungan untuk kelancaran penulisan skripsi ini.
7. Teman seperjuangan skripsi saya Assyfa Qotrunnada, Enggar Maulani Saputrie, Indri Dwi Septiani dan teman dekat saya Gita Atiqa Faidiansyah, Gita Dwi Safitri, Rohmia Eka Sutiana, Zhania Fitri Febrilia, yang telah berjuang dan banyak mensupport saya.
8. Semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam penelitian ini dan tidak dapat disebutkan satu-persatu.

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 05 Agustus 2022

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
INTISARI	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan khusus	4
1.4. Manfaat penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat teoritis	4
1.4.2. Manfaat praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. <i>INTERLEUKIN 6 (IL-6)</i>	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Fungsi Pleiotropik IL-6	7
2.1.3. IL-6 Terhadap Inflamasi	7

2.2.	Air Kelapa Muda (<i>Cocos nucifera L.</i>).....	9
2.2.1.	Defenisi.....	9
2.2.2.	Taksonomi	10
2.2.3.	Morfologi	10
2.2.4.	komposisi	11
2.2.5.	Efek farmakologi.....	14
2.2.6.	Kandungan zat aktif air kelapa muda	17
2.3.	Paparan Asap Rokok	19
2.3.1.	Kandungan Asap Rokok	19
2.4.	Hubungan Air Kelapa Muda Dengan Kadar IL-6 pada Tikus yang Dipapar Asap Rokok.....	20
2.5.	Kerangka Teori.....	22
2.6.	Kerangka Konsep	23
2.7.	Hipotesis.....	23
BAB III	METODE PENELITIAN	24
3.1.	Jenis Penelitian Dan Rancangan Penelitian	24
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional	24
3.2.1.	Variabel Penelitian.....	24
3.2.2.	Definisi Operasional.....	24
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	25
3.3.1.	Populasi Penelitian	25
3.3.2.	Sampel Penelitian.....	25
3.4.	Instrumen Dan Bahan Penelitian.....	27
3.4.1.	Instrumen penelitian.....	27
3.4.2.	Bahan penelitian.....	27

3.5.	Cara Penelitian	27
3.5.1.	Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	27
3.5.2.	Penetapan dosis air kelapa muda	28
3.5.3.	Adaptasi Hewan Coba	28
3.5.4.	Menyiapkan Kandang Tikus Beserta Tempat Pakan dan Minumnya	28
3.5.5.	Paparan Asap Rokok	28
3.5.6.	Pemberian Perlakuan	29
3.5.7.	Proses terminasi hewan coba, pengambilan sampel darah.....	29
3.6.	Tempat Dan Waktu Penelitian	30
3.7.	Alur Penelitian.....	30
3.8.	Analisis Data	31
BAB IV	32
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	32
4.1	Hasil Penelitian	32
4.2	Pembahasan.....	35
BAB V	39
KESIMPULAN DAN SARAN	39
5.1	Kesimpulan.....	39
5.2	Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	44

DAFTAR SINGKATAN

CAT	= <i>Catalase</i>
CCL4	= <i>Carbon tetrachloride</i>
CO	= <i>Carbon monoxide</i>
CRP	= <i>C-reactive protein</i>
DNA	= <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DTA	= <i>kelapa Dalam Tenga</i>
GP	= <i>Glikoprotein</i>
GPx	= <i>Glutathione peroxidase</i>
IL 1	= <i>Interleukin 1</i>
IL 6	= <i>Interleukin 6</i>
IL-6R	= <i>Interleukin 6 Receptor</i>
IRS	= <i>Insulin receptor substrate</i>
LDL	= <i>low-density lipoprotein</i>
MCP-1	= <i>Monocytes Chemoattractant Protein-1</i>
MDA	= <i>Malondialdehyde</i>
NA	= <i>Nicotinamid</i>
NF- κ B	= <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NO	= <i>Nitric Oxide</i>
OX-LDL	= <i>Low Density Lipoprotein Oxidation</i>
PAH	= <i>Polycyclic aromatic hydrocarbon</i>
PAU	= <i>Penelitian Antar Univesitas</i>
PG	= <i>Prostaglandin</i>
POD	= <i>Peroxidase</i>
PPAR- γ	= <i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
PPO	= <i>Polyphenol Oxidase</i>
PPOK	= <i>Penyakit paru obstruktif kronis</i>
PRRs	= <i>Pathogen-Recognition Receptors</i>
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAA	= <i>Serum Amiloid A</i>
SOD	= <i>Superoxide Dismutase</i>

STZ	= <i>Streptozotosin</i>
TAC	= Total Kapasitas Antioksidan
TLR	= <i>Toll-like receptor</i>
TNF- α	= <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TSNAs	= <i>Tobacco-Specific Nitrosamines</i>
XO	= <i>Xantine Oxidase</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 - IL-6 Pada inflamasi,imunitas, dan penyakit.	8
Gambar 2. 2 - Bagian buah kelapa dari luar ke dalam.....	11
Gambar 3. 1 - Kerangka Teori	22
Gambar 3. 2 - Kerangka Konsep.....	23
Gambar 3. 3 - Alur Penelitian	30
Gambar 4. 1 - Rerata kadar IL-6 antar kelompok.....	33



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Komposisi air kelapa muda varian biasa	13
Tabel 4. 1. Hasil Analisis Statistik Rerata, Uji Normalitas dan Homogenitas.	34
Tabel 4. 2. Hasil Uji One Way Anova Perbedaan Kadar IL-6 antar Keempat Kelompok.....	34
Tabel 4. 3. Hasil uji post hoc LSD Perbedaan Kadar IL-6 antar Dua Kelompok.	35



INTISARI

Respon inflamasi berkaitan erat dengan kelainan struktur jaringan yang disebabkan pembentukan radikal bebas dalam jumlah besar salah satunya paparan asap rokok. Yang termasuk sitokin pro-inflamasi adalah Interleukin-6 (IL-6), untuk menilai tingkat inflamasi pada sel endotel pembuluh darah. Salah satu bahan yang bermanfaat bagi kesehatan adalah air kelapa muda (*Cocos nucifera L.*) memiliki kandungan berbagai zat seperti anti inflamasi, dan dapat dimanfaatkan untuk mengurangi generasi radikal bebas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian air kelapa (*Cocos nucifera L.*) terhadap kadar IL-6 (*Interleukin 6*).

Penelitian eksperimen dengan jenis penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan galur Wistar Sebanyak 24 Ekor dibagi kedalam empat kelompok. K1: tikus kontrol normal, K2: dipapar asap rokok, K3: dipapar asap rokok dan diberi air kelapa muda 8 mL/200 grBB, K4: dipapar asap rokok dan diberi vitamin E 1,8 U/200grBB. Paparan asap rokok diberikan 3 batang setiap harinya dilakukan 14 hari. Selanjutnya darah diambil dari tikus pada hari ke-15 dilakukan pengambilan sampel darah dan dilakukan pemeriksaan dengan ELISA kemudian dilakukan analisis menggunakan uji *One Way Anova*.

Hasil penelitian ini didapatkan Rerata kadar IL-6 kelompok K1 sebesar $42,5 \pm 3,03$ pg/mL; K2 sebesar $87,8 \pm 3,87$ pg/mL; K3 sebesar $62,8 \pm 3,82$ pg/mL dan K4 sebesar $54,0 \pm 1,87$ pg/mL. Hasil analisis dengan uji *One Way Anova* diperoleh nilai $p: 0,000$ ($p < 0,05$).

Kesimpulan Air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar IL-6 (*Interleukin 6*) pada tikus putih jantan galur wistar yang dipapar asap rokok.

Kata Kunci : Asap rokok, Air Kelapa Muda, IL-6.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Asap rokok menyebabkan beban oksidan yang sangat berlebihan pada jaringan termasuk jaringan paru. Stres oksidatif sering terkait dengan terjadinya kerusakan jaringan. Kerusakan jaringan ini mengakibatkan terbentuknya respon inflamasi serta berdampak pada terbentuknya pelepasan chemokine, semacam protein yang mengontrol perjalanan leukosit serta membantu penarikan leukosit ke tempat terbentuknya inflamasi. Proses inflamasi akan mengakibatkan gangguan pada berbagai jaringan salah satunya adalah jaringan paru. Dalam hal ini, paparan asap rokok menyebabkan penurunan fungsi paru-paru dan dapat memicu kenaikan jumlah makrofag serta neutrofil dalam jaringan paru-paru (Kusumastuty et al., 2014).

