

**PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK AIR KELAPA MUDA DAN
VITAMIN E TERHADAP KADAR MDA**

**Studi Eksperimental pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur
Wistar yang di Induksi Gentamisin**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Diajukan Oleh:

Falentin Zetakumalasari

30102100085

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2025**

SKRIPSI

PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK AIR KELAPA MUDA DAN VITAMIN E TERHADAP KADAR MDA

Studi Eksperimental pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang
di Induksi Gentamisin

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Falentin Zetakumalasari
30102100085

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal, 19 Februari 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



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

Anggota Tim Penguji I



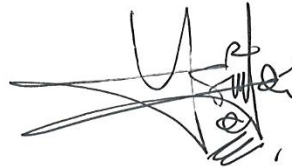
Dr. Ratnawati, M.Kes

Pembimbing II



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

Anggota Tim Penguji II



Dr. dr. Yani Istadi, M.Med.Ed

Semarang, 19 Februari 2025



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Falentin Zetakumalasari

NIM : 30102100085

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK AIR KELAPA MUDA DAN
VITAMIN E TERHADAP KADAR MDA**

**Studi Eksperimental pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur
Wistar yang di Induksi Gentamisin”**

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, 16 Februari 2025

Yang Menyatakan



Falentin Zetakumalasari

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbi lalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua anugerah dan Rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK AIR KELAPA MUDA DAN VITAMIN E TERHADAP KADAR MDA Studi Eksperimental pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang di Induksi Gentamisin”** ini dapat terselesaikan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum., selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. DR.dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM., M.Kes dan Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Skripsi ini.

4. dr. Ratnawati, M.Kes dan Dr. dr. Yani Istadi, M.Med.Ed selaku dosen penguji I dan II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan untuk penyusunan skripsi ini.
5. Seluruh staff karyawan FK Unissula yang ikut serta dalam membantu menyelesaikan penulisan skripsi ini.
6. Kedua orang tua saya, Bapak Edi Sarwono dan Ibu Rubinem serta keluarga saya, Kakak, Adek, Budhe dan Nenek yang telah memberikan kasih sayang, fasilitas, dukungan dan doa yang tiada henti selama penyusunan Skripsi ini.
7. Teman seperjuangan skripsi saya Ridzwa Daimah, Hana Avieka, Diva Faradisha, Aisa Anggun, Donna Puspita, Laurenz Diffa, Vita Ayu, Sarah Isy, Cike Aprilita, Ranti Pebriyani, dan Aliya Syukur yang telah berjuang banyak mensupport saya serta semua pihak yang selalu memberikan dukungan semangat dan doa selama penyusunan Skripsi ini.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga Skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 16 Februari 2025

Yang Menyatakan

Falentin Zetakumalasari

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI.....	xii
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	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Kadar MDA	6
2.1.1 Faktor-faktor yang Memengaruhi Kadar MDA	8
2.2 Probiotik.....	9
2.2.1 Definisi dan Fungsi	9
2.3 Air Kelapa Muda (<i>Cocos Nucifera L.</i>).....	10
2.4 Vitamin E	11
2.5 Gentamisin	13
2.6 Mekanisme Kombinasi Probiotik Air Kelapa Muda dan Vitamin E Terhadap Kadar MDA	15
2.7 Kerangka Teori	19

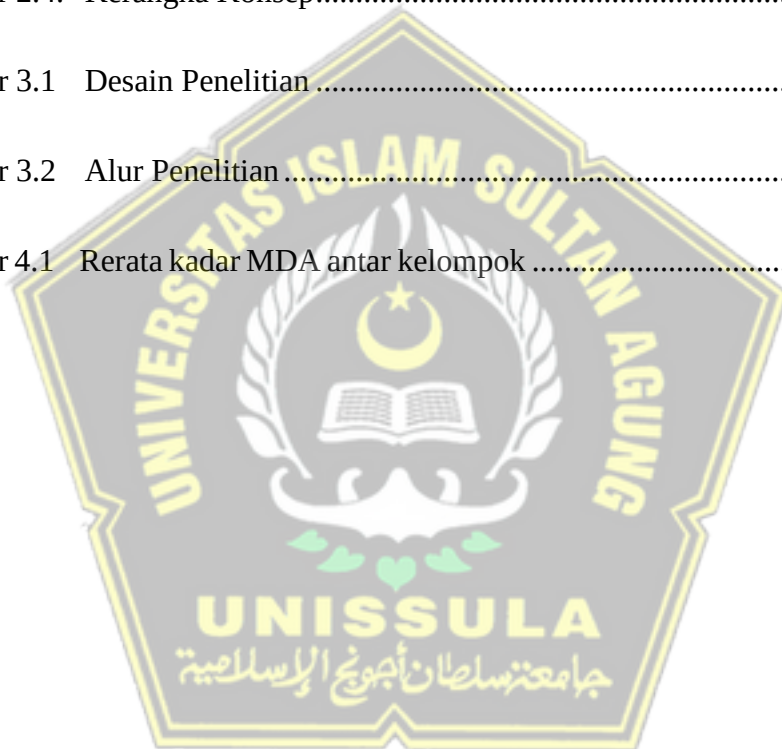
2.8	Kerangka Konsep.....	20
2.9	Hipotesis	20
BAB III METODE PENELITIAN.....		21
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	21
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	22
3.2.1.	Variabel	22
3.2.2.	Definisi operasional	22
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	23
3.3.1.	Populasi Penelitian.....	23
3.3.2.	Sampel Penelitian.....	23
3.3.3.	Kriteria Inklusi :.....	24
3.3.4.	Kriteria eksklusi	24
3.3.5.	Kriteria Drop Out :.....	24
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	25
3.4.1.	Instrumen	25
3.4.2.	Bahan	25
3.5.	Cara Penelitian.....	26
3.5.1.	Persiapan Kandang Tikus beserta pakan dan minum.....	26
3.5.2.	Induksi Gentamicin pada Tikus Model Kerusakan Ginjal... 26	
3.5.3.	Pembuatan Kombinasi Probiotik Air Kelapa Muda	27
3.5.4.	Dosis Pemberian Vitamin E.....	27
3.5.5.	Pemberian Perlakuan Kelompok.....	27
3.5.6.	Cara Pengambilan Darah dan Preparasi Serum	28
3.5.7.	Cara Pemeriksaan Kadar Malondialdehyde	29
3.6.	Alur Penelitian	30
3.7.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
3.7.1.	Tempat Penelitian	31
3.7.2.	Waktu Penelitian.....	31
3.8.	Analisa Hasil.....	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		32
4.1	Hasil Penelitian	32

4.1.1 Hasil Analisis Kadar MDA.....	33
4.2 Pembahasan	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
5.1 Kesimpulan	40
5.2 Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme Pembentukan MDA.....	7
Gambar 2.2. Mekanisme dan Jalur <i>signaling pathway</i> efek sitotoksik gentamisin	14
Gambar 2.3. Kerangka Teori	19
Gambar 2.4. Kerangka Konsep.....	20
Gambar 3.1 Desain Penelitian	21
Gambar 3.2 Alur Penelitian	30
Gambar 4.1 Rerata kadar MDA antar kelompok	33



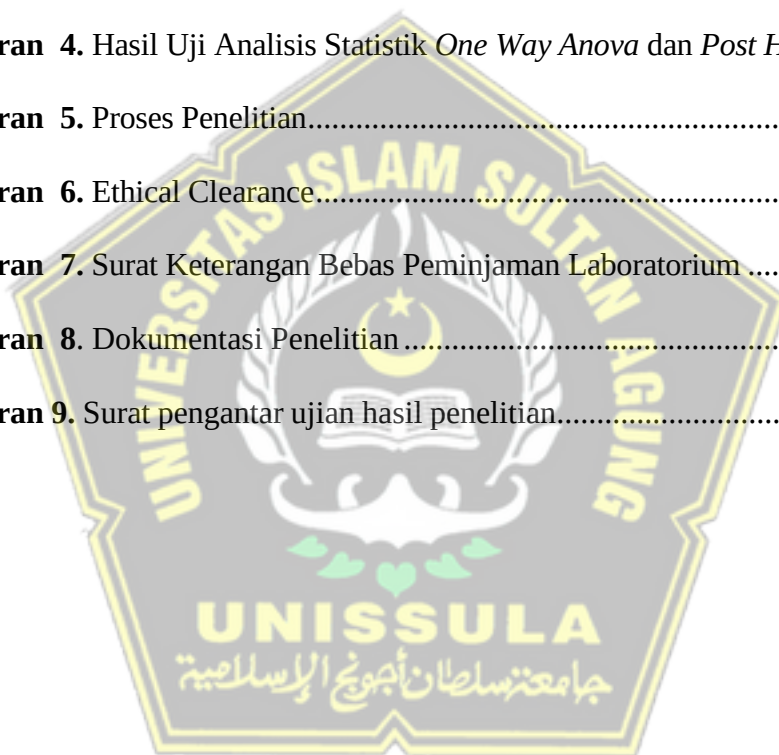
DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Kandungan gizi air kelapa muda.....	11
Tabel 4. 1 Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda rerata kadar MDA antar kelompok.....	33
Tabel 4. 2 Hasil Uji Analisis <i>Post Hoc</i> LSD.....	34



