

**EFEK KOMBINASI SUPLEMENTASI VITAMIN A DENGAN AIR  
KELAPA MUDA TERHADAP KADAR *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD)  
TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG TERPAPAR ASAP ROKOK**

**Skripsi**

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

**Muhammad Najuda**

**30101800115**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2023**

**SKRIPSI**

**EFEK KOMBINASI SUPLEMENTASI VITAMIN A DENGAN AIR  
KELAPA MUDA TERHADAP KADAR *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD)  
TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG TERPAPAR ASAP ROKOK**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

**Muhammad Najuda**

**30101800115**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 15 Agustus 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

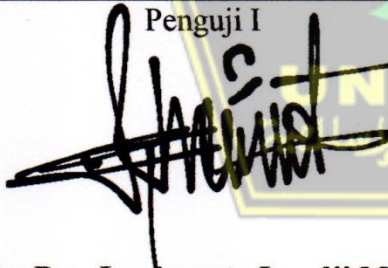
**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



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

Penguji I



**Dr. Drs. Israhnanto Isradji M.Si**

Pembimbing II



**Dr. dr. Chodidjah M.Kes**

Penguji II



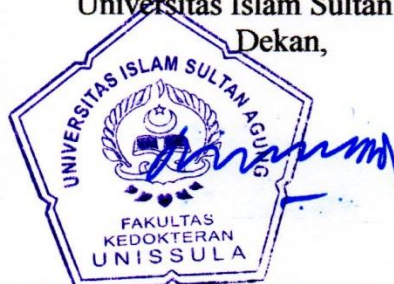
**dr. Azizah Retno K, Sp.A., M.Biomed**

Semarang, 15 Agustus 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Najuda

Nim : 30101800115

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“EFEK KOMBINASI SUPLEMENTASI VITAMIN A DENGAN AIR  
KELAPA MUDA TERHADAP KADAR *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD)  
TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG TERPAPAR 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, 15 Agustus 2023  
Yang menyatakan,



10000  
METERAK  
POSTAL  
38060AKX467500422

**Muhammad Najuda**

## PRAKATA

*Assalamualaikum Wr.Wb*

Dengan memanjatkan puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala limpah Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

Skripsi yang berjudul “**Efek Kombinasi Suplementasi Vitamin A dengan Air Kelapa Muda Terhadap Kadar *Superoxide Dismutase (Sod)* Tikus Jantan Galur Wistar yang Terpapar Asap Rokok**” disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mencapai gelar sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Terselesainya penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih sebesar – besarnya kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo M.Kes. selaku Dosen Pembimbing I dan Dr. dr. Chodidjah M.Kes. selaku dosen pembimbing II yang telah sabar dan penuh kesanggupan memberikan bimbingan, saran dan dorongan sehingga penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini dapat selesai.
3. Dr. Drs. Israhanto Isradji M.Si. dan dr. Azizah Retno Kustiyah, Sp.A., M.Biomed selaku dosen penguji yang telah bersedia memberikaan waktunya dalam menguji dan memberi kritik juga saran Karya Tulis Ilmiah ini.

4. Keluarga saya tercinta yang telah memberikan doa dan dukungan sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dan perbaikan.

Akhir kata penulis berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi masyarakat, civitas academia FK UNISSULA dan menjadi salah satu sumbangan dunia ilmiah dan kedokteran.

*Wassalamu'alikum wr. Wb*



Semarang, 15 Agustus 2023

Muhammad Najuda



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. <i>Superoxide-dismutase</i> (SOD).....	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Mekanisme Kerja SOD.....	6
2.1.3. Faktor yang Memengaruhi Kadar SOD.....	7
2.1.4. Cara Pengukuran Kadar SOD.....	10
2.2. Asap Rokok.....	10
2.2.3. Definisi.....	10
2.2.4. Kandungan Senyawa Kimia Asap Rokok.....	11
2.2.5. Asap Rokok Sebagai Sumber Radikal Bebas.....	12

2.3.	Vitamin A.....	14
2.3.3.	Definisi.....	14
2.3.4.	Struktur .....	15
2.3.5.	Metabolisme Vitamin A.....	16
2.3.6.	Fungsi Vitamin A.....	17
2.3.7.	Dosis Rekomendasi Vitamin A.....	18
2.4.	Air Kelapa Muda.....	18
2.4.3.	Definisi.....	18
2.4.4.	Taksonomi .....	19
2.4.5.	Morfologi .....	20
2.4.6.	Komposisi .....	22
2.4.7.	Efek Farmakologi .....	22
2.5.	Hubungan Kombinasi Supplementasi Vitamin A dengan Air Kelapa Muda pada Kadar SOD pada Tikus jantan galur wistar yang Dipapar Asap Rokok.....	25
2.6.	Kerangka Teori .....	27
2.7.	Kerangka Konsep.....	28
2.8.	Hipotesis .....	28
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>		<b>29</b>
3.1.	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	29
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	29
3.2.1.	Variabel.....	29
3.2.2.	Definisi Operasional .....	29
3.3.	Subjek Uji .....	30
3.3.1.	Kriteria Inklusi .....	31
3.3.2.	Kriteria <i>Drop Out</i> .....	31
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian .....	31
3.4.1.	Instrumen .....	31
3.4.2.	Bahan Penelitian .....	32
3.5.	Cara Penelitian .....	32
3.5.1.	Pengajuan <i>Ethical Clearance</i> .....	32

3.5.2.	Penetapan Dosis Vitamin A dan Air Kelapa Muda .....	32
3.5.3.	Adaptasi Hewan Coba .....	33
3.5.4.	Menyiapkan Kandang Tikus Beserta Tempat Pakan dan Minumnya.....	33
3.5.5.	Paparan Asap Rokok.....	34
3.5.6.	Pemberian Perlakuan .....	34
3.5.7.	Cara Pengambilan Darah .....	35
3.5.8.	Cara Pemeriksaan .....	35
3.6.	Alur Penelitian .....	37
3.7.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
3.7.1.	Tempat Penelitian .....	38
3.7.2.	Waktu Penelitian.....	38
3.8.	Analisis Hasil .....	38
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>		<b>39</b>
4.1.	Hasil Penelitian .....	39
4.2.	Pembahasan.....	41
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>		<b>45</b>
5.1.	Kesimpulan .....	45
5.2.	Saran .....	45
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>47</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>53</b>



## DAFTAR SINGKATAN

SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
P2PTM	: Pedoman Manajemen Program Pencegahan dan Pengendalian PTM
Kemenkes	: Kementerian Kesehatan
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
Fe	: Besi
Zn	: Seng
Mn	: Mangan
Cu	: Tembaga
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
NADPH	: <i>Nicotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
PUFA	: <i>Poly Unsaturated Fatty Acid</i>
NO	: Nitrogen Oksida
O <sub>2</sub>	: Oksigen
RBP	: <i>Retinol Binding Protein</i>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Mekanisme SOD .....	7
Gambar 2.2.	Struktur Vitamin A (a. retinol, b. retinal, c. asam retinoat, d. $\alpha$ -karoten).....	15
Gambar 2.3.	Jalur Metabolisme Vitamin A .....	17
Gambar 2.4.	Pertumbuhan Kelapa Berdasarkan Umurnya .....	20
Gambar 2.5.	Bagian buah Kelapa Dari Luar Ke Dalam.....	21
Gambar 2.6.	Kerangka Teori.....	27
Gambar 2.7.	Kerangka Konsep .....	28
Gambar 3.1.	Alur Penelitian.....	37



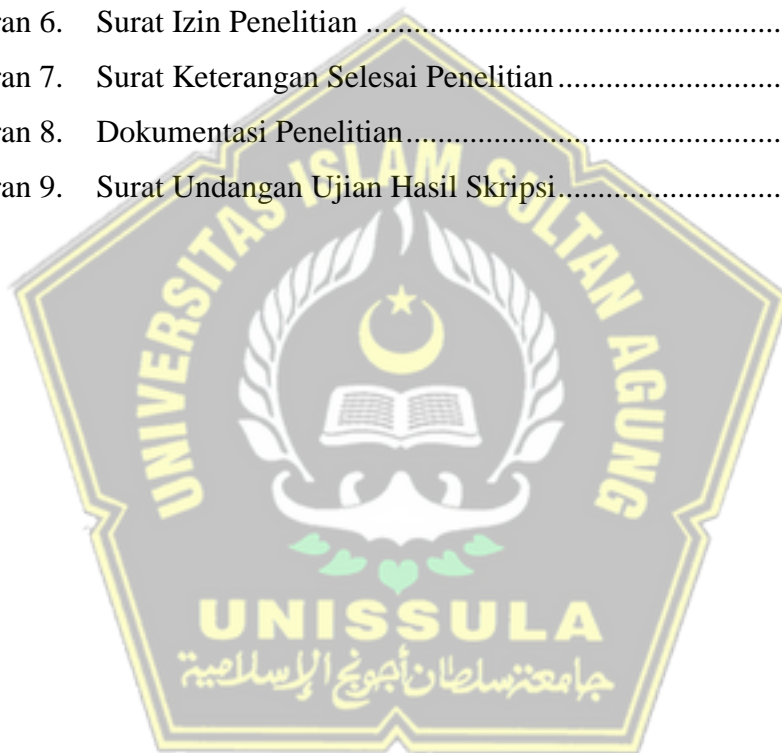
## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam asap rokok .....	12
Tabel 2.2. Rekomendasi Diet untuk Vitamin A .....	18
Tabel 2.3. Komposisi air kelapa muda varian biasa.....	22
Tabel 4.1. Deskriptif Kadar SOD.....	40
Tabel 4.2. Hasil Uji <i>Post Hoc Bonferroni</i> .....	40



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Statistik Deskriptif, Normalitas, Homogenitas, dan <i>Post Hoc</i> .....	53
Lampiran 2. Hasil Uji Normalitas .....	55
Lampiran 3. Hasil Uji Homogenitas .....	56
Lampiran 4. Hasil Uji Post hoc .....	57
Lampiran 5. <i>Ethical Clearance</i> .....	58
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian .....	59
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Penelitian .....	60
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian .....	61
Lampiran 9. Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi .....	63



## INTISARI

Merokok dikenal memiliki dampak negatif terhadap Kesehatan, timbulnya berbagai penyakit akibat asap rokok terjadi melalui mekanisme induksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlanjut pada kerusakan oksidatif akibat penurunan kadar SOD yang merupakan pertahanan tubuh endogen. Suplementasi vitamin A diyakini memiliki efek antioksidan serta air kelapa yang mengandung flavonoid yang bersifat sebagai antioksidan serta memiliki efek untuk meningkatkan jumlah dan aksi antioksidan endogen sehingga diharapkan dapat memperbaiki kadar SOD.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan hewan coba di laboratorium dengan desain *posttest only control group design* terhadap 30 ekor tikus jantan galur wistar yang kemudian dibagi menjadi 5 kelompok : K1 sebagai kontrol, K2 diberikan paparan asap rokok, P1 diberikan paparan asap rokok + vitamin A dan minyak kelapa, P2 diberikan paparan asap rokok + air kelapa muda, dan P3 diberikan paparan asap rokok + vitamin A dan air kelapa muda diamati selama 14 hari. Setelah itu, data diuji menggunakan *One-way anova*.