Kebiasaan yang sangat sering ditemui pada masyarakat Indonesia adalah merokok. Menurut Riskesdas (2018), kebiasaan merokok pada masyarakat laki- laki umur >15 alami kenaikan pada 2007 (65,6%) ke 2016 (68,1%), pada 2016 (68,1%) ke 2018 (62,9%) terjadi penurunan. Keadaan tersebut menjelaskan merokok masih menjadi kebiasaan pada warga Indonesia. Asap rokok mengandung senyawa yang dapat mengakibatkan bermacam respon inflamasi. Yang termasuk sitokin pro-inflamasi salah satunya IL-6 berfungsi untuk menilai tingkatan inflamasi pada sel endotel

pembuluh darah . Reaksi inflamasi memiliki hubungan erat dengan kerusakan jaringan yang muncul akibat paparan radikal bebas dalam jumlah besar yang terkandung dalam asap rokok. Ada kandungan *Reactive Oxygen Species* (ROS) serta *fenol-rich glycoprotein* dapat menyebabkan terjadinya hal tersebut. Dengan cara menstimulus makrofag serta memancing pengeluaran IL-6 yang merupakan salah satu sitokin pro-inflamasi. Pelepasan mediator inflamasi terjadi akibat paparan asap rokok yang menyebabkan kerusakan jaringan (Cahyani et al., 2019).

Air kelapa muda merupakan sumber yang kaya L-arginin dan vitamin C. Senyawa L-arginin dapat menghambat generasi ROS dan peroksidasi lipid (Bhagya et al., 2012). Generasi radikal bebas dapat berkurang karena kandungan L-arginin yang besar pada air kelapa muda, serta menaikkan aktivitas antioksidan dan menghambat proses peroksidasi lipid. Vitamin C merupakan antioksidan lain yang terdapat dalam air kelapa muda, berperan mencegah pembentukan lipid peroksidase yang merupakan 65 komponen dari ROS, jika pembentukan ROS bisa dihambat maka proses oksidasi pada sel darah dapat dicegah (Flora et al., 2012). Polifenol merupakan antioksidan yang terdapat pada buah dan sayuran salah satunya di dalam air kelapa. Polifenol terbukti mampu melindungi dan mencegah penyakit kardiovaskular, kanker dan osteoporosis, neurodegeneratif dan diabetes melitus. Hasil penelitian oleh Johnkennedt et all. (2013) menyatakan bahwa air kelapa mengandung citokinin yang dapat menurunkan risiko penyakit jantung koroner. Air kelapa muda berpengaruh untuk menurunkan kadar

kolesterol total disebabkan terdapat senyawa polyphenols, Vitamin C, dan L-Arginine dalam air kelapa muda (Agbafor,2015;Mohammed, 2013).(Zulaikhah,2020).

Penelitian Zulaikhah dkk tahun 2019, melakukan percobaan dengan menginduksikan *Streptozotocin* dengan dosis 67,65mg/KgBB dan *Nicotinamid* dengan dosis 230 mg/KgBB pada tikus putih jantan galur wistar. Hasil penelitian tersebut membuktikan kadar TNF α , IL-1 dan IL-6 pada tikus dapat diturunkan dengan memberikan air kelapa muda dengan dosis 8mL/200kgBB/hari selama 4 minggu pada tikus yang diinduksi menggunakan *Streptozotocin* (STZ) dan *Nicotinamid* (NA) ($p < 0,05$)(Zulaikhah, 2020).

Penelitian terkait paparan asap rokok terhadap perubahan kadar IL-6 karena efek dari pemberian air kelapa muda masih belum banyak diteliti hal ini membuat peneliti bermaksud mengetahui apakah air kelapa muda memiliki pengaruh terhadap perubahan kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian air kelapa muda memiliki pengaruh terhadap kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh air kelapa muda (*Cocos nucifera L.*) terhadap kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur Wistar yang di paparkan asap rokok.

1.3.2. Tujuan khusus

1.2.1.1 Mengetahui rerata kadar IL-6 pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar yang tidak dipaparkan asap rokok.

1.2.1.2 Mengetahui rerata kadar IL-6 pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar yang dipaparkan asap rokok.

1.2.1.3 Mengetahui rerata kadar IL-6 pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar yang dipaparkan asap rokok dan diberi air kelapa muda dengan dosis 8mL/200 gBB/hari.

1.2.1.4 Mengetahui rerata kadar IL-6 pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar yang dipaparkan asap rokok dan diberi air vitamin E dosis 1,8 U/200 gBB/hari.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian diharapkan bisa 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 bisa memberitahu perokok tentang efek merokok pada faktor yang memerantarai terjadinya penyakit kronik dan manfaat dari air kelapa muda dalam mengendalikanya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *INTERLEUKIN 6 (IL-6)*

2.1.1. Definisi

Interleukin-6 (IL-6) memiliki sifat pleiotropik serta aktifitas biologik luas. Sifat pleiotropik serta kekayaan aktivitas peranan IL- 6 diakibatkan oleh sistem reseptornya yang istimewa yakni IL- 6R serta transduser sinyal umum yaitu gp130. Ada sebagian sel yang mengekspresikan IL- 6R, yakni hepatosit, neutrofil, monosit, sel B, serta sel T. Sel endotel tidak mengekspresikan IL-6R, namun di dalam serum ada reseptor IL-6 yang terlarut (sIL-6R) sehingga bisa berikatan dengan IL-6 melalui mekanisme trans-signalling. IL- 6 berfungsi pada infeksi kronis ataupun akut, hematopoiesis, pembentukan sel T serta sel B (Novita et al., 2018)

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin empat heliks dari 184 asam amino. Protein disintesis oleh fibroblas, monosit, makrofag, sel T dan sel endotel. Sintesis dan sekresi IL-6 diinduksi selama kondisi inflamasi seperti pada stimulasi *Toll-like receptor (TLR)*-4 oleh lipopolisakarida atau pada stimulasi sel oleh IL-1 atau *tumor necrosis factor (TNF)*- α . Ketika cDNA IL-6 diklon secara molekuler sebagai faktor perangsang sel B 2, ternyata IL-6 identik dengan protein 26 kDa dan faktor pertumbuhan hibridoma. Pada sel target, IL-6 berikatan dengan reseptor

80 kDa Interleukin-6 (IL-6R), yang tidak kompeten dalam memberikan sinyal. Pensinyalan dimulai pada asosiasi kompleks IL-6/IL-6R dengan protein reseptor kedua, glikoprotein (gp) 130. (Schmidt-Arras & Rose-John, 2016).

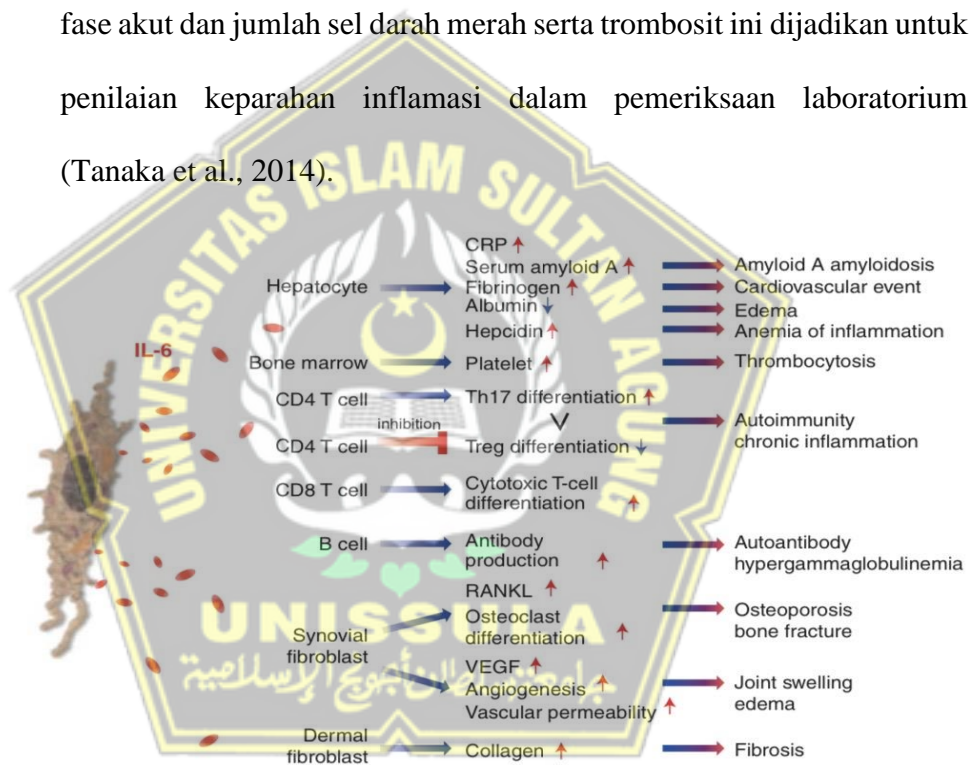
2.1.2. Fungsi Pleiotropik IL-6

IL-6 berperan sebagai mediator notifikasi terjadinya beberapa peristiwa yang muncul. IL-6 dihasilkan dalam lesi yang meluas serta mengirimkan sinyal peringatan ke seluruh tubuh. Tanda dari pathogen eksogen, yang di kenal sebagai pola molekuler terkait pathogen di akui dalam lesi yang terinfeksi oleh *pathogen-recognition receptors* (PRRs) sel imun seperti monosit dan makrofag (Kumaretal.2011). PRR terdiri dari *Toll-like receptors* (TLR), reseptor seperti gen-1 yang diinduksi asam inoat, oligomerisasi pengikatan nukleotida seperti domain reseptor, dan reseptor DNA. Mereka merangsang berbagai jalur pensinyalan termasuk NF-kB, dan meningkatkan transkripsi mRNA sitokin inflamasi (Tanaka et al., 2014).