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil perhitungan Kadar MDA.....	55
Lampiran 2. Hasil Perhitungan Rata-Rata Kadar MDA Dan Standar Deviasi Dengan Uji Deskriptif	56
Lampiran 3. Hasil Analisis Uji Normalitas dan Homogenitas Data Kadar MDA dengan Saphiro-Wilk dan Levene Test.....	58
Lampiran 4. Hasil Uji Analisis Statistik <i>One Way Anova</i> dan <i>Post Hoc LSD</i>	59
Lampiran 5. Proses Penelitian.....	60
Lampiran 6. Ethical Clearance.....	61
Lampiran 7. Surat Keterangan Bebas Peminjaman Laboratorium	62
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian.....	63
Lampiran 9. Surat pengantar ujian hasil penelitian.....	64



INTISARI

Gentamisin menjadi salah satu penyebab *Acute kidney Injury* (AKI) dan dikenal sebagai nefrotoksisitas. Efek nefrotoksisitas dari gentamisin akan meningkatkan induksi stress oksidatif yang berupa perubahan komposisi lipid, meningkatkan aliran mikrovaskular melalui *nitric oxide* (NO) dan *malondialdehyde* (MDA) sebagai biomarker dari stress oksidatif. Air kelapa sebagai probiotik akan menghasilkan *short chain fatty acid* (SCFA) yang memberikan efek anti-inflamasi dan meningkatkan kadar antioksidan, melindungi sel ginjal dari kerusakan oksidatif. Vitamin E merupakan antioksidan yang dapat mencegah dan menghambat dari paparan radikal bebas. Tujuan dari penelitian ini mengetahui pengaruh pemberian air kelapa muda dan vitamin E terhadap kadar MDA pada tikus yang diinduksi gentamisin.

Jenis penelitian eksperimental dengan *rancangan post test only control group design* dengan sampel 24 ekor tikus jantan galur wistar, dibagi menjadi 4 kelompok secara acak. K1 (kelompok sehat), K2 (kelompok kontrol negatif dengan induksi Gentamisin), K3 (kelompok perlakuan 1 dengan diberikan air kelapa muda), K4 (kelompok perlakuan 2 dengan diberikan air kelapa muda dan vitamin E). Setelah itu dilakukan pemeriksaan kadar MDA menggunakan *Thiobarbituric Acid Reactive Substance*. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji normalitas, homogenitas, One Way *Anova*, dilanjutkan dengan uji Post Hoc LSD.

Rerata kadar MDA pada K1 = $1,4317 \pm 0,1892$ nmol/mL ; K2 = $12,465 \pm 0,363$ nmol/mL ; K3 = $2,935 \pm 0,396$ nmol/mL ; K4 = $2,125 \pm 0,1842$ nmol/mL. Uji *One Way Anova* didapatkan perbedaan pada semua kelompok ($p < 0,001$; $p < 0,05$). *Post Hoc LSD* didapatkan perbedaan antar masing-masing kelompok ($p < 0,001$).

Terdapat pengaruh signifikan pemberian kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E terhadap kadar MDA pada tikus yang diinduksi gentamisin

Kata kunci: Probiotik, Air kelapa muda, Gentamisin, Kadar MDA

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Acute kidney Injury (AKI) atau cedera ginjal akut akibat medikasi dikenal sebagai nefrotoksisitas (Hernikasari *et al.*, 2022). Gentamisin dapat menjadi penyebab *Acute kidney Injury* (AKI) karena toksisitasnya terhadap sel-sel tubulus ginjal, yang mengakibatkan stres oksidatif, peradangan, dan kematian sel pada ginjal. AKI adalah kondisi medis yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba sehingga akan mudah kelelahan, kelemahan, dan gangguan konsentrasi sehingga dapat mengganggu produktivitas seseorang (Ali *et al.*, 2011). AKI dalam proses penanganannya memerlukan perawatan medis dengan biaya tinggi, termasuk rawat inap dan dialisis Jaelani *et al.*, (2023). Mendeteksi dan mengelola AKI secara dini menjadi hal yang sangat penting untuk mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut dan mengurangi beban biaya yang tinggi (Runtu *et al.*, 2024).

Insiden *Acute Kidney Injury* (AKI) secara global diperkirakan sebesar 20% dan prevalensinya meningkat hingga 50% pada pasien kritis yang dirawat di rumah sakit, dengan 20-30% membutuhkan *renal replacement therapy* (RRT) (Infante *et al.*, 2020). Studi yang dilakukan di Asia menunjukkan kasus kejadian AKI bervariasi: 19,4% di Asia Timur, 7,5% di Asia Selatan, 31% di Asia Tenggara, 9% di Asia Tengah, dan 16,7% di Asia Barat. Humas Setkab RI, (2022) menyatakan di Indonesia terdapat kasus AKI yang disebabkan keracunan oleh etilen glikol (EG) dan dietilen glikol (DEG) yang mencemari

obat batuk untuk anak-anak dengan kasus sebanyak 208 kasus yang tersebar di 20 provinsi di Indonesia.

Faktor risiko yang menjadi penyebab AKI diantaranya adalah usia, hipotensi, sepsis, hipovolemia, CKD yang sudah ada sebelumnya, penyakit vascular (termasuk aterosklerosis). Gagal jantung kongestif, diabetes mellitus, jaundice, berpotensi menyebabkan AKI (Suryani *et al.*, 2024). AKI dapat disebabkan karena infark miokard yang kaitanya dengan pengatur aliran darah ke ginjal (pre renal), ketika terjadi konstriksi pada pembuluh darah jantung dapat menyebabkan penurunan pada fungsi ginjal (Afrianti & Halimudin, 2022). AKI juga tidak lepas kaitannya dengan Stres oksidatif yang ditandai tingginya kadar MDA. Pada AKI, kerusakan ginjal meningkatkan produksi radikal bebas yang meningkatkan kadar MDA dalam darah dan urin dikarenakan peroksidasi lipid Dianti *et al.*, (2017). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa air dan minyak kelapa memiliki efek menghambat stres oksidatif dan melindungi ginjal (Gandhi *et al.*, 2013). Air kelapa dapat mengurangi deposit mineral pada ginjal, sementara minyak kelapa mengandung antioksidan yang mencegah kerusakan ginjal (Famurewa *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Nugraha *et al.*, (2018) menunjukkan vitamin E juga dapat melindungi ginjal dari kerusakan, sementara itu suplementasi probiotik menghasilkan asam lemak rantai pendek yang melindungi sel ginjal dari kerusakan oksidatif (Tian *et al.*, 2022).

Berdasarkan uraian diatas serta dampak yang ditimbulkan ketika AKI tidak ditangani secara serius dapat berpotensi kematian dan mempengaruhi

biaya kesehatan yang cukup tinggi. Berdasarkan data di RSCM bahwa dari 60 pasien AKI 30 diantaranya rutin melakukan dialisis angka tersebut cenderung tinggi jika dalam satu rumah sakit. Adanya penelitian ini diharapkan menjadi salah satu upaya menyelesaikan masalah tersebut dan ketika hasil yang diharapkan terbukti maka dapat digunakan sebagai alternatif pencegahan kerusakan ginjal.

1.2 Rumusan Masalah

Adakah kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E berpengaruh terhadap kadar MDA pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi gentamisin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk membuktikan adanya pengaruh pemberian kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E terhadap kadar MDA pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi gentamisin.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui rerata kadar MDA pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar tanpa induksi gentamisin

1.3.2.2 Untuk mengetahui rerata kadar MDA pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi gentamisin

1.3.2.3 Untuk mengetahui rerata kadar MDA pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi gentamisin + diberikan probiotik air kelapa muda

1.3.2.4 Untuk mengetahui rerata kadar MDA pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi gentamisin + probiotik air kelapa muda + vitamin E

1.3.2.5 Untuk menganalisis perbedaan rerata kadar MDA antar kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar tanpa diinduksi gentamisin, kelompok yang diinduksi gentamisin, kelompok yang diberi probiotik air kelapa muda, dan kelompok yang diberi probiotik air kelapa muda dan vitamin E.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan manfaat ilmu pengetahuan mengenai pengaruh kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E terhadap kadar MDA pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Wistar* terhadap kerusakan ginjal akibat induksi gentamisin sehingga dapat dijadikan landasan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan informasi medis dan edukasi kepada masyarakat mengenai manfaat kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E untuk mencegah kerusakan ginjal.