Hasil uji didapatkan adanya perbedaan rerata kadar SOD pada setiap kelompok perlakuan,  $p = 0,000$  (sig.  $< 0,05$ ). Post hoc bonferroni didapatkan hasil K1 – K2, K1 – P1, K1 – P2, K1 – P3, K2 – P1, K2 – P2 dan K2 – P3 didapatkan nilai sig = 0,000. Sedangkan, pada kelompok P1 – P2, P1 – P3 dan P2 – P3 tidak didapatkan nilai signifikan.

Kesimpulan penelitian ini terdapat perbedaan signifikan antara kelompok yang mendapat suplementasi vitamin A dan air kelapa muda dibanding kelompok terpapar rokok namun tidak mendapat suplementasi.

**Kata Kunci :** SOD, Vitamin A, Rokok



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Merokok dikenal memiliki dampak negatif terhadap kesehatan. Dampak tersebut disebabkan oleh kandungan material berbahaya dari asap yang dihasilkan oleh pembakaran tembakau. Asap rokok mengandung lebih dari 4000 senyawa toksik seperti nikotin, amonia, akrolein, fenol, asetaldehida, hidrokarbon aromatik polisiklik, polifenol, karbon monoksida, nitrogen oksida, dan hidrogen sianida (Kamceva *et al.*, 2016). Paparan asap rokok menimbulkan terbentuknya senyawa oksigen reaktif (Lin *et al.*, 2012). Pembentukan senyawa oksigen reaktif dapat meningkatkan modifikasi molekuler pada berbagai jaringan sehingga terjadi kerusakan oksidatif jaringan yang dikenal sebagai stres oksidatif. Tubuh mempunyai mekanisme pertahanan terhadap stres oksidatif. *Superoxide Dismutase* (SOD) merupakan salah satu antioksidan endogen yang berfungsi melindungi jaringan dari kerusakan akibat stress oksidatif (Ighodaro dan Akinloye, 2018). Nsonwu mengungkapkan terdapat penurunan kadar SOD pada individu yang terpapar asap rokok, sehingga meningkatkan resiko kerusakan jaringan di dalam tubuh (Nsonwu *et al.*, 2018). Suplementasi vitamin A diyakini memiliki efek antioksidan serta air kelapa yang mengandung flavonoid serta mineral seperti Fe, Zn dan Mn yang bersifat sebagai antioksidat serta memiliki efek untuk meningkatkan jumlah dan aksi antioksidan endogen sehingga diharapkan dapat memperbaiki kadar SOD.

Menurut laporan *World Health Organization* (WHO), merokok atau konsumsi tembakau merupakan kontributor utama kematian dan penyakit di dunia pada tahun 2018. Kematian dini akibat merokok dilaporkan pada sekitar 3 (tiga) juta orang per tahun, dan 890 ribu dari angka tersebut terjadi pada perokok pasif (*secondhand smoke*). Meskipun sudah terbukti berdampak menimbulkan penyakit, namun konsumsi rokok tetap berlanjut. Tingkat perokok tertinggi ditempati oleh China dan India dengan jumlah 307 juta dan 107 juta perokok diikuti oleh Indonesia sebanyak 74 juta perokok (P2PTM Kemenkes RI, 2018). Timbulnya berbagai penyakit akibat asap rokok terjadi melalui mekanisme induksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlanjut pada kerusakan oksidatif akibat penurunan kadar SOD hingga terjadi kerusakan *deoxyribo nucleic acid* (DNA) serta kemampuan DNA untuk memperbaiki diri (Campbell *et al.*, 2017).

Air kelapa muda merupakan salah satu bahan alam yang mudah ditemukan dan dikenal memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, antimikroba dan antitumor (Rukmini *et al.*, 2017). Menurut penelitian sebelumnya, pemberian air kelapa muda pada tikus albino jantan selama 14 hari mampu meningkatkan aktivitas kadar GPx dan SOD serta menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada sistem kardiovaskular tikus (Agbafor *et al.*, 2015). Penelitian yang lainya juga menyebutkan bahwa pemberian air kelapa muda dengan dosis 8 mL/200 gBB/hari dapat meningkatkan kadar antioksidan endogen pada tikus jantan galur wistar yang dipapar asap rokok (Zulaikhah *et al.*, 2021). Penelitian lainnya menyatakan bahwa pemberian

air kelapa muda meningkatkan kadar GPx secara signifikan pada penambang emas tradisional yang terpapar merkuri (Zulaikhah *et al.*, 2018).

Vitamin A juga memiliki efek antioksidan yang bersifat larut dalam lemak sehingga dapat melindungi sel dari kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas yang juga larut dalam lemak, dan disebutkan bahwa kapabilitas antioksidannya lima kali lebih superior dibandingkan vitamin E (Lingga, 2012). Menurut penelitian sebelumnya, pemberian vitamin A 4000 dan 8000 IU dapat menurunkan kadar peroksidase lipid serta meningkatkan kadar antioksidan endogen (Cha *et al.*, 2016). Oleh karena itu penulis tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian kombinasi vitamin A dengan air kelapa muda terhadap kadar SOD pada tikus putih jantan galur wistar yang dipapar asap rokok.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah suplementasi kombinasi vitamin A dengan air kelapa muda memiliki efek terhadap kadar SOD pada tikus jantan galur wistar yang terpapar asap rokok?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui efek kerangka suplementasi kombinasi vitamin A dan air kelapa muda terhadap kadar SOD pada tikus jantan galur wistar yang terpapar asap rokok.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Mengetahui rata-rata kadar SOD pada kelompok tikus yang tidak dipapar asap rokok.
- 1.3.2.2. Mengetahui rata-rata kadar SOD pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok dengan pakan standar.
- 1.3.2.3. Mengetahui rata-rata kadar SOD pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi suplemen vitamin A + minyak kelapa 8 ml/200gBB/hari selama 14 hari.
- 1.3.2.4. Mengetahui rata-rata kadar SOD pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi air kelapa muda 8 ml/200gBB/hari selama 14 hari.
- 1.3.2.5. Mengetahui rata-rata kadar SOD pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi suplemen kombinasi vitamin A dengan air kelapa muda 8 ml/200gBB/hari selama 14 hari.
- 1.3.2.6. Mengetahui perbedaan rata-rata kadar SOD antara kelompok tikus yang tidak dipapar asap rokok dengan rata-rata kadar SOD pada kelompok yang hanya dipapar asap rokok, dan rata-rata kadar SOD pada kelompok yang dipapar asap rokok serta diberi suplemen kombinasi vitamin A dengan air kelapa muda.

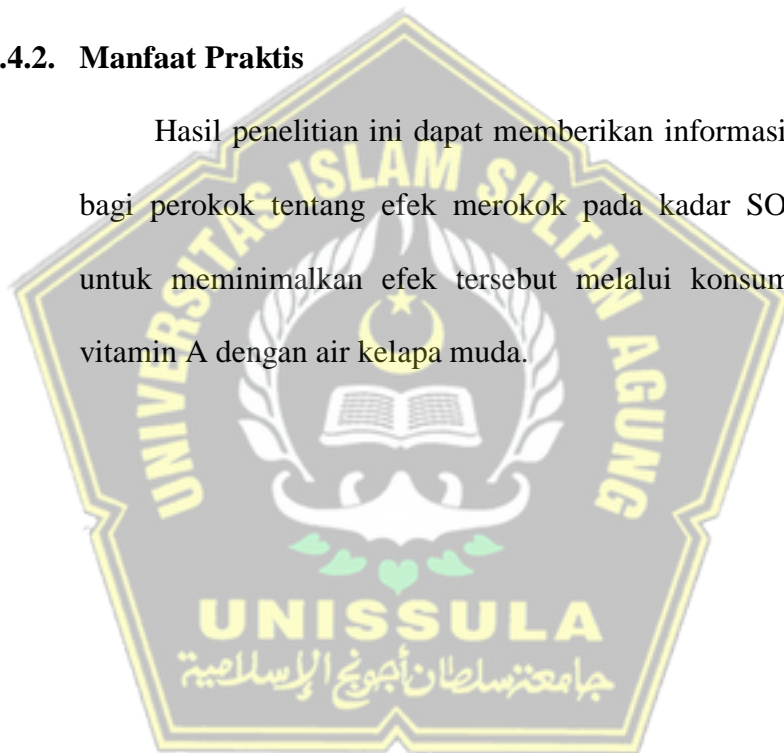
## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Sebagai informasi untuk penelitian selanjutnya serta menjadi bahan pengembangan penelitian terkait pengaruh pemberian kombinasi vitamin A air kelapa muda terhadap kadar SOD pada tikus yang dipapar asap rokok.

### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi serta edukasi bagi perokok tentang efek merokok pada kadar SOD dan upaya untuk meminimalkan efek tersebut melalui konsumsi kombinasi vitamin A dengan air kelapa muda.





## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. *Superoxide-dismutase (SOD)*

##### 2.1.1. Definisi

*Superoxide dismutase (SOD)* merupakan enzim detoksifikasi dan antioksidan paling kuat di dalam sel (Ighodaro dan Akinloye, 2018). SOD membutuhkan kofaktor logam untuk dapat melakukan aktivitas. Ion logam yang biasanya terikat dengan SOD adalah besi (Fe), seng (Zn), mangan (Mn) dan tembaga (Cu). SOD dibagi menjadi 3 yaitu :

- a. Fe-SOD yang umumnya ditemukan pada prokariota dan kloroplas dari beberapa tanaman.
- b. Mn-SOD yang terdapat pada prokariota dan mitokondria eukariotika
- c. Cu / Zn-SOD dominan pada eukariotika dan lebih tersebar, berada di dalam sitosol tetapi juga ditemukan dalam kloroplas dan periksisom (Ighodaro dan Akinloye, 2018).

##### 2.1.2. Mekanisme Kerja SOD

Pertahanan tubuh pertama terhadap *reactive oxygen species (ROS)* terdiri dari 3 komponen yaitu *superoxide dismutase (SOD)*, *catalase (CAT)* and *glutathione peroxidase (GPX)*. SOD dapat mengkatalisasi proses pemindahan gugus dari superoksida anion

radikal bebas menjadi oksigen dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida jika terakumulasi dalam jumlah banyak dapat melalui reaksi fenton dan menjadi racun untuk tubuh dalam bentuk hidroksi radikal. Hidroksi radikal dapat menyebabkan kerusakan sel. Katalase yang berada di peroksisom dan GPX yang berada di mitokondria berperan memecah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen (Ighodaro dan Akinloye, 2018).



**Gambar 2.1.** Mekanisme SOD (Ighodaro dan Akinloye, 2018)

### 2.1.3. Faktor yang Memengaruhi Kadar SOD

#### 2.1.3.1. Asap Rokok

Penelitian terdahulu menyebutkan, terdapat penurunan kadar SOD pada individu terpapar asap rokok. Asap rokok mengandung  $10^{17}$  molekul oksidan pada satu batang rokok. Peningkatan kadar radikal bebas dapat mengakibatkan kematian sel. SOD yang berperan melindungi

sel dari stres oksidatif menurun karena terlalu banyak radikal bebas yang masuk ke tubuh (Kurniasari, 2018).

#### 2.1.3.2. Obesitas

Obesitas dapat meningkatkan pengiriman glukosa ke jaringan adiposa. Jaringan adiposa yang semakin meluas sehingga menimbulkan hipoksia. Hipoksia kronik dapat meningkatkan stres oksidatif tanpa mengompensasi antioksidan melalui jalur xantin oksidase sehingga menekan kerja SOD (Winarsi *et al.*, 2012).