2.1.3. IL-6 Terhadap Inflamasi

Setelah IL- 6 disintesis di lesi lokal pada tahap dini infeksi, IL- 6 bergerak ke hati melalui aliran darah, diiringi oleh induksi cepat berbagai macam protein fase akut seperti *C-reactive protein* (CRP), *serum amiloid A* (SAA), fibrinogen, haptoglobin, serta α -antichymotrypsin (Gambar 2.1) (Heinrich dkk. 1990). Pada lain sisi, IL- 6 melakukan pengurangan produksi fibronektin, albumin, serta

transferin. Saat konsentrasi SAA tingkat tinggi bertahan pada waktu yang lama, dapat menyebabkan komplikasi serius dari beberapa inflamasi kronis penyakit melalui generasi amiloid A amiloidosis (Gillmore et al. 2001). Ketika IL-6 mencapai sumsum tulang, ia mendorong pematangan megakariosit, sehingga menyebabkan pelepasan trombosit (Ishibashi et al. 1989). Perubahan kadar protein fase akut dan jumlah sel darah merah serta trombosit ini dijadikan untuk penilaian keparahan inflamasi dalam pemeriksaan laboratorium (Tanaka et al., 2014).



Gambar 2. 1 - IL-6 Pada inflamasi, imunitas, dan penyakit.

2.2. Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*)

2.2.1. Definisi

Salah satu tumbuhan tropis yang memiliki keistimewaan adalah buah kelapa muda. Tumbuhan tropis ini memiliki berbagai komponen yang berguna, daging dari buah kelapa muda bisa dikonsumsi secara langsung, air buah-nya juga bisa langsung dikonsumsi tanpa perlu pengolahan. Hal yang membuat tumbuhan ini istimewa yaitu sifat fisik, daging, serta air dari kelapa muda yang memiliki komposisi kimia, ini adalah alasan kenapa produk ini banyak di minati konsumen baik usia muda sampai usia dewasa (Barlina, 2004).

Air kelapa sangat baik untuk di konsumsi karena mempunyai kandungan elektrolit dan juga glukosa yang memiliki sifat isotonik. Air kelapa muda (umur 8 bulan) memiliki kandungan mineral yang tinggi di dalamnya yaitu kalium. Air yang berasal dari kelapa yang berusia 8 bulan dikenal sebagai minuman sehat tanpa bahan pengawet yang kaya akan nutrisinya karena mengandung glukosa, vitamin, serta mineral. Air yang berasal dari kelapa yang berusia 8 bulan dikenal memiliki khasiat untuk kesehatan. Banyak peneliti yang sudah meneliti khasiat dari kelapa muda yakni, gangguan usu pada bayi, orang sakit dan manula sebagai minuman tonik yang terbaik, digunakan sebagai diuretik, efektif untuk batu ginjal dan digunakan untuk perawatan ginjal, serta saat keadaan darurat air kelapa dipakai untuk cairan infus (Syafariani et al., 2012).

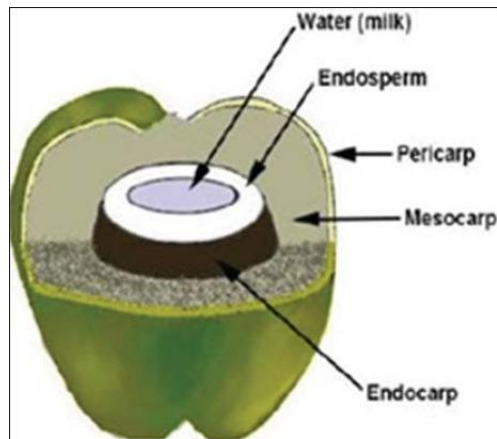
2.2.2. Taksonomi

Taksonomi dari kelapa (*Cocos nucifera L.*)(Mardiatmoko, 2018):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi	: <i>Angiosperma</i>
Kelas	: <i>Monocotyledonae</i>
Ordo	: <i>Palmales</i>
Famili	: <i>Palmales</i>
Genus	: <i>Cocos</i>
Spesies	: <i>Cocos nucifera L.</i>

2.2.3. Morfologi

Buah kelapa dari bagian luar ada epicarp luar, mesocarp, serta endocarp dalam. Pada bagian luar ada kulit buah yaitu epicarp, serta pada bagian dalam yang mempunyai berbagai macam manfaat industri yakni mesocarp. Kemudian ada inti keras yang memiliki warna kehitaman atau gelap yakni Endocarp. Ada albumen putih di dalamnya konsistensinya padat, serta ada albumen cair yang kita kenal dengan air kelapa (Lima *et al.*, 2015).



Gambar 2. 2 - Bagian buah kelapa dari luar ke dalam

(Rao & Najam, 2016)

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. Sedangkan endosperma pada tumbuhan yang lainnya, pada proses selularisasi akan tersisa rongga berisikan larutan umumnya diketahui dengan sebutan air kelapa (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 bisa dilihat pada Tabel 2.1 (Zulaikhah, 2019). Dalam air kelapa muda ada senyawa fenol yang selain mempunyai sifat antibakteri dan antijamur juga bersifat antioksidan (Ziska et al., 2015).



Tabel 2. 1. Komposisi air kelapa muda varian biasa(Zulaikhah, 2019)

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

2.2.5.1. Sebagai minuman elektrolit alami

Air kelapa memiliki kandungan rendah kalori dan lemak, tetapi kaya akan gula, vitamin, asam amino, dan mineral, oleh karena itu, ini merupakan 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 serta 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).

2.2.5.2. Meningkatkan aktivitas antioksidan

Air kelapa muda dapat menaikkan 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 serta vitamin hadir yang terkandung pada 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 menggunakan karbon tetraklorida (CCl₄) memulihkan aksi enzim antioksidan (superoksida dismutase dan kadar katalase) dan mengurangi peroksidasi lipid (Lima *et al.*, 2015).

2.2.5.3. Mencegah stress oksidatif

Air kelapa muda mampu mengurangi tekanan sistolik, dapat menurunkan trigliserida, serta asam lemak bebas. Tikus dengan diet fruktosa yang diberikan air kelapa muda dapat mengurangi kadar MDA digunakan sebagai parameter peroksidasi lipid serta 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).

2.2.5.4. 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 membuktikan pemberian air kelapa muda dapat menurunkan kadar MDA sebagai penanda peroksidasi lipid (Agbafor *et al.*, 2015).

2.2.5.5. Berefek antiinflamasi

Air kelapa memiliki kandungan flavonoid. Kandungan ini di gunakan sebagai efek antiinflamasi yang kuat mereka dapat menghambat dari sintesis prostaglandin (PG). Kinetin dan zat gizi mikro yang terkandung dalam air kelapa dikatakan mempunyai potensi antioksidan (Rao & Najam, 2016).

Efek antihistamin yang di laporkan terkandung dalam air kelapa berkontribusi pada aktivitas antiinflamasi. Selanjutnya, air kelapa mengandung asam absisat yang berkontribusi pada aktivitas antiinflamasi dengan mengaktifkan PPAR- γ yang menghasilkan penghambatan secara langsung proses peradangan melalui jalur NF- κ B. Selain itu, ini juga dapat menghambat *monocytes chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang merupakan *sub family* dari *chemokine* dikenal sebagai kemotaktik kuat terhadap migrasi monosit (Rao & Najam, 2016).