BAB II

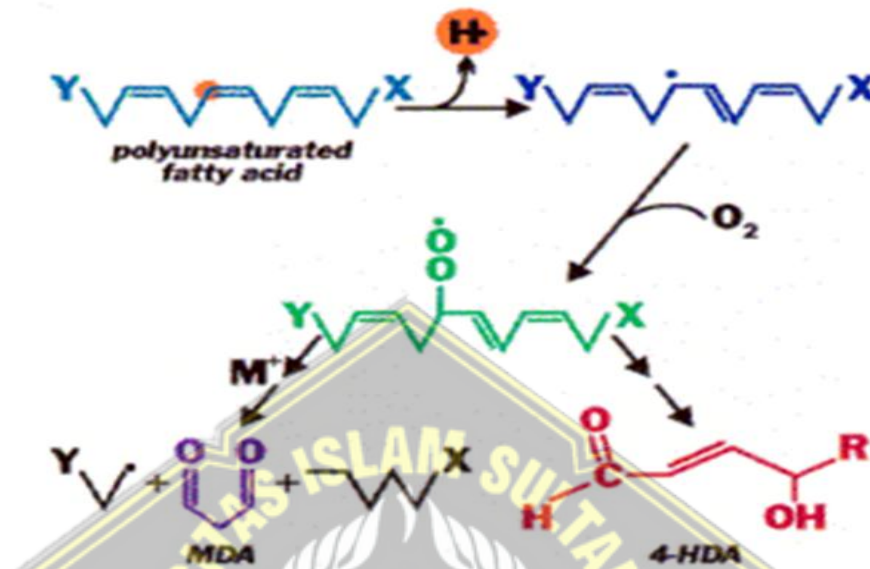
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kadar MDA

Kadar Malondialdehyde (MDA) adalah hasil dari peroksidasi lipid yang terjadi karena adanya radikal bebas yang menyerang (Maulana, 2022). Radikal bebas merupakan molekul yang mempunyai elektron tidak berpasangan pada orbital luarnya. Elektron yang tidak berpasangan tersebut bersifat reaktif untuk mencari pasangan elektron lainnya. Ketika radikal bebas menyerang *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA), maka akan terjadi peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid terbagi dalam 3 tahap, yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi (Mulianto, 2020). Pada tahap inisiasi, terjadi penyerangan radikal bebas yang menyerang hydrogen pada gugus metilen lipid ($-\text{CH}_2-$) yang menyebabkan atom hydrogen dari molekul lipid terlepas dan membentuk radikal lipid. Radikal lipid tadi akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksil dan proses ini disebut tahap propagasi.

Radikal peroksil ini bersifat tidak stabil sehingga molekul ini akan mencari molekul hydrogen dari lipid lain untuk mencapai kestabilan dengan membentuk lipid hidroperoksida. Proses ini akan menyebabkan reaksi berantai sampai pada akhirnya terjadi tahap terminasi. Tahap terminasi terjadi ketika dua molekul lipid radikal saling berikatan dan produk akhir dari proses peroksidasi lipid adalah senyawa malondialdehid (MDA). MDA dapat menjadi gambaran derajat stress oksidatif pada tubuh yang terjadi apabila ROS yang

dihasilkan lebih besar dibandingkan mekanisme pertahanan sel (Cordiano *et al.*, 2023).



Gambar 2.1. Mekanisme Pembentukan MDA. Invalid source specified.

Tikus yang diberi gentamisin akan menghasilkan lebih banyak radikal bebas yang sangat beracun dan menunjukkan penurunan superoksida dismutase ginjal, yang merupakan pertahanan utama terhadap radikal superoksida. Katalase (CAT) adalah enzim lain yang memiliki kemampuan untuk menjebak radikal bebas yang dihasilkan selama pemberian gentamisin, memecah H₂O₂ dari enzim oksidase menjadi air dan oksigen. GPx (Glutathione peroxidase) merupakan enzim antioksidan lain yang terlibat dalam detoksifikasi H₂O₂ dengan bantuan GSH (Glutathione) (Sattar *et al.*, 2024).

Suplementasi CSP dapat meningkatkan semua penanda pertahanan antioksidan yang ditandai dengan menurunnya endogen SOD, CAT, dan GPx pada kelompok yang diberi gentamisin. Pemberian gentamisin menyebabkan peningkatan yang signifikan pada kadar penanda fungsi ginjal dalam serum darah, seperti kreatinin, urea, dan asam urat, dibandingkan dengan kelompok kontrolnya. Peningkatan ini menunjukkan adanya disfungsi ginjal. Pemberian CSP pada tikus yang diinduksi gentamisin menyebabkan penurunan konsentrasi kreatinin, urea, dan asam urat yang signifikan. Selain itu, pemberian CSP juga menyebabkan peningkatan kadar total protein serum yang signifikan. Hal ini menunjukkan efek perlindungan dari CSP terhadap ginjal (Abouzed *et al.*, 2021).

2.1.1 Faktor-faktor yang Memengaruhi Kadar MDA

Kadar Malondialdehyde (MDA) dalam tubuh dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain stres oksidatif, pola makan, aktivitas fisik, kondisi kesehatan, dan paparan lingkungan. Stres oksidatif terjadi akibat ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh yang dapat meningkat karena paparan polusi, radiasi, dan bahan kimia berbahaya (Dianti *et al.*, 2017). Pola makan yang kaya antioksidan, seperti buah-buahan dan sayuran, dapat membantu menurunkan kadar MDA, sementara pola makan tinggi lemak jenuh dapat meningkatkannya (Ayuwardani & Susilowati, 2018). Aktivitas fisik yang teratur dapat mengurangi stres oksidatif dan menurunkan kadar MDA, sedangkan kurangnya aktivitas fisik dapat meningkatkannya. Penyakit kronis

seperti diabetes mellitus tipe 2 juga dapat meningkatkan kadar MDA karena peroksidasi lipid yang lebih tinggi (Nazarina et al., 2013). Paparan terhadap polusi udara, asap rokok, dan bahan kimia berbahaya dapat meningkatkan stres oksidatif dan kadar MDA dalam tubuh. Jenis kelamin merupakan faktor risiko peningkatan dari kadar MDA, pada Wanita pasca menopause terjadi peningkatan serum MDA dan penurunan serum TAC, tingkat stress oksidatif serum meningkat. Perempuan memiliki kadar MDA yang lebih tinggi pada laki-laki, hal ini disebabkan oleh massa otot yang lebih sedikit dan presentasi massa lemak tubuh yang lebih tinggi (Putri et al., 2023).

2.2 Probiotik

2.2.1 Definisi dan Fungsi

World Health Organization (WHO), mendefinisikan probiotik adalah mikroorganisme hidup yang dapat memberikan manfaat kesehatan pada penggunaannya apabila diberikan dalam jumlah yang cukup. Jumlah probiotik hidup yang diharapkan saat mencapai usus adalah minimal $10^6 - 10^7$ CFU (Dewi et al., 2021). Probiotik memiliki karakteristik sebagai senyawa antimikroba melalui pembentukan senyawa seperti senyawa asam organik dan senyawa antimikroba, yaitu bakteriocins dengan berat melebihi 1000 Dalton. Probiotik tidak terletak pada kemampuannya untuk secara langsung memulihkan komposisi mikrobiota usus yang berubah, tetapi lebih pada kontribusi gen dan metabolit yang secara langsung memengaruhi sel epitel dan

imun, meningkatkan kesehatan usus melalui pengaturan pH dan permeabilitas usus, bersama dengan resistensi terhadap kolonisasi oleh bakteri yang tidak diinginkan (de Sire et al., 2022). Probiotik bertindak melalui mekanisme perbaikan barrier epitel dan peningkatan adhesi terhadap mukosa intestinal. Melalui mekanisme perbaikan barrier epitel, probiotik bertindak sebagai pencegahan kerusakan epitel yang diinduksi sitokin. Probiotik juga penting untuk memodulasi sistem imun melalui mekanisme adhesi atau perlekatan terhadap intestinal mukosa (Dewi *et al.*, 2021).

2.3 Air Kelapa Muda (*Cocos Nucifera* L.)

Air kelapa adalah cairan bernutrisi yang jernih dan dihasilkan dari endosperma kelapa. Berdasarkan waktu panen, air kelapa dibagi menjadi air kelapa muda (tender coconut water) dan air kelapa matang (mature coconut water) (Zhang *et al.*, 2018). Pada usia 6-8 bulan, air kelapa mencapai volume maksimal. Pada usia tersebut kelapa muda memiliki kadar kalium tertinggi dan rendah natrium yang berperan menurunkan tekanan darah melalui mekanisme natriuresis di ginjal. Endothelium-dependent vasodilatation, dan juga melalui efek sentral yaitu penurunan aktivitas renin angiotensin aldosteron (RAA) dan peningkatan neuronal Na pump yang menurunkan aktivitas saraf simpatis (Farapti dan Sayagono, 2014).

Berdasarkan penelitian oleh Zulaikhah, (2020) kandungan air kelapa muda jenis kelapa hijau biasa (*Varietas viridis*) seperti tabel berikut :

Tabel 2. 1. Kandungan gizi air kelapa muda

No	Komponen Senyawa	Kadar (mg/dl)
1.	Vitamin C (Ascorbit Acid)	32.50
2.	Selenium	<0.01
3.	Phenol	*
4.	Asam Amino	
	- L-Aspartic	30.81
	- L-Glutamic	28.90
	- L-Glutamin	6,32
	- L-Asparagine	Tidak terdeteksi
	- L-Threonine	13.40
	- L-Glycine	16.08
	- L-Arginine	12.63
	- L-Alanine	22.97
	- L-Tyrosine	9.95
	- L-Thryptophan + L-Methionine	235.22
	- L-Valine	11.38
	- L-Phenylalanine	8.80
	- L-Isoleucine	11.48
	- L-Leucine	17.80
	- L-Lycine	26.22
	- L-Histidine + Serine	26.41
5.	Mineral	
	- Cu	0.40
	- Fe	0.39
	- Mg	74.24
	- Mn	2.50
	- Zn	0.83
	- Na	24.22
	- K	2908.46
	- P	94.43