#### 2.1.3.3. Aktivitas Fisik

Latihan aerobik dan anaerobik yang berlebihan dapat menimbulkan stres oksidatif sehingga dapat merusak jaringan karena menyebabkan kontraktibilitas otot terganggu, sehingga kadar SOD akan menurun pada saat aktivitas berat daripada saat istirahat (He *et al.*, 2016).

#### 2.1.3.4. Kadar Gula dalam Darah

Kadar gula yang tinggi di dalam tubuh dapat menimbulkan ROS melalui glikosilasi non enzimatis, *polyol pathway* dan autooksidasi dari glukosa. Enzim reduktase sitosol aldosa mengkonversi glukosa menjadi *nicotinamid adenin dinukleotida fosfat* (NADPH) yang berasal dari jalur fosfat pentosa sebagai kofaktor (Wahjuni, 2012). NADPH akan terhambat dalam mempertahankan

SOD saat hiperglikemik. Stres oksidatif pada hiperglikemik merupakan reaksi glikosilasi secara langsung melalui autooksidasi pada monosakarida dan fruktosa lisin yang terjadi secara spontan pada keadaan fisiologis melalui pengurangan molekul oksigen. Pengurangan molekul oksigen akan menghasilkan superoksidasi, radikal hidroksil, dan hidrogen peroksida pada proses autooksidasi (Wahjuni, 2012).

#### 2.1.3.5. Usia

Semakin tua usia seseorang maka akan semakin tinggi kadar radikal bebas sehingga semakin tinggi resiko kerusakan sel yang dialami. Kadar radikal bebas yang tinggi dapat menekan kadar antioksidan dan sistem imun sehingga terjadi penurunan aktivitas SOD pada lansia (Riyanti *et al.*, 2014).

#### 2.1.3.6. Hiperlipidemia

Pada keadaan hiperlipidemi bisa terjadi peningkatan stres oksidatif. Penyakit metabolik seperti obesitas dapat meningkatkan pembentukan lipid berlebih dan penghambatan penghancuran lipid yang dapat mengakibatkan hiperlipidemi. Pada penderita obesitas akan terjadi hiperlipidemia, disfungsi jaringan adiposa, hiperglikemia, disfungsi endotel sehingga memicu

peningkatan ROS dan penurunan SOD (Pinto-Bastos *et al.*, 2015).

#### 2.1.4. Cara Pengukuran Kadar SOD

Pengukuran kadar SOD dapat diukur dengan metode ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) menggunakan SOD-ELISA kit assay. Sampel plasma darah vena tikus diambil dari vena orbital tanpa pengenceran dengan menggunakan pipet hematokrit sebanyak 1 cc. Sampel diambil pada hari ke-0, ke-7 dan ke-14. Waktu tersebut menurut penelitian sebelumnya merupakan waktu yang efektif untuk pengamatan kadar SOD karena pada penelitian sebelumnya perubahan aktivitas SOD terjadi pada minggu pertama dan minggu kedua antara kelompok kontrol yang diberikan glibenkamide dengan kelompok perlakuan yang diberikan daun kapulaga (Riyanti *et al.*, 2014). Plasma kemudian dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge* dan di *sentrifuge* dengan kecepatan 3.000 rpm selama 10 menit. Plasma yang sudah terpisah dipipet kedalam tabung ependorf lain dan siap untuk diuji (Riyanti *et al.*, 2014).

## 2.2. Asap Rokok

### 2.2.3. Definisi

Asap rokok adalah asap yang dihasilkan dari pembakaran rokok. Asap tersebut terdiri dari dua komponen meliputi 85% komponen (gas) yang cepat menguap dan 15% partikel-partikel yang



terdispersi di dalamnya. Asap yang dihasilkan dari proses pembakaran rokok terdiri dari asap utama dan asap sampingan. Asap utama merupakan asap rokok yang dihirup dan dihembuskan langsung oleh perokok, sedangkan asap sampingan merupakan asap dari ujung rokok terbakar yang disebarkan melalui udara bebas sehingga dapat terhirup oleh lingkungan sekitar. Asap rokok merupakan radikal bebas yang berasal dari sumber eksogen (Klus *et al.*, 2016). Terdapat sekitar 1014 molekul radikal bebas yang terkandung dalam asap rokok (West, 2017).

#### **2.2.4. Kandungan Senyawa Kimia Asap Rokok**

Pembakaran rokok akan menghasilkan asap yang terdiri dari 2 komponen yaitu sekitar 85% komponen yang cepat menguap berbentuk gas serta 15% komponen partikel-partikel yang terdispersi di dalamnya. Asap yang dihasilkan dari proses pembakaran rokok terdiri dari asap utama dan asap sampingan.

Asap utama Merupakan asap rokok yang dihirup & dihembuskan langsung oleh perokok, sedangkan asap sampingan merupakan asap dari ujung rokok terbakar yang disebarkan melalui udara bebas sehingga dapat terhirup oleh lingkungan sekitar (Klus *et al.*, 2016). Asap rokok merupakan radikal bebas yang berasal dari sumber eksogen. Beberapa unsur yang terdapat dalam asap rokok dapat diamati dalam Tabel 2.3.

Bagian gas merupakan bahan yang melewati filter rokok. Fase partikel asap rokok mengandung >1017 radikal bebas/gram, dan fase gas mengandung >1015 radikal bebas/kepulan asap. Radikal bebas yang terkait dengan fase partikel memiliki waktu paruh yang lama (berjam-jam), sedangkan radikal bebas yang terkait dengan fase gas memiliki waktu paruh yang pendek (detik) (Himaja & Rajesh, 2016).

**Tabel 2.1. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam asap rokok (Himaja & Rajesh, 2016)**

Fase asap rokok	Senyawa	Efek
Fase Partikel	a. Tar	Karsinogenik
	b. Hidrokarbon aromatik polinuklear	Karsinogenik, depresor ganglio, kokarsinogen
	c. Nikotin	Kokarsinogen, iritan
	d. Fenol	Kokarsinogen, iritan
	e. Kresol	Kokarsinogen, iritan
	f. B-Naftilamin	Kokarsinogen
	g. N-Nitrosonomikotin	Kokarsinogen
	h. Benzo(a)piren	Kokarsinogen
	Logam renik	Kokarsinogen
	Indol	Akselator tumor
	Karbazol	Akselator tumor
	Katekol	Kokarsinogen
	Fase Gas	Karbon monoksida
Asam hidrosianat		Sitotoksik, iritan
Asetaldehid		Sitotoksik, iritan
Akrolein		Sitotoksik, iritan
Amonia		Sitotoksik, iritan
Formaldehid		Sitotoksik, iritan
Oksida dari nitrogen		Sitotoksik, iritan
Nitrosiamin		Karsinogen
Hidrozin	Karsinogen	
Vinil klorida	Karsinogen	

### 2.2.5. Asap Rokok Sebagai Sumber Radikal Bebas

Paparan asap rokok dapat mengakibatkan kerusakan pada organ paru-paru. Kerusakan pada paru-paru menjadi target utama

yang secara langsung dipengaruhi oleh asap rokok dapat disebabkan oleh paparan agen kimia dalam asap rokok (Zhou *et al.*, 2016). Asap rokok terdiri dua fase, yaitu fase gas dan fase partikel. Fase gas dari asap rokok terbukti memulai autooksidasi dari *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang akan menghasilkan peroksidasi lipid. Radikal dan oksidan bebas yang terdapat dalam fase gas asap rokok memiliki waktu paruh yang pendek, tetapi mereka dapat memasuki aliran darah dan menyebabkan kerusakan oksidatif pada makromolekul (Lee *et al.*, 2017). Fase gas asap rokok juga mengandung aldehida jenuh dan tidak jenuh yang lebih stabil daripada radikal bebas dan hidrogen peroksida. Namun, senyawa tersebut dapat memasuki aliran darah dan menghasilkan ROS melalui interaksi dengan enzim NADPH. Akibatnya, tidak hanya jaringan paru-paru yang mengalami stres oksidatif, tetapi juga jaringan yang terletak dari paru-paru juga dapat mengalami peningkatan stres oksidatif (Fitria *et al.*, 2013).

Fase partikel asap rokok mengandung kompleks hidrokarbon yang akan bereaksi dengan nitrogen oksida (NO) dan akan membentuk senyawa radikal lain (Ghezzi, 2011). Fase partikel asap rokok memiliki waktu paruh lebih lama daripada fase gas. Fase partikel mengandung ion logam yang dapat menghasilkan radikal hidroksil dari hidrogen peroksida. Radikal tersebut dapat menembus membran sel dan dapat menyebabkan stres oksidatif. Radikal bebas

akan mengikat molekul yang paling rentan terhadap membran sel (Petersen, 2017). Oksidan ditemukan dalam bentuk  $O_2$  dan NO pada fase gas. Senyawa tersebut dengan cepat membentuk molekul *peroxynitrite* ( $ONOO^-$ ). Radikal bebas dalam fase partikel adalah *semiquinone* yang dapat bereaksi dengan  $O_2$  untuk membentuk radikal superoksida dan  $H_2O_2$  (Lushchak, 2012).

## 2.3. Vitamin A

### 2.3.3. Definisi

Vitamin A merupakan sekelompok senyawa organik tak jenuh yang meliputi retinol, retinal, beberapa provitamin A karotenoid (beta karoten) dan asam retinoat. Vitamin A termasuk golongan vitamin yang larut dalam lemak seperti eter, alkohol, dan petroleum eter (Sumbono, 2021). Vitamin A berbentuk kristal alkohol warna kuning yang larut dalam lemak atau pelarut lemak (Adriani & Wirjatmadi, 2012).