2.2.6. Kandungan zat aktif air kelapa muda

2.2.6.1. Mengandung L-arginin

Air kelapa muda memiliki kandungan asam amino di dalamnya yaitu L-arginin, berfungsi mengurangi generasi radikal bebas, serta meningkatkan aktivitas antioksidan dan menghambat proses peroksidasi lipid. L-arginin merupakan sumber *Nitric Oxide* (NO). NO dapat menghambat *Xantine Oxidase* (XO), meningkatkan kadar SOD, kadar total tiol (T-SH), vitamin C, antioksidan total (TAC) (Tripathi, 2009; Fazelian et al., 2014). Pengobatan dengan L- arginin dapat menaikkan aktifitas GPx pada tikus yang dipajan dengan Pb (Tkachenko, 2011). (Zulaikhah, 2020)

2.2.6.2. Mengandung Fenol

Polifenol terkandung dalam buah kelapa (*Cocos nucifera L.*) dengan konsentrasi yang tinggi, selain itu ada kandungan fitonutrien didalamnya dapat berguna bagi kesehatan. Kandungan dalam senyawa fenolik bersifat antioksidan (Rusnedy,2020). Air kelapa dapat merendahkan kadar kolesterol total salah satunya karena ada senyawa polyphenols di dalamnya (Agbafor, 2015; Mohammed, 2013). Ada dua cara peran polyphenols untuk menurunkan kadar kolesterol total, yakni menurunkan absorpsi lemak pada sistem pencernaan serta menaikkan ekskresi lemak dalam feses, menyebabkan kadar kolesterol dalam sirkulasi akan sedikit (Zulaikhah, 2020).

Air kelapa mengandung *polyphenol oxidase* (PPO) dan *peroxidase* (POD). Berdasarkan kandungan dan khasiatnya, air kelapa bisa digunakan untuk pengobatan diare dari anak-anak sampai usia dewasa, gastroenteritis serta digunakan sebagai pelarutan batu kemih, hidrasi intravena jangka pendek serta perlindungan terhadap infeksi saluran cerna (Reddy & Lakshmi, 2014)

2.2.6.3. Mengandung Vitamin C

Vitamin C terkandung di dalam air kelapa muda digunakan untuk mencegah peroksidasi lipid pada tikus.

kandungan vitamin C didalamnya sekitar 3,25 mg / 100mL, yang memiliki fungsi yakni, dapat mencegah stress oksidatif serta mengurangi ROS (Zulaikhah, Wibowo, & Wibowo, 2021). Rumokoi (1993) membuktikan bahwa vitamin C terkandung dalam air kelapa dengan jumlahnya yang sedikit (Tirtosastro & Murdiyati, 2010).

2.2.6.4. Mengandung vitamin E

Air kelapa muda memiliki kandungan vitamin C, vitamin C akan bekerja dengan vitamin E untuk menghambat proses peroksidasi lipid. Vitamin E yang telah teroksidasi oleh radikal bebas bisa bereaksi dengan vitamin C, setelah mendapat ion hidrogen dari vitamin E, vitamin C menjadi vitamin E. Vitamin E adalah antioksidan pemutus rantai membran bisa menghalangi kerusakan pada sel oleh peroksidasi lipid serta dapat menghalangi pembentukan radikal bebas (Zulaikhah, Wahyuwibowo, et al., 2021). Suatu studi menjeaskan tentang stres oksidatif serta peranan vitamin E yang penting sebagai antioksidan terhadap sistem hayati (Martha et al., 2008).

2.3. Paparan Asap Rokok

2.3.1. Kandungan Asap Rokok

Terdapat kandungan bahan kimia >7.000 dalam asap rokok, ada yang memiliki sifat karsinogenik, serta mengandung zat bahaya. Asap

rokok mengandung bahan kimia, kandungan tersebut bisa didapatkan pada dua fase yaitu fase gas, serta fase partikulat, bisa kita temukan di salah satu fase atau pun di kedua fase tersebut. Pada fase gas bahan kimia bisa bertahan lama, dalam bentuk gas, yakni nitrogen (N₂), oksigen (O₂), karbon dioksida (CO₂), asetaldehid, serta senyawa karbonil. pada fase partikulat termasuk asam karboksilat, fenol, air, humektan, nikotin, terpenoid, lilin parafin, *Tobacco-Specific Nitrosamines* (TSNAs), PAH, dan katekol. Lama waktu merokok bisa mempengaruhi kadar adiponektin. Perilaku merokok berhubungan dengan terjadinya hipoadiponektinemia melalui peningkatan produksi *Tumor necrosis alpha* (TNF α) serta Interleukin-6 (IL-6)(Harsa, 2020).

2.4. Hubungan Air Kelapa Muda Dengan Kadar IL-6 pada Tikus yang Dipapar Asap Rokok

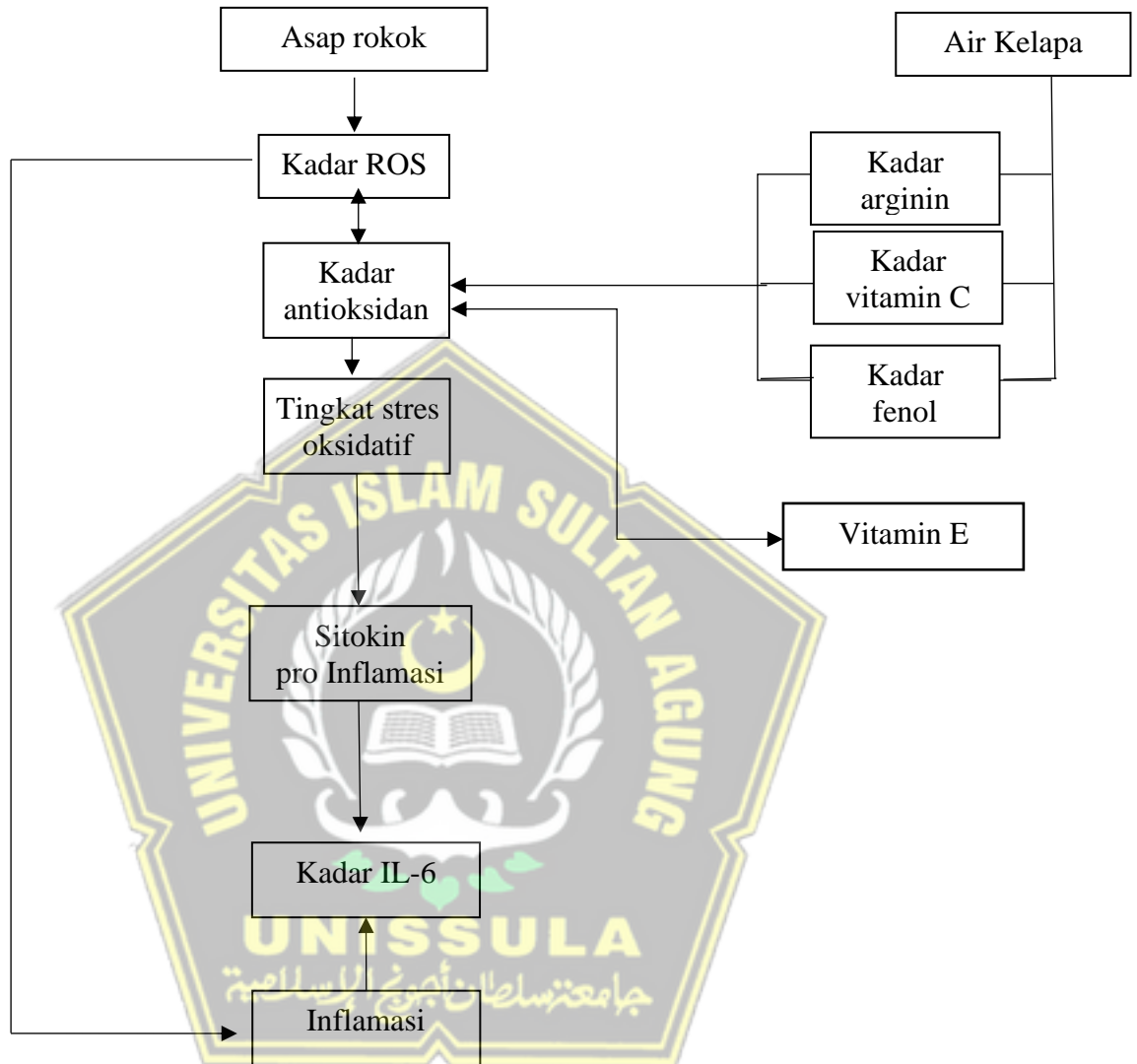
Tingkatan inflamasi pada selendotel pembuluh darah bisa dinilai menggunakan suatu indikator yaitu Interleukin-6 (IL-6). Radikal bebas dalam asap rokok dengan jumlah yang besar bisa menyebabkan kelainan pada struktur jaringan yang berkaitan erat dengan respon inflamasi. *Reactive Oxygen Species* (ROS) serta *fenol-rich glycoprotein* terkandung dalam asap rokok akan membantu pengeluaran sitokin pro-inflamasi salah satunya adalah IL-6. Kerusakan jaringan karena asap rokok bisa membantu pengeluaran mediator inflamasi (Cahyani et al., 2019).