2.4 Vitamin E

Peran vitamin E berfungsi mempertahankan kadar antioksidan ginjal, mencegah stress oksidatif ginjal, dan kerusakan ginjal. Zat utama dalam vitamin E yang paling penting adalah tokoferol, karena senyawa ini paling aktif dan banyak ditemukan di alam (Caron & Markusen, 2016). Dari berbagai

jenis tokoferol, α -tokoferol memiliki potensi terbesar, karena merupakan bentuk antioksidan paling aktif dari vitamin E dan menunjukkan aktivitas biologis yang murni (Prawira *et al.*, 2018). Tokoferol diserap ke dalam hati melalui kilomikron, dan α -tokoferol lebih mungkin masuk ke dalam Very Low Density Lipoprotein (VLDL) karena afinitasnya yang tinggi terhadap α -tocopherol transport protein (α -TTP). Oleh karena itu, α -tokoferol menjadi isomer dengan konsentrasi tertinggi di plasma dan jaringan (Fu *et al.*, 2014). Tokoferol alami lainnya seperti beta, gamma, dan delta juga ada, namun tidak digunakan dalam terapi (Caron & Markusen, 2016)

α -Tokoferol berfungsi sebagai faktor sitoprotektif karena membantu mencegah proses inflamasi dan degeneratif di hati akibat paparan xenobiotik, polutan lingkungan, serta faktor makanan (Galli *et al.*, 2017). Peran utama α -tokoferol adalah sebagai antioksidan, yang dapat melawan serangan radikal bebas yang merusak sel, sehingga melindungi tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas (Fadlilah & Lestari, 2023). Antioksidan ini juga membantu mengurangi efek penuaan kulit akibat paparan sinar matahari, seperti keriput, penurunan elastisitas kulit, kulit rapuh, dan lambatnya penyembuhan luka, dengan cara menghambat pembentukan oksigen reaktif yang diinduksi sinar UV serta meningkatkan efek anti-inflamasi dan anti-penuaan. α -Tokoferol merupakan antioksidan utama yang larut dalam lemak dan ditemukan dalam plasma, membran, dan jaringan (Devitasari & Basuki, 2022). Selain itu, α -tokoferol mempercepat proses penyembuhan luka, sehingga suplemen vitamin E bermanfaat selama penyembuhan, serta memiliki efek antiinflamasi

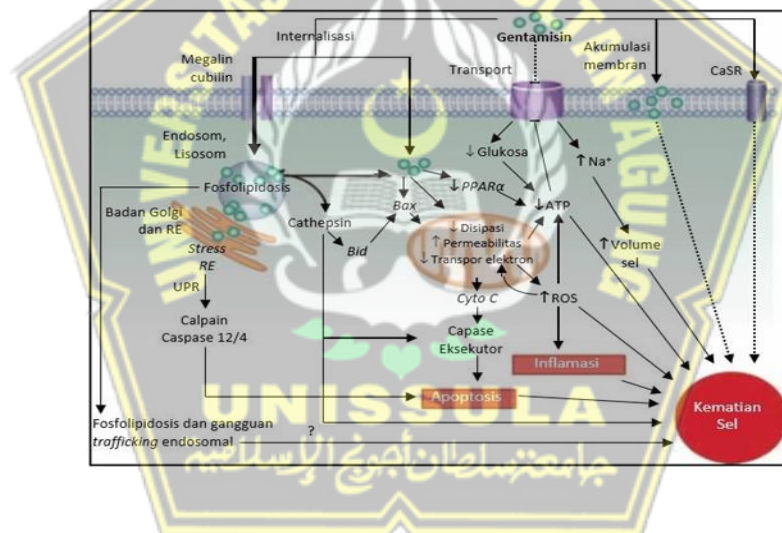
dan mampu memodulasi ekspresi protein yang terlibat dalam metabolisme kolesterol (Hobson, 2016). Penggunaan α -tokoferol dapat direkomendasikan untuk sindrom defisiensi (dosis sekitar 40-50 mg d-alpha tocopherol), cystic fibrosis (67-135 mg d-alpha tocopherol), dan abetalipoproteinemia (33-67 mg/kg d-alpha tocopherol) (Caron & Markusen, 2016).

2.5 Gentamisin

Gentamisin merupakan obat yang bersifat kationik akan berikatan dengan komponen yang bermuatan negatif asam fosfoinositid dalam membran *brush border* tubulus proksimal ginjal. Reseptor obat kationik adalah megalin yang terletak di dalam vili *brush border*. Kompleks obat reseptor akan mengalami internalisasi melalui proses pinositosis dan dibawa oleh lisosom. Lisosom akan mengalami fosfolipidosis melalui penghambatan enzim lisosom hidrolase seperti spingomielinase dan fosfolipase, sehingga akan mengganggu proses intraseluler ginjal. Efek nefrotoksik gentamisin ditandai dengan peningkatan kreatinin plasma, nitrogen urea darah, albuminuria, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan gangguan fungsi ginjal. (Zahra, 2016).

Gentamisin juga dapat meningkatkan infiltrasi makrofag dan meningkatkan *transforming growth factor*-beta (TGF-beta) yang dapat menyebabkan nefritis tubulointestinal. Selain itu, Gentamisin dapat meningkatkan spesies oksigen reaktif (ROS) seperti anion superoksida, radikal hidroksil dan hidrogen peroksida, dan spesies nitrogen reaktif (RNS) pada korteks ginjal yang dapat menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional

ginjal. Gentamisin dapat menyebabkan perubahan komposisi membran lipid karena adanya radikal bebas yang dimediasi oleh lipid peroksida. Sel ginjal tikus yang diinduksi gentamisin lebih rentan terhadap ROS karena penurunan antioksidan seperti superoksida dismutase dan katalase. Adanya enzim poli (ADP-ribosa) polimerase (PARP) atau poli (ADP- ribosa) sintetase (PARS) yang dapat menurunkan NAD seluler dan ATP sehingga dapat menyebabkan nekrosis tubulus proksimal. Kerusakan ginjal yang diinduksi oleh gentamisin ditandai dengan peningkatan lipoperoksidasi, pembentukan nitrotirosin dan terjadinya oksidasi protein di korteks ginjal (Zahra, 2016).



Gambar 2.2. Mekanisme dan Jalur *signaling pathway* efek sitotoksik gentamisin. (Zahra, 2016)

Keterangan :

ATP, Adenosin Trifosfat; CaSR, *Extracellular Calcium-Sensing Receptor*; Cyto c, sitokrom c; ER, Retikulum Endoplasma; PPAR α , Peroksisom Proliferator-Activated Reseptor α ; ROS, *Reactive Oxygen Species*.

2.6 Mekanisme Kombinasi Probiotik Air Kelapa Muda dan Vitamin E

Terhadap Kadar MDA

Gentamisin dapat meningkatkan spesies oksigen reaktif (ROS) seperti anion superoksida, radikal hidroksil dan hidrogen peroksida, dan spesies nitrogen reaktif (RNS) pada korteks ginjal yang dapat menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional ginjal. Gentamisin dapat menyebabkan perubahan komposisi membran lipid karena adanya radikal bebas yang dimediasi oleh lipid peroksida. Sel ginjal tikus yang diinduksi gentamisin lebih rentan terhadap ROS karena penurunan antioksidan seperti superoksida dismutase dan katalase. Adanya enzim poli (ADP-ribosa) polimerase (PARP) atau poli (ADP- ribosa) sintetase (PARS) yang dapat menurunkan NAD seluler dan ATP sehingga dapat menyebabkan nekrosis tubulus proksimal. Kerusakan ginjal yang diinduksi oleh gentamisin ditandai dengan peningkatan lipoperoksidasi, pembentukan nitrotirosin dan terjadinya oksidasi protein di korteks ginjal (Zahra, 2016).

Metionin adalah asam amino esensial yang mengandung sulfur dan berperan penting dalam sintesis protein. Kandungan metionin terukur bersama dengan triptofan dalam kelapa muda, memiliki rumus kimia $C_{12}H_{11}NO_2S$. Metionin berfungsi sebagai donor sulfur bagi sistein, yang diperlukan tubuh untuk memproduksi glutathione (GSH), antioksidan utama dalam tubuh. GSH terdiri dari tiga asam amino, yaitu glutamat (Glu), sistein (Cys), dan glisin (Gly), dengan sistein sebagai faktor kunci dalam sintesis GSH. Sulfur yang dibutuhkan untuk sintesis glutathione berasal dari metionin.

Proses ini dimulai dengan kondensasi ATP dan metionin yang dikatalisis oleh enzim methionine adenosyltransferase, menghasilkan S-adenosilmetionin (SAM). SAM adalah prekursor untuk berbagai reaksi transfer metil, yang mengubah SAM menjadi S-adenosilhomosistein (SAH). SAH kemudian diubah menjadi homosistein dan adenosin dengan bantuan enzim adenosylhomocysteinase. Homosistein dapat kembali diubah menjadi metionin oleh enzim methionine syntase (MS) dengan bantuan vitamin B12. Untuk sintesis sistein, homosistein berkondensasi dengan serin dan membentuk sistationin dengan bantuan enzim cystathionine β -synthase (CBS) serta vitamin B6. Sistationin kemudian diubah menjadi sistein oleh enzim cystathionine lyase dan vitamin B6, dan akhirnya sistein digunakan dalam sintesis glutathione tripeptida (Glu-Cys-Gly) (Zulaikhah, 2020).