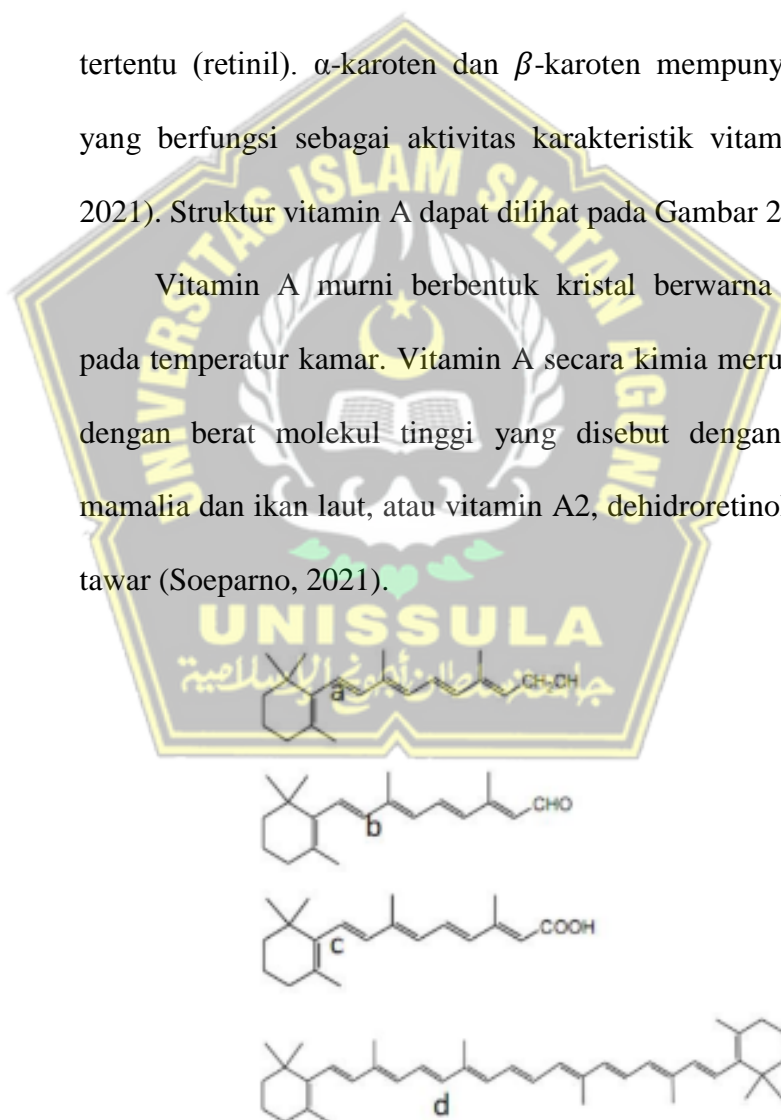
Vitamin A dikenal sebagai vitamin antiinflamasi karena penting dalam meningkatkan fungsi kekebalan tubuh (*Rasmaniar et al.*, 2021). Vitamin A memiliki sifat tahan terhadap panas, cahaya, asam, dan alkali. Vitamin A juga tidak tahan terhadap pemanasan suhu tinggi bersamaan dengan keberadaan udara yang akan mengakibatkan oksidasi. Vitamin A dapat rusak selama penggorengan dalam suhu tinggi, juga oleh oksidasi akibat

penggunaan minyak yang sudah sering digunakan atau tengik (Alistina *et al.*, 2021).

#### 2.3.4. Struktur

Vitamin A tersusun atas senyawa berikatan rangkap dengan gugus aromatik. Retinol memiliki lima ikatan ganda terkonjugasi dalam enam cincin aromatik karbon-ionone dan rantai samping tertentu (retinil).  $\alpha$ -karoten dan  $\beta$ -karoten mempunyai satu retinil yang berfungsi sebagai aktivitas karakteristik vitamin (Sumbono, 2021). Struktur vitamin A dapat dilihat pada Gambar 2.2.

Vitamin A murni berbentuk kristal berwarna kuning pucat pada temperatur kamar. Vitamin A secara kimia merupakan alkohol dengan berat molekul tinggi yang disebut dengan retinol pada mamalia dan ikan laut, atau vitamin A2, dehidroretinol pada ikan air tawar (Soeparno, 2021).



**Gambar 2.2.** Struktur Vitamin A (a. retinol, b. retinal, c. asam retinoat, d.  $\alpha$ -karoten) (Sumbono, 2021).

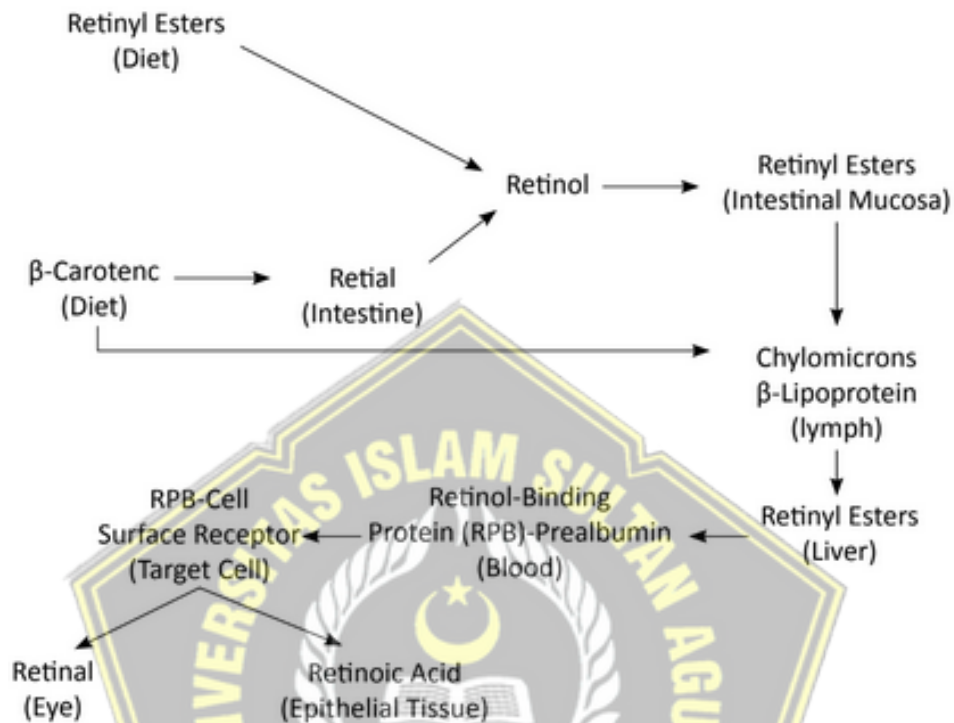
### 2.3.5. Metabolisme Vitamin A

Vitamin A bersumber dari makanan sebagian besar berbentuk ester retinil yang bersama dengan karotenoid bergabung dengan berbagai lipida di lambung. Ester retinil dihidrolisis oleh berbagai enzim pankreas esterase menjadi retinol yang lebih efisien diabsorpsi daripada ester retinil di dalam sel-sel mukosa usus halus (Sumbono, 2021). Karotenoid (terutama beta karoten) dipecah menjadi retinol yang berikutnya bereaksi dengan asam lemak dan membentuk ester yang dengan bantuan asam empedu menyeberangi sel-sel vili dinding usus halus dan diangkut oleh kilomikron melalui sistem limfa ke dalam aliran darah menuju hati sebagai tempat penyimpanan.

Vitamin A ketika dibutuhkan oleh tubuh akan dimobilisasi dari hati oleh *retinol binding protein* (RBP) dalam bentuk retinol. Pengambilan retinol oleh berbagai sel tubuh tergantung pada reseptor permukaan membran spesifik RBP. Retinol melalui membran sel diangkut dan diikat ke RBP seluler dan RBP untuk kemudian dilepaskan (Rasmaniar *et al.*, 2021). Jalur metabolisme vitamin A dapat dilihat pada Gambar 2.3. Vitamin A yang dalam makanan berbentuk ester retinil terikat pada asam lemak rantai panjang, yang di dalam tubuh menjadi beberapa bentuk seperti retinol (alkohol), retinal (aldehida) dan asam retinoat (asam). Oksidasi retinol berubah menjadi retinal dan kembali direduksi



menjadi retinol. Oksidasi retinal berubah menjadi asam retinoat (Adriani & Wirjatmadi, 2012).



**Gambar 2.3.** Jalur Metabolisme Vitamin A (Adriani & Wirjatmadi, 2012).

### 2.3.6. Fungsi Vitamin A

Vitamin A selain dikenal berperan dalam penglihatan juga berperan dalam berbagai fungsi faali tubuh, termasuk dalam diferensiasi sel, fungsi kekebalan, pertumbuhan dan perkembangan, reproduksi, pencegahan kanker dan penyakit jantung, dan lain-lain dan juga berperan sebagai antioksidan (Zhang, T. *et al.*, 2019). Peran vitamin A sebagai antioksidan terjadi melalui aksi retinol secara paralel sebagai antioksidan yang efektif dengan cara

menyumbangkan atau mentransfer atom H pada radikal bebas (Dao *et al.*, 2017).

### 2.3.7. Dosis Rekomendasi Vitamin A

Dosis yang direkomendasikan penggunaan vitamin A dalam diet atau *recommended dietary allowance* (RDA) didasarkan pada kebutuhan kecukupan penyimpanan vitamin A (selama 4 bulan) dalam tubuh untuk mendukung fungsi reproduktif normal, fungsi imun, ekspresi gen serta penglihatan (Bennasir *et al.*, 2010). RDA dari penggunaan vitamin A tersebut sebagai berikut:

**Tabel 2.2. Rekomendasi Diet untuk Vitamin A (Bennasir *et al.*, 2010)**

Rekomendasi Diet untuk Vitamin A			
Tahap Kehidupan	Usia	Laki-laki:mcg/hari (IU/hari)	Perempuan:mcg/hari (IU/hari)
Infant	0-6 bulan	400 (1,333 IU)	400 (1,333 IU)
Infant	7-12 bulan	500 (1,667 IU)	500 (1,667 IU)
Anak-anak	1-3 tahun	300 (1,000 IU)	300 (1,000 IU)
Anak-anak	4-8 tahun	400 (1,333 IU)	400 (1,333 IU)
Anak-anak	9-13 tahun	600 (2,000 IU)	600 (2,000 IU)
Remaja	14-18 tahun	900 (3,000 IU)	700 (2,333 IU)
Dewasa	>18 tahun	900 (3,000 IU)	700 (2,333 IU)
Hamil	>17 tahun	-	750 (2,500 IU)
Hamil	>18 tahun	-	770 (2,567 IU)
Menyusui	>17 tahun	-	1.200 (4,000 IU)
Menyusui	>18 tahun	-	1.300 (4,333 IU)

## 2.4. Air Kelapa Muda

### 2.4.3. Definisi

Kelapa (*Cocos nucifera L.*) merupakan termasuk ke dalam famili *Arecaceae (Palmae)* dan merupakan anggota yang penting

dari monocotyledon, yang tumbuh di seluruh wilayah tropis dan subtropis (Manivannan *et al.*, 2018). Tanaman ini berasal dari Asia Tenggara (Malaysia, Indonesia, dan Filipina) dan pulau-pulau di antaranya Samudra Hindia dan Pasifik. Dari wilayah itu, buah kelapa diduga telah dibawa ke India dan kemudian ke Afrika Timur. Setelah penemuan Tanjung Harapan, tanaman ini diperkenalkan ke Afrika Barat dan, dari sana, tersebar ke benua Amerika dan ke daerah tropis lainnya di dunia (Lima *et al.*, 2015).

Air kelapa merupakan cairan bernutrisi dan jernih yang diperoleh dari endosperma kelapa. Air kelapa diklasifikasikan menjadi air kelapa muda (*tender coconut water*) atau air kelapa matang (*mature coconut water*), berdasarkan waktu panen (Zhang *et al.*, 2018). Air kelapa muda dikonsumsi terutama sebagai minuman olahraga, sedangkan air kelapa matang umumnya dibuang, karena hanya daging kelapa yang digunakan untuk berbagai keperluan kuliner (Cappelletti *et al.*, 2015).

#### 2.4.4. Taksonomi

Taksonomi dari kelapa (*Cocos nucifera*L.) sebagai berikut (Balan, 2018):

Kingdom : *Plantae*  
Divisi : *Spermatophyta*  
Sub divisi : *Angiosperma*  
Kelas : *Monocotyledonae*

Ordo : *Palmales*  
 Famili : *Palmales*  
 Genus : *Cocos*  
 Spesies : *Cocos nucifera* L.