Air kelapa muda mengandung antioksidan, vitamin C, L-arginin, polifenol, selenium dan mineral. L-arginine yang terkandung dalam air kelapa

muda secara signifikan dapat mengurangi kadar radikal bebas dalam tubuh. Hasil penelitian Zulaikhah et al. (2021) menyebutkan bahwa ada Pengaruh air kelapa muda terhadap kadar rata-rata TNF , IL-1 dan IL-6. Hasil analisis menggunakan ANOVA menyebutkan pemberian air kelapa lunak dengan dosis 8mL/200gBB/hari selama 4 minggu bisa menurunkan TNF- α , IL-1 dan IL-6 ($p < 0,05$). (Zulaikhah, et al., 2021).

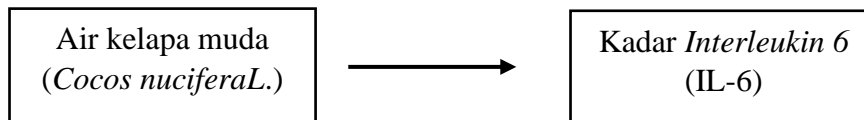


2.5. Kerangka Teori



Gambar 3.1 - Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 3. 2 - Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Pemberian air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur Wistar yang dipapar asap rokok



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian Dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah eksperimental dengan rancangan *post-test control group design*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

air kelapa muda (*Cocos nucifera L.*).

3.2.1.2 Variabel Tergantung

kadar IL-6 (*Interleukin 6*).

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 setiap hari selama 14 hari. Paparan asap rokok diberikan dengan cara menempatkan tikus dalam *smoking chamber* (Wahid et al., 2019).

Skala: ordinal

3.2.2.2 Pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos nucifera L.*)

Air kelapa muda dari buah kelapa yang berusia 5-6 bulan di gunakan pada penelitian ini. Air kelapa muda didapatkan di daerah Jogja serta sekitar. Diberikan secara sonde oral selama 14 hari dengan dosis 8 ml/200gBB/hari.

Skala: ordinal

3.2.2.3 Kadar IL-6 (*Interleukin 6*)

Kadar Interleukin-6 (IL-6) merupakan kadar sitokin proinflamasi tikus wistar yang dipapar asap rokok, Metode pemeriksaan Kadar Serum Interleukin 6 adalah metode ELISA Nilai normal kadar serum interleukin-6 adalah < 4 pg/ml.

Skala : rasio

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi penelitian tikus putih jantan galur Wistar yang dipelihara Di Laboratorium Hewan Coba PAU Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian yaitu tikus putih jantan galur wistar 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 selama masa adaptasi.
 - b) Tikus sakit atau mati selama masa 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:

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

$$\text{Maksimal} = 20/3 + 1 = 7,6 \sim 8$$

Dengan menggunakan 4 kelompok uji, besar sampel yang disarankan adalah 5 sampai 8, dengan berlandaskan pada prinsip 3R (*Replacement, Reduction, and Refinement*) peneliti menggunakan besar sampel minimal dengan tambahan 1 ekor sampel untuk antisipasi *drop out*, 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 tube*
4. Kapas steril
5. Ependorf
6. *Elisa reader*

3.4.2. Bahan penelitian

1. Tikus putih jantan galur wistar
2. Air kelapa muda
3. Aquadest
4. *Human IL-6 antibodi*
5. *Streptavidin*
6. Reagen TMB
7. Stop solution
8. *IL-6 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 dipakai sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu menggunakan dosis 8 mL/200 gBB/hari (Zulaikhah, 2017).

3.5.3. Adaptasi Hewan Coba

Semua tikus yang di gunakan di bedakan secara acak dalam 4 kelompok. Stres bisa berpengaruh terhadap penelitian, Agar mengurangi stres tikus diadaptasi terlebih dahulu di lokasi penelitian dalam 7 hari agar bisa melakukan penyesuaian dengan tempat tinggal baru.

3.5.4. Menyiapkan Kandang Tikus Beserta Tempat Pakan dan Minumnya

Kandang yang digunakan ukuran 35x27x12 cm di fasilitasi tempat minum yang berkapasitas 265 ml, untuk alasnya menggunakan sekam padi, serta tempat plastik yang di gunakan untuk pakan ada lembaran kawat tipis untuk penutupnya.

3.5.5. Paparan Asap Rokok

Jumlah rokok yang dipakai untuk penelitian sesuai penelitian sebelumnya (Wahid et al., 2019). Penelitian tersebut menyebutkan bahwa paparan asap rokok kretek sebanyak 3 batang/hari selama 14 hari dapat meningkatkan kadar MDA pada organ paru hingga 4 kali lipat (0,214 ppm) dibandingkan dengan kadar MDA paru pada tikus normal yaitu 0,036 ppm.

Smoking chamber adalah tempat untuk menampung asap yang kemudian di masukkan tikus kedalamnya. Tikus dipisahkan dari rokok menggunakan pembatas di dalamnya. Asap terus menerus di keluarkan sampai rokok habis

terbakar dengan bantuan dari tabung injeksi. Hewan coba di tempatkan pada kelompok masing-masing, saat hewan coba diletakan dalam *smoking chamber* tikus secara otomatis terpapar asap rokok.

3.5.6. Pemberian Perlakuan

1. Kelompok 1 (K1=kontrol normal): tikus putih jantan galur *Wistar* yang diberi pakan standar *ad libitum* + aquadest.
2. Kelompok 2 (K2=kontrol positif): tikus putih jantan galur *Wistar* diberi pakan standar *et libitum* + aquadest + paparan asap rokok selama 14 hari.
3. Kelompok 3 (K3=kontrol positif): tikus putih jantan galur *Wistar* diberi pakan standar *et libitum* + aquadest + paparan asap rokok kretek dan pemberian air kelapa muda 8 mL/200 gBB/hari selama 14 hari.
4. Kelompok 4 (K4= kontrol positif): tikus putih jantan galur *Wistar* diberi pakan standar *et libitum* + aquadest + paparan asap rokok kretek dan pemberian vitamin E dosis 1,8 U/200 gBB/hari selama 14 hari

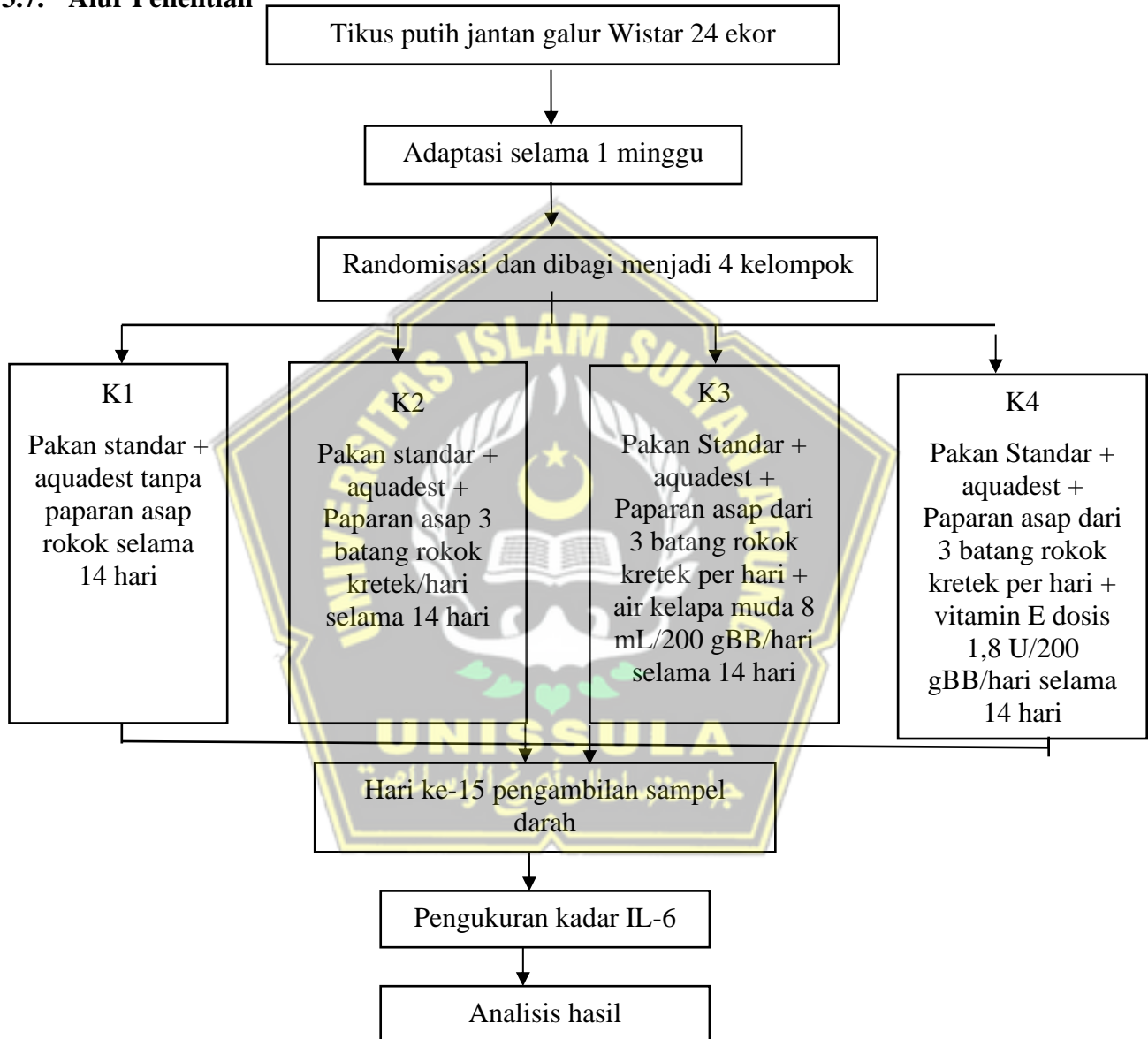
3.5.7. Proses terminasi hewan coba, pengambilan sampel darah