Asam laktat, yang terbentuk dari metabolisme anaerob, dapat memicu inflamasi dan produksi *reactive oxygen species* (ROS) melalui beberapa mekanisme. Peningkatan konsentrasi asam laktat menyebabkan penurunan pH jaringan, yang mengaktifkan jalur sinyal inflamasi seperti *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). Aktivasi NF- κ B mendorong produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, sehingga memperburuk respons inflamasi. Selain itu, asam laktat dapat meningkatkan aktivitas enzim NADPH oksidase, yang bertanggung jawab atas produksi ROS. Peningkatan ROS ini menyebabkan stres oksidatif, yang merusak sel dan jaringan serta memperparah inflamasi. Inflamasi dan stres oksidatif akibat asam laktat berperan dalam berbagai kondisi patologis seperti iskemia dan peradangan kronis (Yang, 2019).

Vitamin C adalah antioksidan utama yang beredar dengan efek anti-inflamasi dan mendukung kekebalan, dan kofaktor untuk enzim mono dan dioksigenase yang penting. Vitamin C melindungi kerusakan sel yang diakibatkan kondisi stres oksidatif dengan mengais spesies oksigen reaktif, netralisasi radikal hidroperoksil lipid yang bergantung pada vitamin E, dan dengan melindungi protein dari alkilasi oleh produk peroksidasi lipid elektrofilik (Baranska *et al.*, 2020).

Vitamin E sebagai senyawa antioksidan bermanfaat untuk memperbaiki kerusakan ginjal yang disebabkan oleh stres oksidatif akibat peningkatan ROS. Antioksidan adalah pertahanan baris pertama terhadap kerusakan akibat radikal bebas dan sangat penting untuk menjaga kesehatan yang optimal. Vitamin E mempunyai kemampuan untuk melindungi ginjal dari peroksidasi lipid dan radikal bebas, dan dianggap sebagai mekanisme utama yang mendasari efek menguntungkan terkait dengan terapi (Liu *et al.*, 2015).

Air kelapa muda mengandung sejumlah komponen yang berpotensi menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA), produk peroksidasi lipid yang menjadi penanda stres oksidatif. Komponen utama yang berperan dalam hal ini antara lain, L-arginin merupakan prekursor bagi sintesis *nitric oxide* (NO), yang memiliki sifat antioksidan dan membantu mengurangi produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS adalah faktor utama dalam pembentukan MDA. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa L-arginin memiliki efek

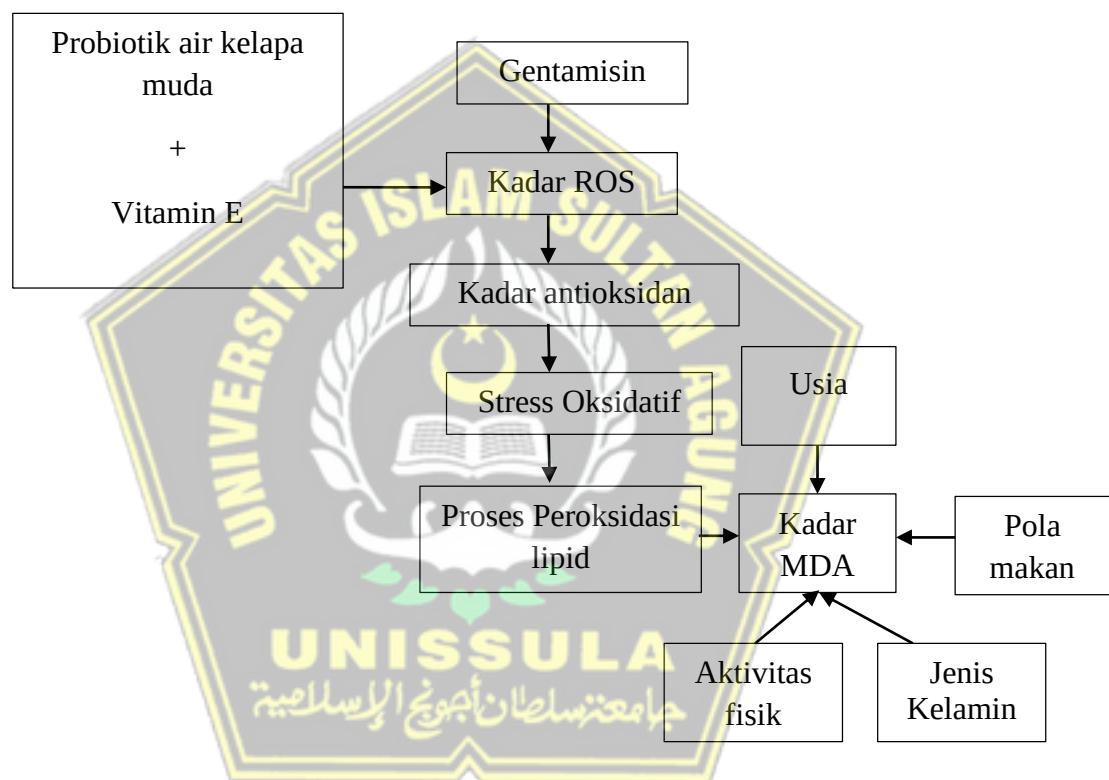
perlindungan terhadap kerusakan oksidatif pada jaringan, termasuk ginjal (Putri, 2018).

Mineral seperti tembaga (Cu), seng (Zn), mangan (Mn), yodium (I), dan magnesium (Mg) berperan penting dalam meningkatkan efek antioksidan statin melalui dukungan pada aktivitas enzim antioksidan dan pengurangan stres oksidatif. Cu, Zn, dan Mn berfungsi sebagai kofaktor untuk enzim *superoxide dismutase* (SOD), yang mengkonversi *reactive oxygen species* (ROS) menjadi hidrogen peroksida, sehingga mengurangi kerusakan oksidatif pada sel. Magnesium juga berperan dalam menjaga stabilitas membran sel dan mendukung fungsi mitokondria, yang dapat mengurangi produksi ROS dan memperkuat efek antioksidan statin. Yodium yang diperlukan untuk sintesis hormon tiroid mendukung metabolisme seluler dan berkontribusi pada pengaturan stres oksidatif. Kombinasi mineral ini dengan statin dapat memperkuat perlindungan terhadap kerusakan oksidatif, terutama dalam konteks kesehatan kardiovaskular (Wang, 2019).

Hal yang dapat mempengaruhi AKI pada seseorang diantaranya adalah usia, penurunan cadangan dan gangguan ginjal, kerentanan terhadap toksisitas obat. Perubahan fungsi tubulus dan gangguan pemulihan fungsi ginjal setelah cedera akut lebih rentan pada lansia sehingga lebih beresiko mengalami AKI (Jaelani *et al.*, 2023). Selain usia, aktivitas fisik yang dilakukan secara rutin juga terbukti dapat menurunkan kadar MDA dalam tubuh, hal tersebut terjadi karena antioksidan yang ada di dalam tubuh (Nazarina *et al.*, 2013). Kurangnya aktivitas fisik jika dikombinasikan

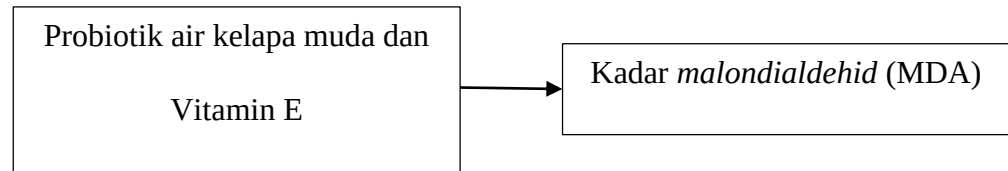
dengan pola makan yang tidak teratur memiliki resiko tinggi untuk mengalami AKI. Hal ini dikarenakan terjadinya ketidakseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan yang mengawali stress oksidatif sehingga meningkatkan produksi MDA (Ayuwardani & Susilowati, 2018).

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E terhadap kadar MDA pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Wistar* yang di induksi gentamisin.

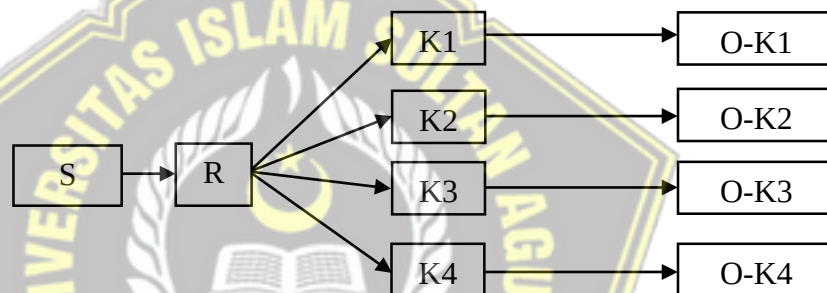


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental menggunakan hewan coba dengan desain penelitian *post test only control group design* terhadap 24 ekor tikus jantan galur Wistar yang kemudian dibagi menjadi 4 kelompok secara random seperti Gambar 3.1 berikut:



Gambar 3.1 Desain Penelitian

Keterangan:

- S : Sampel tikus jantan galur wistar sebanyak 24 ekor yang telah diadaptasi selama 7 hari.
- R : Randomisasi.
- K1 : Tikus putih jantan galur Wistar yang mendapatkan diet pakan standar dan minuman et libitum selama 14 hari
- K2 : Tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + minum et libitum dan induksi gentamicin dengan dosis 20mg/200gramBB/hari