#### 2.4.5. Morfologi

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



**Gambar 2.4.** Pertumbuhan Kelapa Berdasarkan Umurnya (Zulaikhah *et al.*, 2019).

Air kelapa terbentuk dalam proses yang panjang, bermula dari pembentukan endosperma, cairan yang mengandung nukelus bebas yang dihasilkan oleh suatu proses, dimana nukleus endosperma primer mengalami beberapa siklus pembelahan tanpa sitokinesis. Sitokinesis kemudian terjadi, berkembang dari pinggiran menuju

pusat sehingga membentuk lapisan endosperma seluler. Endosperma seluler berwarna transparan dan seperti jeli pada awalnya, tetapi kemudian mengeras pada saat jatuh tempo menjadi daging putih. Berbeda dengan endosperma pada tanaman lain, proses selularisasi dalam buah kelapa tidak mengisi seluruh rongga kantung embrio, tetapi malah meninggalkan rongga yang terisi larutan. Larutan ini umumnya dikenal sebagai air kelapa dan berasal dari sitoplasma. Nutrisi dari air kelapa diperoleh dari apoplasma benih dan diangkut secara simplastik ke endosperma (Yon *et al*, 2009).



**Gambar 2.5.** Bagian buah Kelapa Dari Luar Ke Dalam  
(Rao & Najam, 2016)

### 2.4.6. Komposisi

Komposisi air kelapa muda dan air kelapa matang sebagai berikut:

**Tabel 2.3. Komposisi air kelapa muda varian biasa (Zulaikhah *et al.*, 2019).**

No	Komponen	
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

### 2.4.7. Efek Farmakologi

#### 2.4.7.1. Elektrolit Alami

Air kelapa memiliki kandungan zat-zat elektrolit seperti Fe, Zn, Mn yang berguna untuk sintesis SOD.



Superoxide Dismutase (SOD) merupakan salah satu antioksidan enzimatik dan metalloenzim dalam tubuh karena aktivitasnya tergantung pada kofaktor logam Cu, Fe, Zn dan Mn. Berdasarkan hal ini SOD dikelompokkan menjadi Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, Fe-SOD dan ada juga namanya EC-SOD. Cu/Zn-SOD ditemukan dalam sitosol, kloroplas tanaman tingkat tinggi dan kemungkinan juga di ekstraseluler, Mn-SOD ditemukan dalam mitokondria sel eukariot dan peroksisom, Fe-SOD ditemukan berikatan dengan kloroplas, dan EC-SOD pada cairan ekstraseluler mamalia (Borgstahl & Oberley-Deegan, 2018).

#### 2.4.7.2. Mencegah Stress Oksidatif

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

#### 2.4.7.3. Antiinflamasi

Air kelapa mengandung flavonoid. Komponen-komponen ini bertanggung jawab sebagai efek anti-

inflamasi yang kuat karena mereka menghambat sintesis prostaglandin (PG). Air kelapa dilaporkan memiliki potensi antioksidan karena komposisinya yang unik karena mengandung kinetin dan zat gizi mikro (Rao & Najam, 2016).

Air kelapa juga dilaporkan memiliki efek antihistamin yang berkontribusi pada aktivitas anti-inflamasi. Air kelapa mengandung asam absisat yang berkontribusi pada aktivitas anti inflamasi dengan mengaktifkan PPAR- $\gamma$  yang menghasilkan penghambatan secara langsung proses peradangan melalui jalur NF- $\kappa$ B. Selain itu, ini juga dapat menghambat monocytes chemoattractant protein-1 (MCP-1) yang merupakan sub family dari chemokine yang diketahui sebagai kemotaktik kuat terhadap migrasi monosit (Rao & Najam, 2016).

#### 2.4.7.4. Antioksidan

Air kelapa muda dapat meningkatkan kadar enzim antioksidan. Sebuah penelitian melaporkan bahwa cuka air kelapa telah membantu menurunkan kerusakan hati yang diinduksi asetaminofen dengan memulihkan aktivitas antioksidan dan menekan proses peradangan. Zat gizi mikro, seperti ion anorganik dan vitamin yang terkandung dalam air kelapa, memainkan peran penting dalam

membantu sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh manusia (Mohamad *et al.*, 2018). Beberapa bukti menunjukkan aksi antioksidan air kelapa. Pemberian air kelapa (6 mL/100 g berat badan) pada tikus betina yang diinduksi dengan karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) memulihkan aksi enzim antioksidan (superoksida dismutase dan kadar katalase) dan mengurangi peroksidasi lipid (Lima *et al.*, 2015).

## **2.5. Hubungan Kombinasi Supplementasi Vitamin A dengan Air Kelapa Muda pada Kadar SOD pada Tikus jantan galur wistar yang Dipapar Asap Rokok**

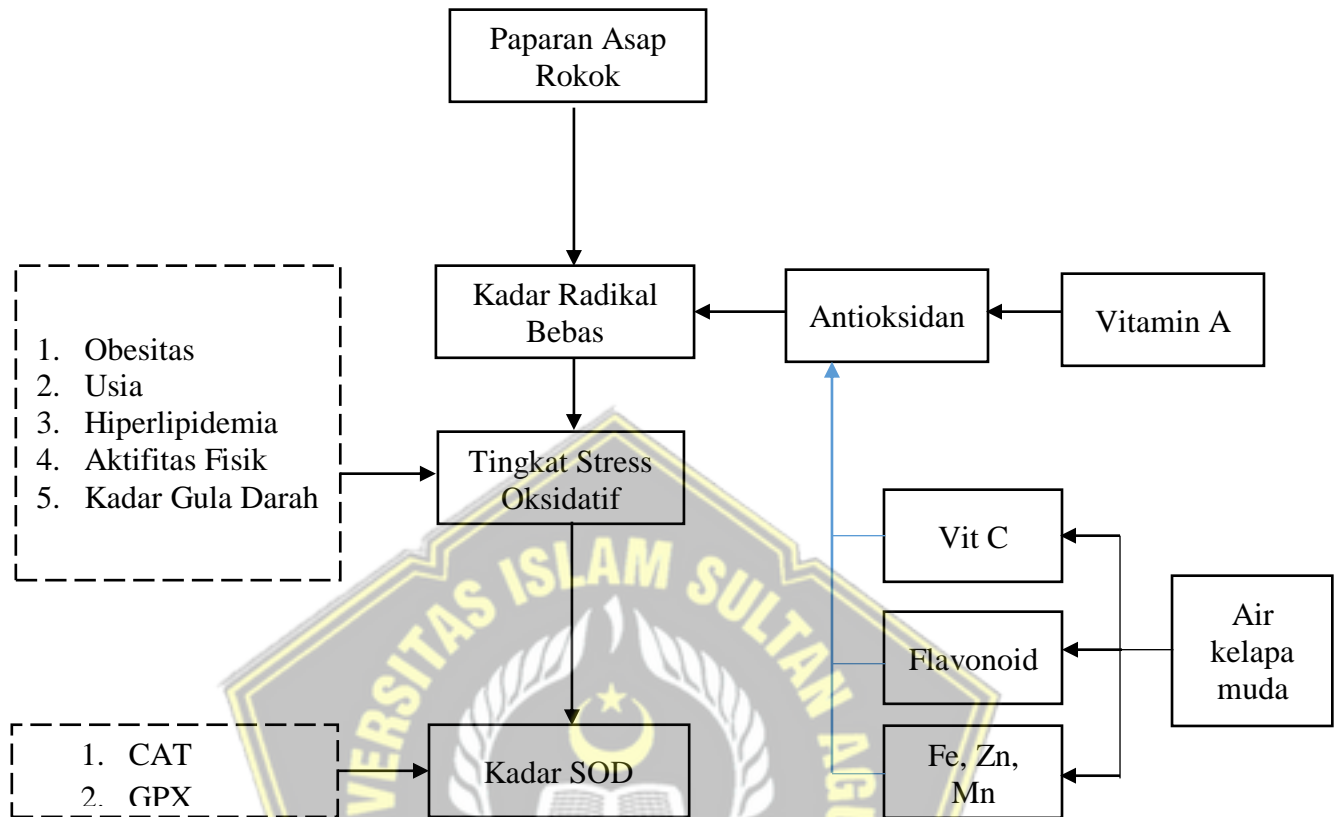
Merokok merupakan faktor risiko yang berpengaruh dalam perjalanan kondisi patologis beberapa penyakit karena asap rokok yang dihasilkan mengandung konsentrasi tinggi oksidan dan *reactive oxygen species* (ROS). Oleh karena itu, merokok dapat dianggap sebagai penyebab utama penurunan kapasitas produksi sistem antioksidan karena peningkatan produksi ROS (Badea *et al.*, 2019).

Air kelapa muda (*Cocos nucifera*L.) mengandung berbagai senyawa seperti L-arginine, asam amino, dan vitamin C yang diketahui menghambat proses oksidasi dengan meningkatkan jumlah dan aksi salah satu antioksidan endogen seperti SOD ( Zulaikhah *et al.*, 2019). SOD memainkan peran penting dalam pengurangan lipid dan hidrogen peroksida. Jika aktivitas SOD menurun, lebih banyak hidrogen peroksida yang muncul

sehingga mengarah pada kerusakan jaringan secara langsung. Aktivitas SOD yang menurun berkaitan dengan kelebihan ROS pada tikus dengan diabetes. Penurunan ini berkaitan dengan ketersediaan SOD yang terbukti berkurang pada kondisi diabetes (Strugała *et al.*, 2019).

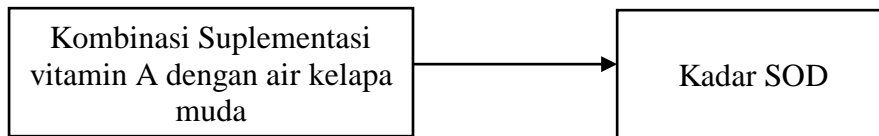
Vitamin A dalam penelitian terdahulu terbukti jika antioksidan eksogen yang efektif menurunkan peroksidasi lipid pada organ paru tikus yang dipapar asap rokok. Penurunan peroksidasi lipid tersebut dapat terjadi karena adanya kapasitas antioksidan efek dari pemberian vitamin A (Wahid *et al.*, 2019). Paparan asap rokok menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dan berpotensi menurunkan antioksidan endogen, melalui pemberian vitamin A diharapkan penurunan antioksidan tersebut dapat dihambat, karena vitamin A dapat bertindak sebagai scavenger radikal bebas, penghambat ROS dan RNS, mencegah peroksidasi lipid, menghambat  $\text{Na}^{2+}$  dan  $\text{K}^{2+}$ , menstimulasi catalase dan GS transferase, memecah rantai radikal bebas dan menstimulasi glutathion (Khalid *et al.*, 2020).

## 2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.6. Kerangka Teori

## 2.7. Kerangka Konsep



**Gambar 2.7.** Kerangka Konsep

## 2.8. Hipotesis

Pemberian suplementasi kombinasi vitamin A dengan air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar SOD pada tikus jantan galur wistar yang dipapar asap rokok.





## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

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

Jenis penelitian yang dilakukan yaitu penelitian eksperimental menggunakan hewan coba di laboratorium dengan desain *posttest only control group design* terhadap 30 ekor tikus jantan galur wistar yang kemudian dibagi menjadi 5 kelompok.

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

##### **3.2.1. Variabel**

###### 3.2.1.1. Variabel Bebas

Kombinasi vitamin A dan air kelapa muda

###### 3.2.1.2. Variabel Terikat

*Superoxide-dismutase (SOD)*

###### 3.2.1.3. Variabel Prakondisi

Paparan asap rokok.