Alat yang dipakai yakni tabung mikrohematokrit steril, botol penyimpanan darah serta kapas steril. Darah diambil menggunakan cara memasukkan tabung mikrohematokrit dalam vena oftalmikus sudut mata periorbital, tikus diposisikan sehingga darah mengalir ditempatkan di Eppendorf 2cc. Ambil tabung mikrohematokrit bila darah sudah cukup. Pemeriksaan kadar IL-6 menggunakan metode ELISA (Zulaikhah, Wahyuwibowo, et al., 2021).

3.6. Tempat Dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di PAU Gadjah Mada Yogyakarta pada bulan November 2021 sampai bulan maret 2022.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 3. 3 - Alur Penelitian

3.8. Analisis Data

Data kadar IL-6 merupakan data dengan skala variable rasio. Analisis yang pertama dilakukan adalah uji normalitas dengan uji *Shapiro Wills* dan homogenitas dengan *levene test*. Didapatkan data normal dan homogen dianalisis dengan uji *One Way Anova* dan didapatkan nilai $p < 0,05$ dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD*. Keputusan dapat menerima atau menolak hipotesis berdasarkan α 5%. *p value* dari data didapatkan $< 0,05$ artinya air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar IL-6.

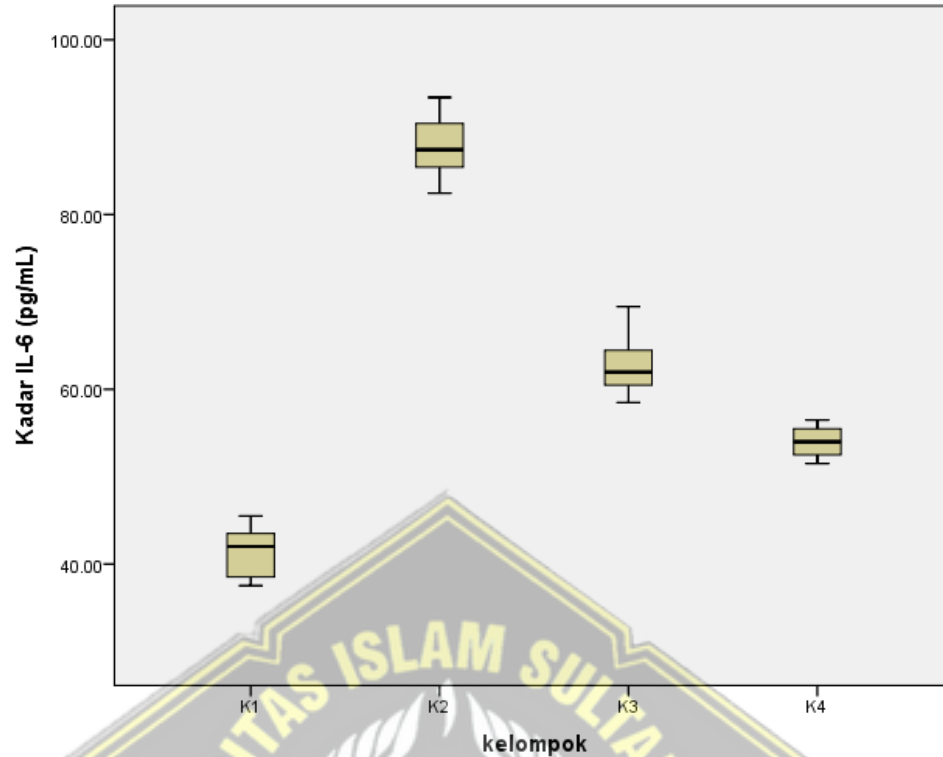


BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian tentang pengaruh air kelapa muda (*Cocos nucifera* L.) terhadap kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur Wistar yang dipapar asap rokok ini telah dilakukan di PAU UGM Yogyakarta sejak November 2021 hingga Maret 2022. Sebanyak 24 sampel darah tikus yang berasal dari 4 kelompok dinilai dalam penelitian ini. Sampel darah tersebut digunakan untuk melakukan pemeriksaan kadar IL-6. Keempat kelompok penelitian ini terdiri dari kelompok tikus normal (K1) tidak dipapar asap rokok, kontrol negatif (K2) dipapar asap rokok, kelompok perlakuan (K3) dipapar asap rokok serta diberi air kelapa muda 8 ml/200 gr BB/hari serta kelompok kontrol positif (K4) dipapar asap rokok dan vitamin E 1,8 U/200 grBB/hari, Paparan asap rokok diberikan sebanyak 3 batang/hari dilakukan selama 14 hari. Selama pelaksanaan penelitian tidak ada tikus yang *drop out* sehingga total terdapat 6 sampel pada masing-masing kelompok, dan hasil pemeriksaan kadar IL-6 antar kelompok ditunjukkan pada Gambar 4.1



Gambar 4.1 Rerata kadar IL-6 antar kelompok

Gambar 4.1 memperlihatkan kadar IL-6 tertinggi terdapat pada kelompok K2 sedangkan yang terendah pada kelompok K1, dan antara kelompok K3 dan K4 lebih rendah daripada K2 namun lebih tinggi daripada K1. Selanjutnya dilakukan analisis statistik pada data kadar IL-6 yang meliputi analisis normalitas sebaran data (Shapiro Wilk) dan homogenitas varian data (Levene test) sebagai syarat terpenuhi tidaknya uji parametrik, serta uji beda untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan kadar IL-6 antar kelompok. Hasil analisis normalitas sebaran dan homogenitas varian data ditunjukkan pada Tabel 4.1.

Tabel 4. 1. Hasil Analisis Statistik Rerata, Uji Normalitas dan Homogenitas.

Kelompok	Kadar IL-6 (pg/mL) Mean ± SD	p-value	
		Shapiro Wilk	Levene test
K1	42,5 ± 3,03	0,798	0,509
K2	87,8 ± 3,87	0,996	
K3	62,8 ± 3,82	0,627	
K4	54,0 ± 1,87	0,961	

Tabel 4.1 menunjukkan uji normalitas data dengan uji *Shapiro Wilk* diperoleh $p > 0,05$ pada keempat kelompok, artinya keempat kelompok uji dalam penelitian ini memiliki distribusi data kadar IL-6 normal. Berdasarkan data uji *Levene* diperoleh nilai $p = 0,509$ ($p > 0,05$), maka dinyatakan bahwa varian data kadar IL-6 antar keempat kelompok adalah homogen. Asumsi data terdistribusi normal dan homogen, sehingga perbedaan kadar IL-6 antar empat kelompok dapat dianalisis dengan uji *One Way Anova*, dan didapatkan nilai p sebesar $< 0,001$ yang artinya *mean* (rerata) kadar IL-6 diantara keempat kelompok berbeda signifikan (Tabel 4.2).