- K3 : Tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + minum et libitum dan dinduksi dengan gentamicin dan pemberian probiotik air kelapa muda dosis 8mL/200gramBB selama 14 hari
- K4 : Tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + minum et libitum dan dinduksi dengan gentamicin dan pemberian probiotik air kelapa muda dosis 8mL/200grBB + vitamin E dosis 1,8 IU/200gBB selama 14 hari
- O-K1 : Pengukuran kadar MDA terhadap kelompok 1 pada hari ke 14
- O-K2 : Pengukuran kadar MDA terhadap kelompok 2 pada hari ke 14
- O-K3 : Pengukuran kadar MDA terhadap kelompok 3 pada hari ke 14
- O-K4 : Pengukuran kadar MDA terhadap kelompok 4 pada hari ke 14

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Kombinasi probitoik air kelapa muda dan vitamin E

3.2.1.2. Variabel Terikat

Kadar MDA

3.2.1.3. Variabel Prakondisi

Induksi gentamisin pada tikus putih jantan galur wistar

3.2.2. Definisi operasional

3.2.2.1. Kombinasi Probiotik Air Kelapa muda dan Vitamin E

Probiotik yang terbuat dari air kelapa muda *fresh* yang berumur sekitar 5-7 bulan yang ditambahkan probiotik produk X yang mengandung *Lactobacillus* dengan dosis 18mg/8mL yang diberikan secara oral/ selama 14 hari dengan asumsi berat badan tikus 200gramBB. Pemberian vitamin E dengan dosis 1,8 IU/200gBB untuk kelompok K4.

Skala : Ordinal

3.2.2.2. Kadar MDA

Kadar *Malondialdehyde* yang didapatkan dari serum darah tikus yang diambil dari *vena ophtalmica* tikus dan diukur dengan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substance* (TBARS) dengan spektrofotometer, satuan nmol/mL

Skala Data : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini ini adalah tikus jantan galur Wistar yang dipelihara di Penelitian Antar Universitas (PAU) di Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini berjumlah 24 ekor tikus jantan galur Wistar yang akan terbagai menjadi 4 kelompok. Jumlah sampel dari tiap kelompok perlakuan akan dihitung menggunakan rumus federer yang berjumlah 4 kelompok, sebagai berikut:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(4-1) \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 18/3$$

$$n \geq 6$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel

t = Jumlah kelompok/perlakuan

Sehingga Jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini 6 ekor tikus jantan galur wistar pada setiap kelompok, maka total tikus yang dibutuhkan 24 ekor tikus yang selanjutnya akan dibagi dalam 4 kelompok perlakuan secara acak.

3.3.3. Kriteria Inklusi :

1. Tikus jantan galur Wistar sehat yang bergerak aktif, tidak ada luka dan cacat
2. Tikus berumur 2-3 bulan
3. Berat badan tikus 150-200 gram

3.3.4. Kriteria eksklusi

1. Tikus yang sakit dalam masa penelitian

3.3.5. Kriteria Drop Out :

1. Tikus mati selama penelitian berlangsung

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen

1. Kandang tikus individu dengan tempat pakan dan minum
2. Timbangan tikus
3. Sonde oral
4. Mikropipet
5. Alat-alat gelas (beker glass, gelas ukur, batang pengaduk, tabung reaksi, pipet tetes)
6. Saringan
7. Bunsen
8. Termometer
9. Inkubator (WTC Binder)
10. Refrigerator
11. pH meter
12. Kompor listrik
13. *Sentrifuge scientific*
14. *Spektrofotometri*
15. Tabung penampung darah
16. Kapas steril
17. *Rotatory evaporator*

3.4.2. Bahan

1. Air kelapa muda
2. Probiotik produk X yang mengandung *Lactobacillus*

3. Glukosa
4. Vitamin E
5. TCA 20%
6. TBA 0,01%

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Persiapan Kandang Tikus beserta pakan dan minum

Tikus dengan jumlah 24 ekor akan diberikan pakan standar dan minum (aquades) setiap hari. Selama 7 hari pertama semua tikus jantan galur Wistar akan diadaptasikan kemudian dilakukan randomisasi menjadi 4 kelompok dengan jumlah setiap kelompok berisi 6 ekor tikus.

3.5.2. Induksi Gentamicin pada Tikus Model Kerusakan Ginjal

Pemberian gentamicin dilakukan berbarengan dengan pemberian probiotik air kelapa muda + Vitamin E dengan dosis 100mg/kgBB/hari melalui injeksi intravena. Sebelum pemberian ke hewan coba, Asumsi rata-rata berat badan tikus 200gram dengan pemberian dosis gentamisin 100mg/kgBB/hari maka perhitungan dosis dan volume sebagai berikut:

$$200\text{gram}/1000\text{gram} \times 100\text{mg} = 20\text{mg}$$

$$\text{Sediaan gentamisin} = 800\text{mg}/20\text{mL}$$

Volume dosis yang diberikan adalah 20mg yang di injeksi ke tikus dengan berat badan 200gram adalah $20\text{mL}/800\text{mg} \times 20\text{mg}$ sehingga ditemukan dosisnya yaitu 0,5 mL.

3.5.3. Pembuatan Kombinasi Probiotik Air Kelapa Muda

1. Kombinasi probiotik air kelapa muda

Air kelapa muda berusia sekitar 5-7 bulan di tambahkan dengan produk X yang memiliki kandungan *Lactobacillus* menggunakan dosis 18mg/8mL air kelapa muda. Dosis yang diberikan ke tikus 8mL/200 gramBB.

2. Air kelapa muda

Air kelapa muda berusia sekitar 5-7 bulan di ambil dari daerah Yogyakarta dan sekitarnya. Dosisnya 8mL/200grBB diberikan ke tikus *Wistar* selama 14 hari dengan cara oral menggunakan sonde yang diberikan 2x yaitu pada pagi hari dan siang hari.

3.5.4. Dosis Pemberian Vitamin E

Dosis pemberian vitamin E diberikan sebanyak 1.8 IU/200gBB yang diberikan pada kelompok K4.

3.5.5. Pemberian Perlakuan Kelompok

1. Kelompok K1 : kelompok kontrol, tikus jantan galur wistar akan diberikan pakan standar dan minuman et libitum selama 14 hari tanpa diinduksi gentamicin dan probiotik air kelapa + vitamin E
2. Kelompok K2 : kelompok perlakuan 1 tikus jantan galur wistar yang diberikan pakan standar dan minuman et libitum selama 14 hari + diinduksi dengan gentamicin dengan dosis 20mg/200gramBB.

3. Kelompok K3 : kelompok perlakuan 2, tikus jantan galur wistar yang diberi pakan standar dan minuman et libitum selama 14 hari. Pemberian induksi gentamicin dan probiotik air kelapa dengan dosis 8mL/200gBB.
4. Kelompok K4 : Kelompok perlakuan 3, tikus jantan galur wistar yang diberi pakan standar dan minuman et libitum 14 hari, serta pemberian induksi gentamicin dan probiotik air kelapa dengan dosis 8mL/200gBB + Vitamin E 1,8 IU/200gBB.

3.5.6. Cara Pengambilan Darah dan Preparasi Serum

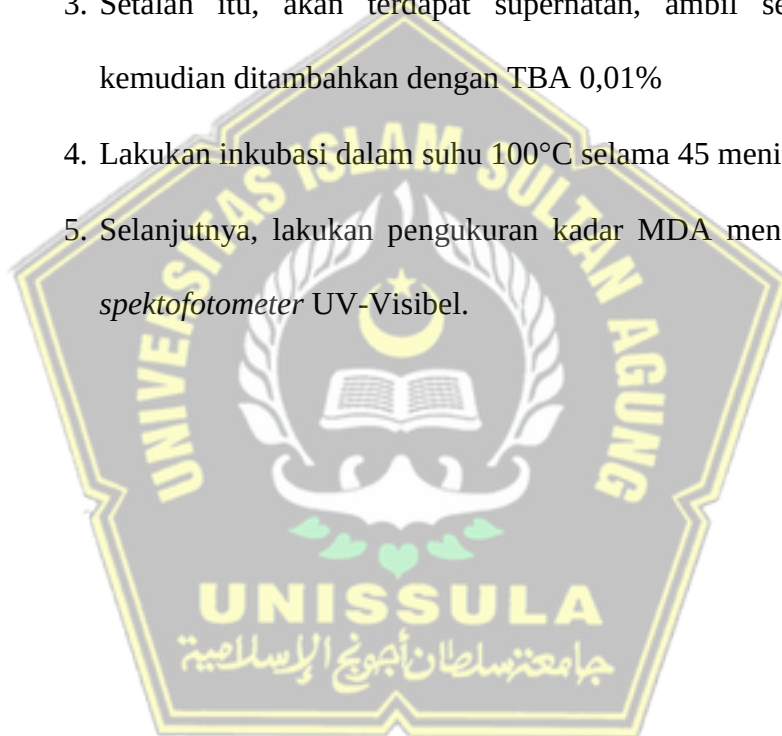
Pengambilan darah dan preparasi serum tikus putih jantan galur Wistar adalah sebagai berikut :

1. Siapkan alat dan bahan seperti botol penampung darah, kapas steril dan *mikrohematokrit tube*
2. Tusuk vena *ophthalmica* yang berada di *plexus retroorbital* menggunakan *mikrohematokrit*
3. Darah yang keluar ditampung dalam ependrof sebanyak 2cc
4. Lepaskan *Mikrohematokrit* dan bersihkan darah yang tersisa menggunakan kapas steril.
5. Selanjutnya sampel darah yang sudah ditampung dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3000rpm selama 15 menit
6. Hasil sentrifugasi akan didapatkan supernatan (serum).