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

###### 3.2.2.1. Vitamin A & air kelapa

Vitamin A yang diberikan berasal dari tablet vitamin A dari IPI yang telah dihaluskan dan dibuat larutan dengan cara dicampur dengan minyak kelapa. Dosis vitamin A yang diberikan adalah setara dengan RDA vitamin A untuk laki-laki usia dewasa yaitu sebesar 400 mcg/hari atau 1.333

IU/hari yang dikonversi ke tikus jantan galur wistar dengan berat badan 150-200 gram (Bennasir *et al.*, 2010), sehingga dosis yang akan diberikan adalah:  $0,018 \times 400 \text{ mcg/hari} = 7,2 \text{ mcg/hari}$  atau  $0,018 \times 1.333 \text{ IU/hari} = 23,9 \text{ IU/hari}$ . Dosis minyak kelapa yang diberikan adalah 4 ml/200gBB pagi dan 4 ml/200gBB sore hari selama 14 hari. Air kelapa muda yang digunakan berasal dari buah kelapa usia 5-7 bulan, diberikan secara sonde oral dengan dosis 4 ml/200gBB pagi dan 4 ml/200gBB sore hari selama 14 hari.  
Skala : Nominal.

#### 3.2.2.2. Kadar *Superoixde-dismutase* (SOD)

Kadar SOD diperiksa dengan mengambil darah vena tikus jantan galur wistar yang kemudian diambil plasmanya. Pengukuran kadar SOD dilakukan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).  
Skala : Rasio

### 3.3. Subjek Uji

Jumlah minimal sampel berdasarkan WHO yaitu 5 ekor tikus jantan galur wistar di tiap kelompok dan ditambah 1 ekor untuk mengantisipasi terjadinya lost of follow. Total jumlah sampel yang dipergunakan adalah 30 ekor tikus yang secara acak akan dibagi kedalam 5 kelompok.

Sampel yang digunakan harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu:

### 3.3.1. Kriteria Inklusi

1. Tikus jantan galur wistar
2. Tikus gerak aktif
3. Tikus usia 8 – 12 minggu
4. Berat badan tikus 180 – 200 gram
5. Tikus tidak memiliki kelainan anatomis

### 3.3.2. Kriteria *Drop Out*

1. Tikus sakit atau mati saat penelitian berlangsung

## 3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

### 3.4.1. Instrumen

1. Kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minum
2. Timbangan digital untuk menimbang pakan tikus dan berat tikus
3. *Spuit* 3 cc dengan sonde
4. Sonde oral
5. Mikropipet
6. Alat-alat gelas (beker glass, gelas ukur, batang pengaduk, tabung reaksi, pipet tetes)
7. Mikrohematokrit untuk mengambil sampel darah tikus
8. *Sentrifuge Scientific*
9. Kapas Steril
10. *Automatic Spectrophotometer Unit*

### 3.4.2. Bahan Penelitian

1. Tikus jantan galur wistar
2. Pakan standar ratbio citrafeed
3. Tablet vitamin A dari IPI
4. Air kelapa muda(*Cocos nucifera*L.)
5. Akuades
6. *SOD ELISA* Kit
7. Minyak kelapa

### 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 Vitamin A dan Air Kelapa Muda

Dosis vitamin A yang digunakan setara dengan RDA vitamin A untuk bayi yaitu sebesar 400 mcg/hari atau 1.333 IU/hari yang dikonversi ke tikus jantan galur wistar dengan berat badan 150-200 gram sehingga dosis yang akan diberikan adalah (Bennasir *et al.*, 2010):

$$0,018 \times 400 \text{ mcg/hari} = 7,2 \text{ mcg/hari} \text{ atau } 0,018 \times 1.333 \text{ IU/hari} = 23,9 \text{ IU/hari.}$$

Vitamin A yang diberikan ke tikus dalam bentuk larutan yang dibuat dengan cara tablet vitamin A dari IPI yang telah dihaluskan

dicampur minyak kelapa dan diberikan secara oral menggunakan spuit berujung lengkung (Isnaeni *et al.*, 2012).

Air kelapa muda menggunakan dosis berdasarkan Zulaikhah *et al.* (2017) yaitu 8 mL/200gBB diberikan 2 kali sehari (pagi dan sore), karena kemampuan lambung tikus jantan galur wistar hanya  $\pm 5$  mL sekali sonde.

### **3.5.3. Adaptasi Hewan Coba**

Berdasarkan WHO bahwa tiap kelompok berisi subjek penelitian sebanyak 5+1, sehingga total subjek uji yang digunakan ialah 30 tikus jantan galur wistar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dibagi secara acak dalam 5 kelompok. Hewan coba diadaptasikan terlebih dahulu dalam 1 minggu dengan lingkungannya agar terbiasa dan tidak mengalami stress yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

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

Kandang yang digunakan untuk tikus dengan ukuran 35x27x12 cm. Setiap kandang dilengkapi dengan tempat pakan plastik, botol air minum kapasitas 265 ml, sekam padi sebagai alas kandang dan memiliki kawat kasa penutup.

### 3.5.5. Paparan Asap Rokok

Penentuan jumlah rokok yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada penelitian terdahulu (Wahid *et al.*, 2019). Pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa paparan asap rokok kretek sebanyak 5 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.

Pada saat akan diberi paparan asap rokok, hewan coba dipindahkan ke dalam kandang khusus yaitu *smoking chamber* sesuai kelompoknya. Kandang tersebut merupakan kotak pengasapan yang di dalamnya terdapat jeruji pembatas untuk memisahkan hewan coba dengan ujung rokok yang terbakar. Apabila hewan coba dimasukkan ke dalam kotak pengasapan, maka tikus dapat secara langsung terkena paparan asap rokok. Asap rokok dihembuskan berulang kali dengan bantuan tabung injeksi hingga rokok habis terbakar.

### 3.5.6. Pemberian Perlakuan

1. Kelompok 1 (K1): tikus jantan galur *Wistar* yang diberi pakan standar ratbio + aquadest *ad libitum* selama 14 hari.
2. Kelompok 2 (K2): tikus jantan galur *Wistar* diberi pakan standar ratbio + aquadest *ad libitum* + paparan asap rokok selama 14 hari.



3. Kelompok 3 (P1): tikus jantan galur *Wistar* diberi pakan standar ratbio + paparan asap rokok kretek + vitamin A dan minyak kelapa 4 ml/200gBB pagi dan 4 ml/200gBB sore hari selama 14 hari.
4. Kelompok 4 (P2): tikus jantan galur *Wistar* diberi pakan standar ratbio + aquades *ad libitum* + paparan asap rokok kretek dan pemberian air kelapa muda 4 ml/200gBB pagi dan 4 ml/200gBB sore hari selama 14 hari.
5. Kelompok 5 (P3): tikus jantan galur *Wistar* diberi pakan standar ratbio + paparan asap rokok kretek + vitamin A dan air kelapa muda 4 ml/200gBB pagi dan 4 ml/200gBB sore hari selama 14 hari.

#### 3.5.7. Cara Pengambilan Darah

Tikus diambil darah dengan menusuk pipet hematokrit pada vena orbital bola mata tikus, kemudian putar perlahan sampai darah keluar. Darah ditampung sebanyak 1 cc kemudian cabut perlahan pipet hematokrit.

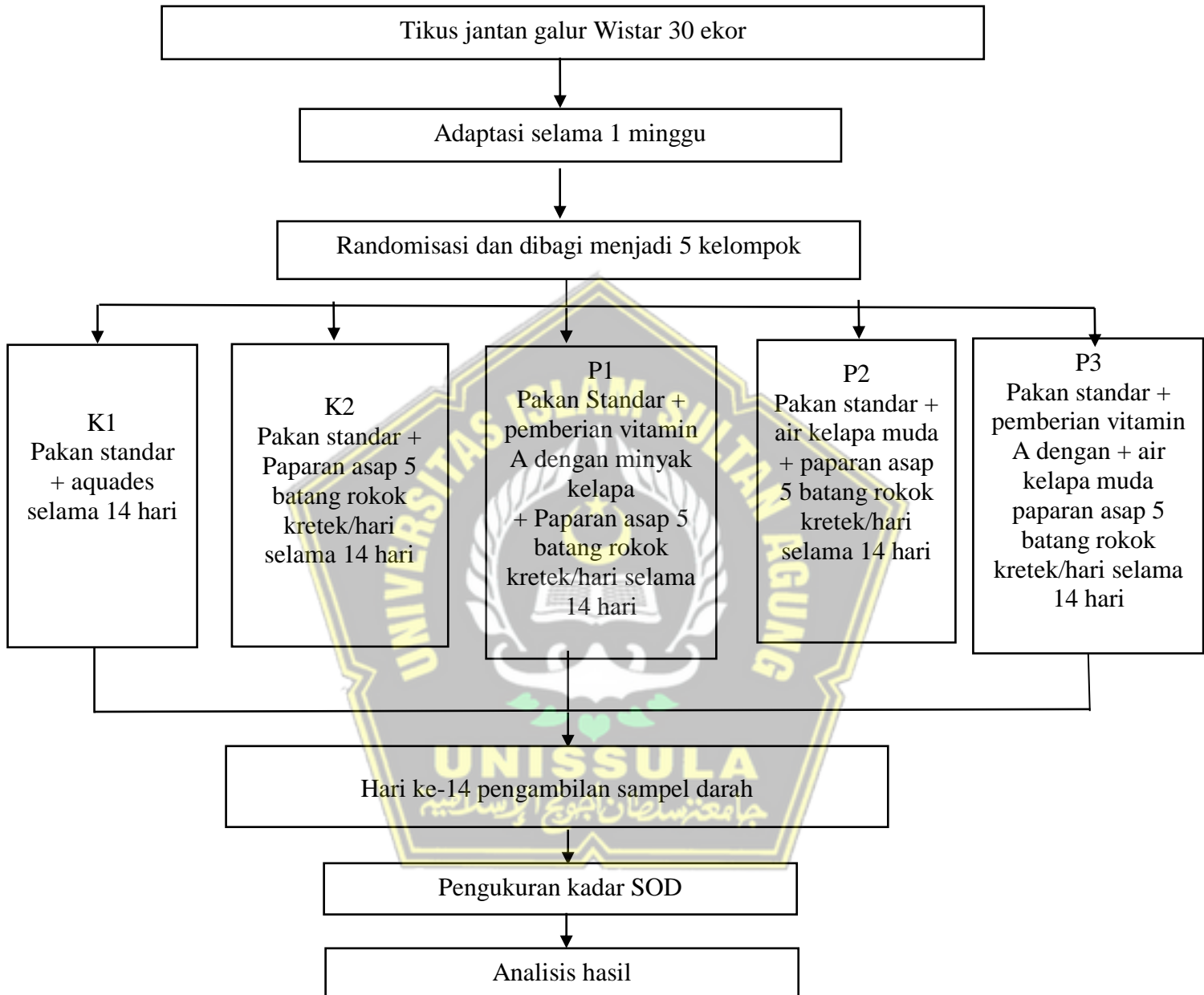
#### 3.5.8. Cara Pemeriksaan

Pengukuran kadar SOD dilakukan dengan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) menggunakan sampel plasma darah vena orbital tikus pada hari ke 14. Sampel yang diambil kemudian ditampung di tabung hematokrit sebanyak 1 cc kemudian

*disentrifuge* selama 20 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Sampel yang telah *disentrifuge* dipisah dari supernatan kemudian plasma sudah siap untuk diuji kadar SOD.<sup>27</sup>



### 3.6. Alur Penelitian



**Gambar 3.1.** Alur Penelitian

### **3.7. Tempat dan Waktu Penelitian**

#### **3.7.1. Tempat Penelitian**

Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

#### **3.7.2. Waktu Penelitian**

Penelitian dilaksanakan Maret 2023.