Tabel 4. 2. Hasil Uji One Way Anova Perbedaan Kadar IL-6 antar Keempat Kelompok

Kelompok	One Way Anova
K1	$< 0,001$
K2	
K3	
K4	

Berikutnya dilakukan uji post hoc LSD untuk mengetahui kelompok mana yang rerata kadar IL-6-nya berbeda signifikan. Hasil uji ditunjukkan di Tabel 4.3.

Tabel 4. 3. Hasil uji *post hoc* LSD Perbedaan Kadar IL-6 antar Dua Kelompok

Kelompok (I)	Kelompok (J)	Selisih Rerata	p
K1	K2	-46,24*	<0,001
	K3	-21,29*	<0,001
	K4	-12,48*	<0,001
K2	K3	24,95*	<0,001
	K4	33,77*	<0,001
K3	K4	8,82*	<0,001

* $p < 0,05$ dinyatakan berbeda signifikan

Berdasarkan analisis uji *post hoc* LSD, didapatkan hasil bahwa semua pasangan kelompok menunjukkan perbedaan rerata kadar IL-6 yang signifikan ($p < 0,05$). Rerata kadar IL-6 antara kelompok K2, K3, dan K4 lebih tinggi daripada di kelompok K1 dengan selisih masing-masing sebesar 46,24; 21,29; dan 12,48 pg/mL. Rerata kadar IL-6 antara kelompok K3 dan K4 lebih rendah daripada di kelompok K2 dengan selisih masing-masing sebesar 24,95; dan 33,77 pg/mL. Rerata kadar IL-6 di kelompok K4 lebih rendah daripada di kelompok K3 dengan selisih sebesar 8,82 pg/mL. Berdasarkan hasil analisis ini dapat disimpulkan bahwa paparan asap rokok menyebabkan peningkatan kadar IL-6, sedangkan pemberian air kelapa muda maupun vitamin E berpengaruh menurunkan kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur wistar yang dipapar asap rokok. Pengaruh pemberian vitamin E dalam meningkatkan kadar IL-6 lebih kuat daripada pengaruh pemberian air kelapa muda.

4.2 Pembahasan

Pemberian air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada tikus yang dipapar asap rokok. Pengaruh tersebut terlihat dari kadar IL-6 di kelompok K3 yang secara signifikan lebih rendah daripada kadar IL-6 di kelompok K2 ($p < 0,001$). Kadar IL-6 dapat meningkat karena adanya kerusakan jaringan ataupun nekrosis sel endotel pembuluh darah yang diakibatkan oleh paparan asap rokok yang mengandung zat-zat berbahaya seperti CO,

glikoprotein kaya fenol, nikotin, ROS, dan tar. Asap rokok yang terhirup secara berkepanjangan menghasilkan radikal bebas yang bisa menyebabkan oksidasi LDL dengan produknya Ox-LDL. Produk tersebut dapat memicu inflamasi dan memproduksi sitokin diantaranya IL-6. Hasil ini juga dibuktikan dalam penelitian yang menyatakan bahwa kadar IL-6 pada perokok aktif yang cenderung di atas normal atau ≥ 4 pg/mL (Cahyani et al., 2020). Penelitian lain juga menyatakan bahwa terdapat hubungan positif antara merokok dengan kadar IL-6 (Jamil et al., 2017), hubungan merokok dengan peningkatan kadar IL-6 menunjukkan pola tergantung dosis (Al-tameemi et al., 2022).

Peningkatan kadar IL-6 pada tikus yang dipapar asap rokok juga menunjukkan peristiwa stres oksidatif karena peredaran nikotin ke dalam pembuluh darah. Peningkatan IL-6 berisiko pada berbagai penyakit kronik diantaranya diabetes mellitus type 2 dimana IL-6 menekan transkripsi adiponektin yang akan mereduksi aktivasi IRS 1/2 sebagai jalur pensinyalan utama mekanisme sensitisasi insulin oleh adiponektin dan sebagai dampaknya terjadi resistensi insulin (Harsa, 2020). Jenis penyakit lain akibat paparan asap rokok yang dimediasi oleh peningkatan produksi atau perubahan ekspresi IL-6 antara lain penyakit aterosklerosis kardiovaskular, dan kanker penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Asap rokok dapat menstimuli produksi IL-6 dan meningkatkan sekresinya sehingga menyebabkan inflamasi paru, atopi, asma, rheumatoid arthritis, kanker paru, empisema dan lain-lain. Induksi ekspresi IL-6 oleh asap rokok diregulasi oleh fosfolipase D1 pada sel epitel bronkial (Koo & Han, 2016).

Peningkatan kadar IL-6 oleh paparan asap rokok pada penelitian ini dapat direduksi melalui pemberian air kelapa muda. Mekanisme reduksi kadar IL-6 dapat melalui berbagai cara diantaranya lewat peningkatan aktivitas antioksidan (Lima et al., 2015; Mohamad et

al., 2018), mencegah stres oksidatif (Bhagya et al., 2012; Zulaikhah and Sampurna, 2016), menghambat aktivitas lipid peroksidase (Agbafor et al., 2015; Zulaikhah and Sampurna, 2016), dan antiinflamasi (Rao and Najam, 2016). Aktivitas antioksidan air kelapa muda ditunjukkan oleh kandungan ion organik (L-arginin), vitamin dan fenol dalam air kelapa muda (Mohamad et al., 2018). Efek pencegahan stres oksidatif dan penghambatan aktivitas lipid peroksidase air kelapa muda ditunjukkan oleh kandungan ion organik dan anorganik seperti vitamin C, sedangkan efek antiinflamasinya ditunjukkan oleh kandungan flavonoid yang mampu memblokir sintesis PG (Rao and Najam, 2016).

Pemberian vitamin E juga dapat mereduksi kadar IL-6 yang meningkat akibat paparan asap rokok. Hasil ini disebabkan karena vitamin E bertindak sebagai antioksidan yang dapat memutus rantai kerusakan sel pada membran akibat peroksidasi lipid serta memblokir produksi radikal bebas (Zulaikhah, Wibowo, Fitri, et al., 2021). Pemberian vitamin E pada tikus yang dipapar asap rokok menunjukkan efek penurunan kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian air kelapa muda. Hasil ini dapat disebabkan karena aktivitas antioksidan vitamin E lebih kuat daripada aktivitas antioksidan air kelapa muda. Vitamin E memiliki aktivitas antioksidan dengan IC_{50} pada dosis 21,8 $\mu\text{g/mL}$ (Lung & Destiani, 2018), sedangkan IC_{50} aktivitas antioksidan air kelapa muda pada dosis 73 μL (Santos et al., 2013).

Efek pemberian air kelapa muda dan vitamin E terhadap kadar IL-6 pada tikus yang dipapar asap rokok selama 14 hari pada penelitian ini belum optimal karena kadar IL-6 yang dihasilkan masih lebih tinggi daripada di kelompok K1. Dosis air kelapa muda maupun vitamin E yang digunakan sudah sesuai dengan dosis terapi pada penelitian sebelumnya (Zulaikhah & Suwondo, 2015), penyebab belum tercapai hasil yang optimal dapat

disebabkan karena durasi pemberian yang kurang lama. Penelitian terdahulu menggunakan durasi pemberian air kelapa muda selama 30 hari dapat optimal dalam meningkatkan kadar antioksidan enzimatis SOD, CAT dan GPx serta menurunkan peroksidasi lipid (Zulaikhah & Suwondo, 2015). Penelitian lain oleh Bhagya et al. (2012) pada tikus jantan Sprague Dawley model stress oksidatif yang diinduksi dengan diet fruktosa untuk menghasilkan kondisi hipertensi dan resistensi insulin, digunakan air kelapa muda dalam dosis 4 ml/100 grBB selama 3 minggu. Hasil menunjukkan pemberian air kelapa meningkatkan aktivitas enzim IL-6 di hati, jantung, ginjal dan aorta hingga setara dengan kondisi normal.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah dosis air kelapa muda ataupun vitamin E yang digunakan kurang bervariasi, pada tikus putih jantan galur wistar yang dipapar asap rokok.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- 5.1.1. Terdapat pengaruh air kelapa muda (*Cocos nucifera* L.) terhadap kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur Wistar yang dipapar asap rokok.
- 5.1.2. Rerata kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang tidak dipapar asap rokok adalah $42,5 \pm 3,03$ pg/mL.
- 5.1.3. Rerata kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok adalah $87,8 \pm 3,87$ pg/mL.
- 5.1.4. Rerata kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok dan diberi air kelapa muda dengan dosis 8 mL/200 gBB/hari adalah $62,8 \pm 3,82$ pg/mL.
- 5.1.5. Rerata kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang dipapar asap rokok dan diberi vitamin E dengan dosis 1,8 U/200 gBB/hari adalah $54,0 \pm 1,87$ pg/mL.