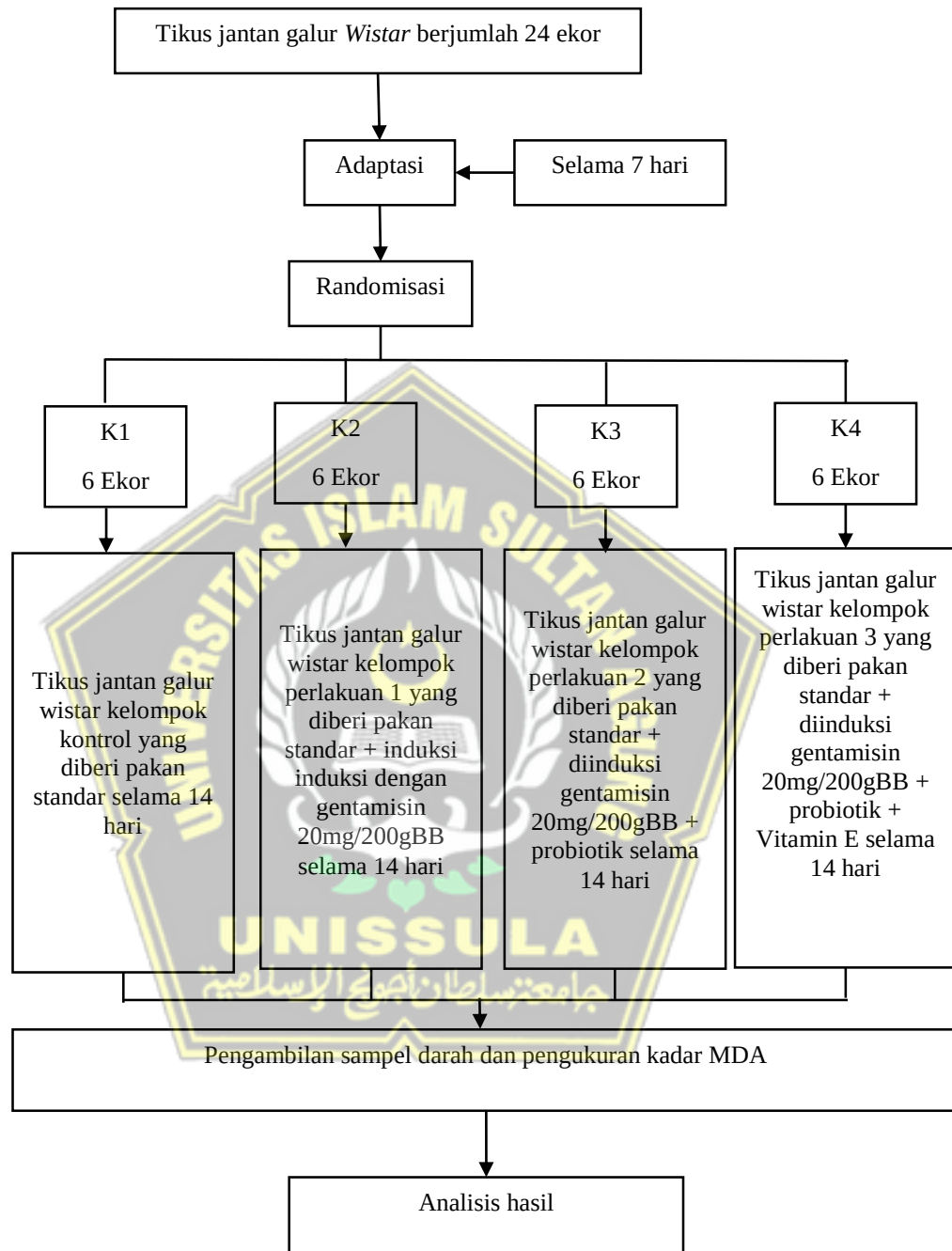
3.5.7. Cara Pemeriksaan Kadar Malondialdehyde

Pengukuran kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada pada penelitian menggunakan metode TBARS, sebagai berikut :

1. Campurkan 1mL serum dengan 1mL TCA 20% ke dalam tabung reaksi
2. Lakukan sentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000rpm
3. Setelah itu, akan terdapat supernatan, ambil sebanyak 1mL kemudian ditambahkan dengan TBA 0,01%
4. Lakukan inkubasi dalam suhu 100°C selama 45 menit
5. Selanjutnya, lakukan pengukuran kadar MDA menggunakan alat *spektofotometer* UV-Visibel.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Pusat Studi Pangan dan Gizi, Penelitian Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober – November 2024.

3.8. Analisa Hasil

Data kadar MDA merupakan data dengan skala variable rasio. Analisis yang pertama dilakukan adalah uji normalitas dan homogenitas data, didapatkan data normal atau nilai $p > 0,05$ dan varian data homogen maka bisa dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* dan kemudian dilanjut uji *Post-Hoc LSD*. Dasar pengambilan keputusan menolak atau menerima hipotesis berdasarkan alfa 5%.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian *post test only control grup design* ini dilakukan pada bulan Oktober 2024 hingga November 2024 di Laboratorium PSPG-PAU Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Didapatkan 24 ekor tikus putih jantan galur wistar yang diadaptasikan selama 7 hari lalu di randomisasi dan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu K1, K2, K3 dan K4.

- K1 : Kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart dan minum et libitum (tikus sehat)
- K2 : Kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart + minum et libitum dan diinduksi gentamisin dengan dosis 20mg/200gramBB/hari
- K3 : Kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart + minum et libitum + diinduksi gentamisin dan diberi probiotik air kelapa muda 8mL/200gramBB selama 14 hari
- K4 : Kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart + minum et libitum + diinduksi gentamisin dan diberi probiotik air kelapa muda 8mL/200gramBB + vitamin E dosis 1,8IU/200gramBB selama 14 hari.

Sampel darah diambil dari vena ophtalmicus. Darah yang diperoleh ditampung dan diperiksa kadar MDA menggunakan TBARS.

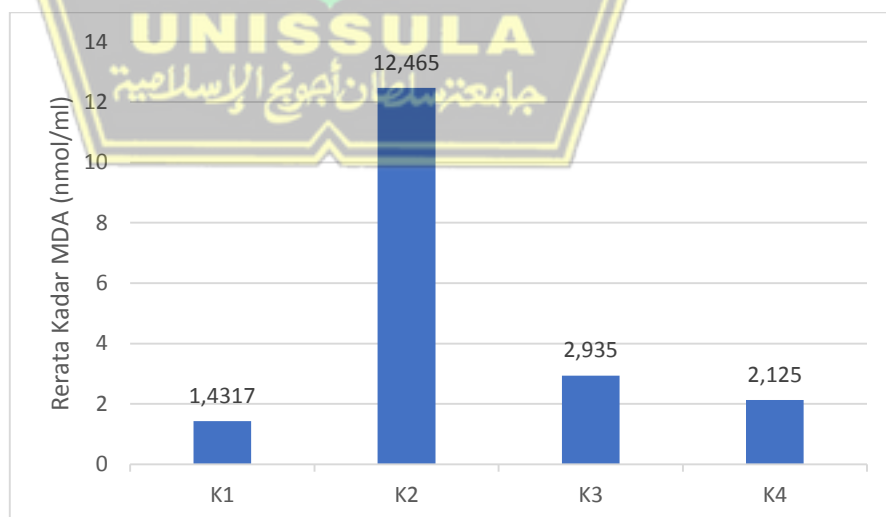
4.1.1 Hasil Analisis Kadar MDA.

Hasil analisis penelitian ini disajikan pada tabel 4.1 yang meliputi uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk*, uji homogenitas menggunakan *Levene test* dan uji beda menggunakan *One Way Anova*.

Tabel 4. 1 Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda rerata kadar MDA antar kelompok

Variabel	Kelompok				P-Value
	K1	K2	K3	K4	
Kadar MDA (nmol/mL)	Mean $\pm$	1,431 $\pm$	12,46 $\pm$	2,935 $\pm$	2,125 $\pm$
	SD	0,189	0,363	0,396	0,184
	Shapiro-Wilk	0,790*	0,898*	0,910*	0,984*
	Levene Test				0,187 ⁺
	One Way Anova				0,000 [^]

Keterangan: Tanda* menunjukkan hasil distribusi data normal ($p > 0,05$). Tanda⁺ menunjukkan data homogen dengan uji *Levene Test* ($p > 0,05$). Tanda [^] menunjukkan hasil signifikan untuk uji *One Way Anova* ($p < 0,05$).