### **3.8. Analisis Hasil**

Data kadar Superoxide Dismutase (SOD) adalah data dengan skala rasio sehingga di lakukan Uji Parametrik ShapiroWilk dilanjutkan uji Leuvene's Test didapatkan data berdistribusi normal dan homogen sehingga dapat dilakukan uji parametrik menggunakan One Way Anova. Hasil uji One Way Anova didapatkan  $p < 0,05$  yang berarti paling tidak terdapat dua kelompok data yang mempunyai perbedaan rerata yang berakna, untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara bermakna maka dilakukan uji Post-Hoc *Bonferroni*.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Hasil penelitian yang dilakukan pada lima kelompok uji, yang terdiri dari 30 ekor tikus putih jantan *Galur Wistar*:

1. Kelompok 1 (K1): tikus jantan galur *Wistar* yang diberi pakan standar ratbio + aquadest *ad libitum* selama 14 hari.
2. Kelompok 2 (K2): tikus jantan galur *Wistar* diberi pakan standar ratbio + aquadest *ad libitum* + paparan asap rokok selama 14 hari.
3. Kelompok 3 (P1): tikus jantan galur *Wistar* diberi pakan standar ratbio + paparan asap rokok kretek + vitamin A dan minyak kelapa 4 ml/200gBB pagi dan 4 ml/200gBB sore hari selama 14 hari.
4. Kelompok 4 (P2): tikus jantan galur *Wistar* diberi pakan standar ratbio + aquades *ad libitum* + paparan asap rokok kretek dan pemberian air kelapa muda 4 ml/200gBB pagi dan 4 ml/200gBB sore hari selama 14 hari.
5. Kelompok 5 (P3): tikus jantan galur *Wistar* diberi pakan standar ratbio + paparan asap rokok kretek + vitamin A dan air kelapa muda 4 ml/200gBB pagi dan 4 ml/200gBB sore hari selama 14 hari.

Dengan hasil sebagai berikut :

**Tabel 4.1. Deskriptif Kadar SOD**

Kelompok Perlakuan	Hasil	
	Nilai <i>p Homogeneity</i>	Rerata Kadar
K1	0.401	6,56 u/ml
K2		6,56 u/ml
P1		14,75 u/ml
P2		11,47 u/ml
P3		11,47 u/ml

Berdasarkan Tabel 4.2 diperoleh hasil bahwa nilai signifikan uji homogenitas varians (Sig.) adalah  $0,401 > 0,05$  dan  $H_0$  diterima, jadi dapat disimpulkan bahwa distribusi data adalah homogen. Sedangkan Tabel 4.3 diperoleh hasil bahwa nilai signifikan uji anova (Sig.) adalah  $0,000 < 0,05$  dan  $H_0$  ditolak, maka dapat disimpulkan bahwa adanya perbedaan efek kerangka suplementasi kombinasi vit A dan air kelapa muda terhadap kadar SOD. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc Bonferroni* untuk melihat perbedaan yang bermakna antar kelompok.

**Tabel 4.2. Hasil Uji *Post Hoc Bonferroni***

	Nilai <i>p One-way Anova</i>	Nilai P
K1 – K2	0.0000	0.000
K1 – P1		0.000
K1 – P2		0.000
K1 – P3		0.000
K2 – P1		0.000
K2 – P2		0.000
K2 – P3		0.000
P1 – P2		1,000
P1 – P3		1,000
P2 – P3		0,376

Pada tabel 4.2 analisa *Post Hoc Bonferroni* didapatkan hasil K1 – K2, K1 – P1, K1 – P2, K1 – P3, K2 – P1, K2 – P2 dan K2 – P3 didapatkan nilai



sig = 0,000 yang berarti kurang dari  $<0,05$  sehingga terdapat adanya perbedaan rerata kadar SOD pada perlakuan. Sedangkan, pada kelompok P1 – P2, P1 – P3 dan P2 – P3 tidak didapatkan nilai signifikan.

#### 4.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil uji *One-Way Anova* didapatkan 0,000 ( $p < 0,05$ ) didapatkan adanya perbedaan efek suplementasi kombinasi Vitamin A dan air kelapa muda terhadap kadar *Superoxide dismutase* (SOD). Pada penelitian (Pertiwi, 2019) terdapat setidaknya ada dua kelompok perlakuan yang mempunyai perbedaan kadar SOD plasenta secara signifikan, yaitu pada kelompok K+ – P1, K+ – P2 dan K+ – P3. Hal ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan yaitu didapatkan hasil K1 – K2, K1 – P1, K1 – P2, K1 – P3, K2 – P1, K2 – P2 dan K2 – P3 didapatkan nilai sig = 0,000 yang berarti kurang dari  $<0,05$  sehingga didapatkan adanya perbedaan rerata kadar SOD pada perlakuan. Sedangkan, pada kelompok P1 – P2, P1 – P3 dan P2 – P3 tidak didapatkan nilai signifikan.

Paparan asap rokok merupakan faktor risiko yang berpengaruh dalam perjalanan kondisi patologis beberapa penyakit karena asap rokok yang dihasilkan mengandung konsentrasi tinggi oksidan dan *reactive oxygen species* (ROS) selain ini meningkatkan peroksidasi lipid, penurunan kadar glutathion dan aktivitas antiosidan (Zulaikhah, et al. 2021).

Enzim SOD merupakan suatu pertahanan endogen untuk melindungi berbagai radikal bebas apapun yang masuk dalam tubuh. Ketika jumlah radikal bebas yang masuk dalam tubuh melebihi jumlah maksimum kerja

enzim SOD maka penggunaan enzim SOD yang lebih banyak sehingga kerja enzim SOD mengalami gangguan, dan menyebabkan penurunan kadar SOD pada tubuh (Nufus, et al. 2020). Pemberian air kelapa muda pada tikus jantan yang telah diberikan paparan asap rokok juga terbukti memiliki pengaruh terhadap kadar antioksidan. Zat gizi mikro, seperti ion anorganik dan vitamin yang terkandung dalam air kelapa, memainkan peran penting dalam membantu sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh manusia (Mohamad *et al.*, 2018). Beberapa bukti menunjukkan aksi antioksidan air kelapa. Pemberian air kelapa (6 mL/100 g berat badan) pada tikus betina yang diinduksi dengan karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) memulihkan aksi enzim antioksidan (superoksida dismutase dan kadar katalase) dan mengurangi peroksidasi lipid.

Tubuh memiliki SOD merupakan suatu regulasi pertahanan endogen untuk melindungi berbagai radikal bebas apapun yang masuk dalam tubuh. Ketika jumlah radikal bebas yang masuk dalam tubuh melebihi jumlah maksimum kerja enzim SOD maka penggunaan enzim SOD yang lebih banyak sehingga kerja enzim SOD mengalami gangguan, dan menyebabkan penurunan kadar SOD pada tubuh. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Suryadinata pada tahun 2017 yang menyebutkan bahwa asap rokok dapat meningkatkan kadar oksidan didalam tubuh. Kandungan asap rokok seperti superoksida, hidrogen peroksida, peroksil dan hidroksil berpotensi meningkatkan radikal bebas di dalam tubuh.

Air kelapa mengandung flavonoid yang dapat digunakan sebagai antioksidan alami berguna untuk mencegah terjadinya kerusakan jaringan akibat radikal bebas, terhambatnya pembentukan ROS mengakibatkan meningkatnya status pertahanan antioksidan endogen, sehingga aktivitas SOD dapat dipertahankan tetap tinggi.

Penelitian yang dilakukan oleh (Zulaikhah, et al. 2021) mengenai Pemberian air kelapa muda pada tikus jantan yang telah diberikan paparan asap rokok juga terbukti memiliki pengaruh terhadap kadar antioksidan, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan. Zat gizi mikro, seperti ion anorganik dan vitamin yang terkandung dalam air kelapa, memainkan peran penting dalam membantu sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh manusia (Mohamad *et al.*, 2018). Beberapa bukti menunjukkan aksi antioksidan air kelapa. Pemberian air kelapa (6 mL/100 g berat badan) pada tikus betina yang diinduksi dengan karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) memulihkan aksi enzim antioksidan (superoksida dismutase dan kadar katalase) dan mengurangi peroksidasi lipid.

Vitamin A selain dikenal berperan dalam penglihatan juga berperan dalam berbagai fungsi faali tubuh, termasuk dalam diferensiasi sel, fungsi kekebalan, pertumbuhan dan perkembangan, reproduksi, pencegahan kanker dan penyakit jantung, dan lain-lain dan juga berperan sebagai antioksidan (Zhang, T. *et al.*, 2019).

Meskipun hasil penelitian ini sudah menggambarkan hasil yang signifikan, tetapi penelitian yang dilakukan ini memiliki keterbatasan yaitu

tidak dilakukanya penyeragaman pada berat badan tikus dalam penelitian ini, dan tidak dilakukanya penelitian antioksidan selain SOD. Kemudian pada penelitian ini juga memiliki keterbatasan yaitu pada dosis yang digunakan hanya satu , sehingga penelitian ini diambil dari sudut pandang satu dosis saja yang mungkin bisa berbeda jika melakukan penelitian dengan dosis yang lebih banyak dan berbeda.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa :

- 5.1.1. Efek suplementasi kombinasi vit A dan air kelapa muda berpengaruh terhadap kadar SOD pada tikus jantan galur wistar yang terpapar asap rokok
- 5.1.2. Rata-rata kadar SOD pada kelompok tikus yang tidak dipapar asap rokok yaitu 6,56
- 5.1.3. Rata-rata kadar SOD pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok dengan pakan standar yaitu 6,56
- 5.1.4. Rata-rata kadar SOD pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi suplemen vitamin A + minyak kelapa 8 ml/200gBB/hari yaitu 14,75
- 5.1.5. rata-rata kadar SOD pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi air kelapa muda 8 mL/200gBB/hari yaitu 11,47
- 5.1.6. Rata-rata kadar SOD pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi suplemen kombinasi vitamin A dengan air kelapa muda 8 mL/200gBB/hari yaitu 11,47

#### 5.2. Saran

Vitamin A dan air kelapa muda dengan dosis 4 ml/200gBB pagi dan 4 ml/200gBB sore hari selama 14 hari hewan coba dapat berpengaruh secara

signifikan terhadap kadar SOD tikus jantan galur wistar sehingga penelitian ini dapat dipertimbangkan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis.

Penulis berharap penelitian ini bisa bermanfaat bagi pembaca, dan semoga penelitian ini bisa dikembangkan orang lain.