5.2 Saran

- 5.2.1 Meneliti pengaruh pemberian air kelapa muda dan vitamin E terhadap kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur Wistar yang dipapar asap rokok dalam dosis yang bervariasi.

DAFTAR PUSTAKA

- 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. <https://doi.org/10.9734/ijbcrr/2015/9805>
- Al-tameemi, S., Hameed, N., Gomes, K., & Abid, H. (2022). Cigarette smoking increases plasma levels of IL-6 and TNF- α . *Baghdad Journal of Biochemistry and Applied Biological Sciences*, 3(01), 60–68. <https://doi.org/10.47419/bjbabs.v3i01.108>
- 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. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.11>
- Barlina, R. (2004). *Potensi Kelapa Muda Dan Pengolahannya*. 3, 46–60.
- 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*, 5(4), 270–276. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60038-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60038-8)
- Cahyani, K. I. S., Sarihati, I. G. A. D., Arjani, I. A. M. S., Kurniawan, S. B., & Becti, H. S. (2019). Perokok Aktif. *Jurnal Sains Dan Teknologi*, 11(1), 1–7.
- Cahyani, K. I. S., Sarihati, I. G. A. D., Arjani, I. A. M. S., Kurniawan, S. B., & Becti, H. S. (2020). Gambaran Kadar Serum Interleukin-6 Pada Perokok Aktif. *Jurnal Sains Dan Teknologi*, 11(1), 1–7.
- 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. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01976>
- Halim, H. H., Dee, E. W., Dek, M. S. P., Hamid, A. A., Ngalim, 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. <https://doi.org/10.1080/10942912.2018.1522329>
- Harsa, S. V. (2020). Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Kadar Hormon Adiponektin sebagai Faktor Risiko Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority*, 9(1), 69–76. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/2698>
- Jamil, A., Rashid, A., Naveed, A. K., & Asim, M. (2017). Effect of smoking on interleukin-6 and correlation between IL-6 and serum amyloid a-low density lipoprotein in smokers. *Journal of Postgraduate Medical Institute*, 31(4), 336–338.
- Koo, J. B., & Han, J. S. (2016). Cigarette smoke extract-induced interleukin-6 expression is regulated by phospholipase D1 in human bronchial epithelial cells. *Journal of Toxicological Sciences*, 41(1), 77–89. <https://doi.org/10.2131/jts.41.77>
- Kusumastuty, I., Nugroho, F. A., & Harti, L. B. (2014). Hubungan Kadar Sod Dan Jumlah Sel Radang Akut Akibat Pemberian Tepung Pspl Pada Tikus Yang Dipapar Asap Rokok. *Gizi*

Indonesia, 37(1), 13. <https://doi.org/10.36457/gizindo.v37i1.146>

- 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. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154773>
- Lung, J. K. S., & Destiani, D. P. (2018). Uji Aktivitas Antioksidan Vitamin A, C, E dengan Metode DPPH. *Farmaka*, 15(1), 53–62.
- Mardiatmoko, G. (2018). (*Cocos nucifera* L .) Gun Mardiatmoko. In *Ambon: Badan Penerbit Fakultas Pertanian Universitas Pattimura* (Issue March).
- Martha, S. A., Karwur, F. F., & Rondonuwu, F. S. (2008). Seminar Nasional X Pendidikan Biologi FKIP UNS Seminar Nasional X Pendidikan Biologi FKIP UNS. *MEKANISME KERJA DAN FUNGSI HAYATI VITAMIN E PADA TUMBUHAN DAN MAMALIA, 2000*, 1–5.
- 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. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2199-4>
- Novita, K. D., Handoko, E., & Indrasworo, D. (2018). *HUBUNGAN ANTARA IL-6 ADENOID DAN TONSILA PALATINA DENGAN IL-6 SERUM PADA ADENOTONSILITIS KRONIS HIPERTROFI Khuznita Dasa Novita * □ , Edi Handoko ** , Dyah Indrasworo ** Abstrak CORRELATION BETWEEN IL-6 OF ADENOID AND PALATINE TONSIL WITH IL-6 SERUM LEVEL*. 5(2), 94–103.
- Priya, S. R., & Ramaswamy, L. (2014). Tender Coconut Water - Natures Elixir To Mankind. *International Journal of Recent Scientific Research*, 5(8), 1485–1490.
- 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. <https://doi.org/10.5455/jice.20160402120142>
- Reddy, E. P., & Lakshmi, T. M. (2014). Coconut Water - Properties, Uses, Nutritional Benefits in Health and Wealth and in Health and Disease : A Review. *Clinical Medicine & Laboratory Biochemistry*, 2(2), 6–18.
- Rusnedy, R. (2020). *imunonutrisi pada tikus terinduksi sepsis yang kesehatan . Kandungan komponen senyawa dari golongan monofenol dan asam fenolat cukup baik , antara lain mengandung asam serbuk minuman kelapa menyatakan adanya pengaruh nyata konsentrasi daging kelapa muda t*. 9(2), 134–142. <https://doi.org/10.30644/rik.v8i2.458>
- Santos, J. L. A., Bispo, V. S., Filho, A. B. C., Pinto, I. F. D., Dantas, L. S., Vasconcelos, D. F., Abreu, F. F., Melo, D. A., Matos, I. A., Freitas, F. P., Gomes, O. F., Medeiros, M. H. G., & Matos, H. R. (2013). Evaluation of chemical constituents and antioxidant activity of coconut water (*Cocos nucifera* L.) and caffeic acid in cell culture. *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, 85(4), 1235–1246. <https://doi.org/10.1590/0001-37652013105312>
- Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2016). IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to

therapy. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1403–1415.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>

- Syafariani, R., Sukandar, E. Y., Apriantono, T., & Sigit, J. I. (2012). *THE EFFECT OF COCONUT THE EFFECT OF COCONUT “ GENJAH SALAK ” (Cocos NUCIFERA L) WATER AND ISOTONIC DRINKS ON BLOOD GLUCOSE LEVELS* Rini Syafriani , Elin Yulinah Sukandar , TommyApriantono , Joseph I Sigit School of Pharmacy , Institut Teknologi Ba. 1(5), 1–9.
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). *patterns (DAMPs), which are released from damaged or dying cells in noninfectious inflammations such as burn or trauma, directly or indirectly promote inflammation. During sterile surgical operations, an increase in serum IL66 levels precedes elevation of.* 6(Kishimoto 1989), 1–16.
- Tirtosastro, S., & Murdiyati, A. S. (2010). Kandungan Kimia Tembakau dan Rokok (Chemical Content of Tobacco and Cigarettes). *Buletin Tanaman Tembakau, Serat & Minyak Industri*, 2(1), 33–43.
- 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.
- 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.
<https://doi.org/10.3390/molecules14125144>
- 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), 14–19.
- Zulaikhah, S. T. (2017). The Role of Antioxidant to Prevent Free Radicals in The Body. *Sains Medika*, 8(1), 39–45. <https://doi.org/10.26532/sainsmed.v8i1.1012>
- 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. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(2\).474-80](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(2).474-80)
- Zulaikhah, S. T. (2020). *potensi antioksi dan pada air kelapa muda 2020.*
- 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. <https://doi.org/10.9790/2402-1006023538>
- Zulaikhah, S. T., & Suwondo, A. (2015). Effects of Tender Coconut Water on Antioxidant Enzymatic Superoxida Dismutase (SOD), CATALASE (CAT), Glutathione Peroxidase (GPx) and Lipid Peroxidation In Mercury Exposure Workers. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 4(12), 517–524. <https://doi.org/10.21275/v4i12.nov151788>
- Zulaikhah, S. T., Wahyuwibowo, J., Suharto, M. N., Enggartiasto, B. H., Ortanto, M. I. R., & Pratama, A. A. (2021). Effect of tender coconut water (TCW) on TNF- α , IL-1 and IL-6 in streptozotocin (STZ) and nicotinamid (NA) induced diabetic rats. *Pharmacognosy Journal*,

13(2), 500–505. <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.63>

Zulaikhah, S. T., Wibowo, J. W., Fitri, H., Aini, N., & Pratama, A. (2021). 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. (2021). DOI: <http://dx.doi.org/10.33846/sf12315> Pengaruh Air Kelapa Muda Terhadap Kadar Antioksidan Endogen Akibat Paparan Asap Rokok pada Tikus Jantan Galur Wistar Siti Thomas Zulaikhah. 12(6), 290–293.