## DAFTAR PUSTAKA

- Adriani, M., & Wirjatmadi, B. (2012). *Pengantar Gizi Masyarakat (Pertama)*. Jakarta: Kencana.
- Agbafor, K., ELOM, S., Ogbanshi, M., OKO, A., Uraku, A., Nwankwo, V., ... OBIUDU, K. (2015). Antioxidant Property and Cardiovascular Effects of Coconut (*Cocos nucifera L.*) Water. *International Journal of Biochemistry Research & Review*. <https://doi.org/10.9734/ijbcr/2015/9805>
- Alristina, A. D., Ethasari, R. K., Laili, R. D., & Hayudanti, D. (2021). *Ilmu Gizi Dasar, Buku Pembelajaran*. Purwodadi: CV. Sarnu Untung.
- Badea, M., Gaman, L., Delia, C., Ilea, A., Leaşu, F., Henríquez-Hernández, L. A., ... Rogozea, L. (2019). Trends of Lipophilic, Antioxidant and Hematological Parameters Associated with Conventional and Electronic Smoking Habits in Middle-Age Romanians. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 665. <https://doi.org/10.3390/jcm8050665>
- Bennasir, H., Sridhar, S., & Abdel-Razek, T. T. (2010). Vitamin A from physiology to disease prevention. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1(1), 68–73.
- 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)
- Borgstahl, G. E. O., & Oberley-Deegan, R. E. (2018). Superoxide dismutases (SODs) and SOD mimetics. *Antioxidants*. <https://doi.org/10.3390/antiox7110156>
- Campbell, M. A., Ford, C., & Winstanley, M. H. (2017). The health effects of secondhand smoke. In *Tobacco in Australia: Facts and issues*. Melbourne: Cancer Council Victoria.
- Cappelletti, M., Ferrentino, G., Endrizzi, I., Aprea, E., Betta, E., Corollaro, M. L., ... Spilimbergo, S. (2015). High Pressure Carbon Dioxide pasteurization of coconut water: A sport drink with high nutritional and sensory quality. *Journal of Food Engineering*, 145, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2014.08.012>
- Cha, J. H., Yu, Q. M., & Seo, J. S. (2016). Vitamin A supplementation modifies the antioxidant system in rats. *Nutrition Research and Practice*. <https://doi.org/10.4162/nrp.2016.10.1.26>

- Dao, D. Q., Ngo, T. C., Thong, N. M., & Nam, P. C. (2017). Is Vitamin A an Antioxidant or a Pro-oxidant? *J Phys Chem B*, *121*(40), 9348–57. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b07065>
- Fitria, Triandini, R., C.Mangimbulude, J., & Karwur, F. F. (2013). Merokok dan Oksidasi DNA. *Sains Medika*, *5*(2), 121–127. <https://doi.org/10.20473/ijph.v11i1.2016.78-88>
- Ghezzi, P. (2011). Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung. *International Journal of General Medicine*, *4*, 105–113. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S15618>
- He, F., Li, J., Liu, Z., Chuang, C. C., Yang, W., & Zuo, L. (2016). Redox mechanism of reactive oxygen species in exercise. *Frontiers in Physiology*, *7*(1), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00486>
- Hery Winarsi, Siwi P. M. Wijayanti, A. P. (2012). Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase, Katalase, dan Glutation Peroksidase Wanita Penderita Sindrom Metabolik. *Journal MKB Fakultas Biologi Soedirman, Universitas Kesehatan, Jurusan Fakultas, Masyarakat Soedirman, Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Margono, Rsud Purwokerto, Soekarjo*, *44*(1), 7–12. Diambil dari [http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/mkb/article/view/75%0Afile:///C:/Users/Sri Sumarni/Downloads/75-281-1-PB.pdf](http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/mkb/article/view/75%0Afile:///C:/Users/Sri%20Sumarni/Downloads/75-281-1-PB.pdf)
- Himaja, R., & Rajesh, B. (2016). Pathophysiological Effects of Smoking on Cardiovascular System and Function : The Role of Nicotine and Carbon Monoxide and the Benefits of Smoking Cessation, (3).
- Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
- Isnaeni, U., Iswari, R. S., & Harini, N. W. (2012). Pengaruh Pemberian Vitamin A Terhadap Penurunan Parasitemia Diinfeksi Plasmodium berghei Mencit yang. *Unnes Journal of Life Science*, *1*(1), 1–6.
- Kamceva, G., Arsova-Sarafinovska, Z., Ruskovska, T., Zdravkovska, M., Kamceva-Panova, L., & Stikova, E. (2016). Cigarette smoking and oxidative stress in patients with coronary artery disease. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2016.117>
- Khalid, S., Aslam, M., Syed, F., & Imran, M. (2020). An insight to Vitamin A: A neglected vitamin. *EAS Publications Series*, *2*(3), 107–23. <https://doi.org/10.36349/easjnfs.2020.v02i03.016>

- Klus, H., Boenke-Nimphius, B., & Müller, L. (2016). Cigarette mainstream smoke: The evolution of methods and devices for generation, exposure and collection. *Beitrage zur Tabakforschung International/ Contributions to Tobacco Research*, 27(4), 137–274. <https://doi.org/10.1515/cttr-2016-0015>
- Kurniasari, F. N. (2018). Indonesian Journal of Human Nutrition. *Indonesian Journal of Human Nutrition*, 1(1), 14–22. <https://doi.org/10.21776/ub.ijhn.2016.003.Suplemen.5>
- Lee, K. H., Jeong, J., Koo, Y. J., Jang, A. H., Lee, C. H., & Yoo, C. G. (2017). Exogenous neutrophil elastase enters bronchial epithelial cells and suppresses cigarette smoke extract–induced heme oxygenase-1 by cleaving sirtuin 1. *Journal of Biological Chemistry*, 292(28), 11970–11979. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.771089>
- Lima, E. B. C., Sousa, C. N. S., Meneses, L. N., Ximenes, N. C., Santos Júnior, M. A., Vasconcelos, G. S., ... 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>
- Lin, Y., Hoffman, N., Aksoy, M., Muniswamy, M., & Kelsen, S. (2012). Cigarette Smoke-Induced Reactive Oxygen Species (ROS) Production In Human Airway Epithelial Cells Is Calcium And NADPH-Oxidase (NOX) Dependent. [https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2012.185.1\\_meetingabstracts.a4561](https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a4561)
- Lingga, L. (2012). *The Healing Power of Antioxidant*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
- Lushchak, V. I. (2012). Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. *Journal of Amino Acids*, 2012, 1–26. <https://doi.org/10.1155/2012/736837>
- Manivannan, A., Bhardwaj, R., Padmanabhan, S., Suneja, P., Hebbar, K. B., & Kanade, S. R. (2018). Biochemical and nutritional characterization of coconut (*Cocos nucifera L.*) haustorium. *Food Chemistry* (Vol. 238). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.10.127>
- Mohamad, N. E., Yeap, S. K., Beh, B. K., Ky, H., Lim, K. L., Ho, W. Y., ... 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>

- Nsonwu-Anyanwu, A., Offor, S., & John, I. (2018). Cigarette Smoke and Oxidative Stress Indices in Male Active Smokers. *Reactive Oxygen Species*. <https://doi.org/10.20455/ros.2018.829>
- P2PTM Kemenkes RI. (2018). *WHO: Rokok Tetap Jadi Sebab Utama Kematian dan Penyakit*.
- Petersen, R. C. (2017). Pathology Treatment, 4(2), 240–283. <https://doi.org/10.3934/biophy.2017.2.240.Free-radicals>
- Pinto-Bastos, A., Ramalho, S., Conceição, E., & Mitchell, E. (2015). Disordered eating in Obesity. *Obesity: A Practical Guide*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-19821-7>
- 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>
- Rasmaniar, Rahayu, E. S., Sumardi, R. N., Hasanah, N. L., Atmaka, D. R., Alfiah, E., ... Pattola. (2021). *Pengantar Kesehatan dan Gizi*. Medan: Yayasan Kita Menulis.
- Riyanti, H., Simanjutak, S. B. I., & Winarsi, H. (2014). AKTIVITAS GLUTATION PEROKSIDASE DAN KADAR GULA DARAH TIKUS DIABETES YANG DIBERI EKSTRAK DAUN KAPULAGA (*Amomum cardamomum*). *Scripta Biologica*, 1(2), 153–156. <https://doi.org/10.20884/1.sb.2014.1.2.442>
- Rukmini, J. N., Manasa, S., Rohini, C., Sireesha, L. P., Ritu, S., & Umashankar, G. K. (2017). Antibacterial efficacy of tender coconut water (*Cocos nucifera L.*) on *Streptococcus mutans*: An in-vitro study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. [https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD\\_275\\_16](https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_275_16)
- Soeparno. (2021). *Properti dan Teknologi Produk Susu*. Gadjah Mada University Press.
- Strugała, P., Dzydzan, O., Brodyak, I., Kucharska, A. Z., Kuroopka, P., Liuta, M., ... Sybirna, N. (2019). Antidiabetic and antioxidative potential of the blue Congo variety of purple potato extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecules*, 24(17). <https://doi.org/10.3390/molecules24173126>
- Suarsana, I. N., Utama, I. H., Agung, I. G., & Suartini, A. (2011). Pengaruh Hiperglikemia dan Vitamin E pada Kadar Malonaldehida dan Enzim Antioksidan Intrasel Jaringan Pankreas Tikus. *Majalah Kedokteran*



Bandung, 43(2), 72–76. <https://doi.org/10.15395/mkb.v43n2.46>

- Sumbono, A. (2021). *Vitamin, Seri Biokimia Pangan Dasar*. Yogyakarta: Deepublish Publisher.
- 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.
- Wahjuni, S. (2012). *Monograf Malondialhid Prekursor Stress Oksidatif* (1 ed.). Denpasar: Udayana University Press.
- West, R. (2017). Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychology and Health*, 32(8), 1018–1036. <https://doi.org/10.1080/08870446.2017.1325890>
- 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>
- RF. Syamsu. (2017). Efek Pemberian Minyak Zaitun (Olive oil) Terhadap Perubahan Profil Lipid Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 75-84, 2017
- Wolk, Alicja, et al. 1998. A Prospective Study of Association of Monounsaturated Fat and Other Types of Fat With Risk of Breast Cancer. *Archives of Internal Medicine*. 158: 41– 45
- Zhang, G., Chen, W., Chen, W., & Chen, H. (2018). Improving the quality of matured coconut (*Cocos nucifera* L.) water by low alcoholic fermentation with *Saccharomyces cerevisiae*: antioxidant and volatile profiles. *Journal of Food Science and Technology*, 55(3), 964–976. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-3004-y>
- Zhang, T., Wang, Z., Wang, X., Sun, W., Cui, X., Li, R., & Li, G. (2019). Effects of vitamin A on antioxidant functions, immune functions and production performance in male sika deer (*Cervus nippon*) during the first antler growth period. *Italian Journal of Animal Science*, 18(1), 98–104. <https://doi.org/10.1080/1828051X.2018.1456978>
- Zhou, G., Xiao, W., Xu, C., Hu, Y., Wu, X., Huang, F., ... Wu, X. (2016). Chemical constituents of tobacco smoke induce the production of interleukin-8 in human bronchial epithelium, 16HBE cells. *Tobacco Induced Diseases*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12971-016-0089-4>
- Zulaikhah, S T. (2021). Pengaruh Air Kelapa Muda Terhadap Kadar Antioksidan Endogen Akibat Paparan Asap Rokok Pada Tikus Jantan Galur Wistar.

... *SUARA FORIKES*"(*Journal of Health Research* ....

Zulaikhah, Siti Thomas. (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)

ikhah, Siti Thomas, & 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, Siti Thomas, & Wibowo, J. W. (2018). The Effect of Tender Coconut Water on Free Radical Due to Mercury Exposure. *International Journal of Public Health Science (IJPHS)*, *7*(2), 102. <https://doi.org/10.11591/ijphs.v7i2.11849>