Gambar 4. 1 Rerata kadar MDA antar kelompok (K1: tikus sehat, K2: tikus diinduksi gentamisin, K3: tikus diinduksi gentamisin+air kelapa muda, K4: tikus diinduksi gentamisin+air kelapa muda+Vitamin E)

Berdasarkan Tabel 4.1 dan gambar 4.1 rerata kadar MDA tertinggi pada kelompok (K2) sebesar $12,46 \pm 0,363$ nmol/mL, disusul dengan (K3) sebesar $2,935 \pm 0,396$ nmol/mL, kelompok (K4) didapatkan rerata sebesar $2,125 \pm 0,184$ nmol/mL, dan paling rendah kelompok sehat (K1) Sebesar $1,431 \pm 0,189$ nmol/mL. Hasil uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* Menunjukkan distribusi data normal ($p > 0,05$) dan uji homogenitas dengan *Levene Test* menunjukkan varian data homogen ($p > 0,05$). Hasil analisis dengan uji parametrik *One Way Anova* yang didapatkan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$), yang menunjukkan ada perbedaan yang signifikan kadar MDA pada berbagai kelompok. Untuk mengetahui perbedaan kadar MDA pada antar kelompok data dianalisis dengan uji analisis *post hoc LSD*. Hasil uji dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Uji Analisis *Post Hoc* LSD

	K1	K2	K3	K4
K1	-	0,000*	0,000*	0,001*
K2		-	0,000*	0,000*
K3			-	0,000*
K4				-

Keterangan : *Terdapat perbedaan rerata kadar MDA yang signifikan ($p < 0,05$) pada semua pasangan kelompok.

Hasil uji *Post Hoc* pada tabel 4.2 menunjukkan ada perbedaan signifikan rerata kadar MDA pada seluruh pasangan kelompok penelitian.

4.2 Pembahasan

Penggunaan gentamisin dalam dosis tinggi dapat menyebabkan akumulasi di tubulus proksimal setelah difiltrasi oleh glomerulus. Akumulasi ini berkontribusi pada peningkatan *reactive oxygen species* (ROS), yang kemudian memicu produksi radikal bebas. Kondisi ini dapat merusak sel dan jaringan ginjal, menyebabkan nekrosis, serta meningkatkan kadar *malondialdehida* (MDA), yang merupakan penanda stres oksidatif akibat peroksidasi lipid (Maulana, 2022).

Pemberian air kelapa muda (*Cocos nucifera* L.) dan vitamin E menunjukkan pengaruh signifikan terhadap kadar MDA pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi gentamisin. MDA merupakan salah satu produk final dari peroksidasi lipid. Senyawa ini terbentuk akibat degradasi radikal bebas hidroksil (OH*) terhadap *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang nantinya ditransformasi menjadi radikal yang sangat reaktif (Yustika et al., 2013). Efek nefrotoksisitas karena gentamisin disebabkan karena adanya *stress oksidatif* akibat meningkatnya kadar *reactive oxygen species* (ROS) (Khuzaimah et al., 2015). ROS adalah bagian dari radikal bebas yang merupakan produk dari metabolisme sel normal. Radikal bebas merupakan salah satu produk reaksi kimia dalam tubuh berupa atom atau gugus

yang mempunyai elektron tidak berpasangan pada orbital luarnya, sehingga senyawa ini bersifat sangat reaktif (tidak stabil). Di dalam tubuh, radikal bebas dapat menyebabkan proses peroksidasi lipid (Favier et al., 2020). Peroksidasi lipid adalah kerusakan oksidatif terhadap asam lemak tak jenuh berantai panjang (*Polyunsaturated Fatty Acid*) yang menghasilkan senyawa *malondialdehid* (MDA). Dengan demikian, MDA dapat digunakan sebagai indeks pengukuran aktivitas radikal bebas dalam tubuh. Tingginya kadar MDA di dalam tubuh dapat disebabkan oleh meningkatnya aktivitas radikal bebas (Halliwell & Gutteridge, 1985). Dengan demikian, penurunan kadar MDA pada kelompok perlakuan yang menerima air kelapa muda dan vitamin E menunjukkan potensi kedua bahan ini dalam mengurangi peradangan ginjal.

Pada kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan nilai rata-rata tertinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan K1, K3, dan K4, dengan kadar MDA 12,465 nmol/mL. Hal ini terjadi disebabkan oleh kerusakan ginjal yang terjadi pada kelompok 2 yang diinduksi oleh gentamisin, dan terjadi penimbunan gentamisin pada sel epitel tubulus proksimal dan mengganggu integritas membran lisosom sehingga enzim protease dan gentamisin keluar ke sitoplasma. Hal ini dapat memicu inflamasi yang dimediasi oleh *nuclear factor* kB (NF-kB) kemudian merangsang terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS). ROS merusak sel tubulus proksimal, sel endotel kemudian sel-sel pertahanan diri seperti sel natural killer (NK), netrofil, makrofag, dan sel dendritik pada jaringan yang rusak memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6. IL-6 merangsang pelepasan MDA yang

diproduksi oleh peroksidasi lipid di dalam tubuh, radikal bebas dapat menyebabkan proses peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah kerusakan oksidatif terhadap asam lemak tak jenuh berantai panjang (*Polyunsaturated Fatty Acid*) yang menghasilkan senyawa malondialdehid (MDA) (Yustika et al., 2013). Pada penelitian (Elgazzar et al., 2022) juga menyebutkan bahwa gentamisin dapat menimbulkan kerusakan ginjal yang terlihat dari gangguan tes fungsi ginjal. Gangguan jaringan ginjal terutama terkait dengan kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh gentamisin ditunjukkan oleh peningkatan yang signifikan pada kadar *malondialdehyde* (MDA) di ginjal disertai juga dengan penurunan drastis dalam kandungan *reduced-glutathione* (GSH) dan aktivitas *katalase* (CAT).

Kelompok perlakuan (K3) menunjukkan nilai rata-rata yang lebih tinggi dari kelompok perlakuan 4 (K4) yaitu 2,935 nmol/mL. Hal ini dapat terjadi karena pada kelompok 3 (K3) diberikan air kelapa muda saja. Air kelapa muda mengandung berbagai senyawa bioaktif, termasuk antioksidan dan vitamin yang dapat membantu mengurangi peradangan. *Malondialdehid* (MDA) merupakan indikasi terjadinya stres oksidatif yang dapat menguraikan aktivitas radikal bebas di dalam sel. Kadar malondialdehid yang tinggi dapat menyebabkan adanya proses oksidasi membran sel yang bisa merusak membran sel tersebut (Elgazzar et al., 2022). Pengendalian kadar MDA yang meningkat dapat dilakukan dengan cara memberikan antioksidan yang dapat diperoleh dari air kelapa muda, Air kelapa mengandung beberapa bahan pangan fungsional yang paling populer seperti asam oleat dan senyawa fenolik 3. Bahan kimia

fenolik adalah mengurangi radikal bebas yang kuat, juga memiliki sifat antioksidan yang substansial, mengurangi stres oksidatif. Fenolik dapat mengurangi stres oksidatif (Azra et al., 2023). Pemberian air kelapa muda efektif dalam menurunkan peroksida lipid jaringan *malonaldehida* (MDA), *hidroperoksida* (HD), dan diena terkonjugasi (CD) di ginjal, hati, aorta, dan jantung membuktikan bahwa air kelapa memiliki sifat antioksidan (Preetha et al., 2013). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Al-Amer et al., 2023) menunjukkan bahwa pemberian air kelapa muda dapat menurunkan kadar MDA pada tikus yang di induksi oleh gentamisin.

Hasil dari penelitian ini pada kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E (K4) menunjukkan kadar MDA yang lebih rendah dari kelompok yang hanya diberikan air kelapa muda saja (K3), yaitu 2,1250 nmol/mL. Hal ini terjadi karena peran aktif vitamin E sebagai antioksidan dalam mencegah terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel. Hasil ini didukung dengan laporan studi oleh (Bergin et al., 2021), bahwa pada kondisi kerusakan ginjal pemberian vitamin E dapat menghambat stres oksidatif sehingga menekan produksi MDA. Mekanisme vitamin E mampu menekan MDA diperkirakan terjadi melalui efek antioksidan primer ini sebagai scavenger radikal bebas dan memutus reaksi berantai dengan radikal peroksil dengan cara menyumbangkan satu atom dan bersama-sama enzim SOD, sehingga mampu memperlambat dan mencegah berlangsungnya reaksi peroksidasi lipid yang pada akhirnya akan menekan produk MDA (Olivia, 2017).

Pemberian vitamin E dapat menurunkan kadar MDA serum sejalan dengan hasil penelitian (Vera et al., 2018) pada kelompok tikus DM yang diberi vitamin E dosis 50 – 150 IU/kgbb/hr, terlihat adanya penurunan MDA serum mendekati jumlah normal. Hal ini membuktikan bahwa pemberian vitamin E dapat mencegah terjadinya peroksidasi lipid yang dievaluasi melalui kadar MDA serum. Kombinasi vitamin E dengan air kelapa menunjukkan penurunan kadar MDA dalam mengurangi peradangan dan melindungi ginjal.

Perbedaan rerata kadar MDA antar kelompok tikus menunjukkan signifikansi statistik ($p < 0,05$), yang menunjukkan bahwa perlakuan dengan air kelapa muda dan vitamin E secara signifikan mempengaruhi kadar MDA. Dengan demikian, penggunaan air kelapa muda dan vitamin E dapat menjadi strategi yang efektif dalam mengurangi kerusakan ginjal akibat peradangan.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah air kelapa muda yang digunakan hanya menggunakan satu dosis sehingga dosis optimal air kelapa muda untuk mengurangi peroksidasi lipid yang terjadi dengan penurunan kadar MDA masih belum diketahui. Pada penelitian ini tidak terdapat validasi kadar normal MDA, serta nilai ureum kreatinin yang dapat digunakan sebagai validasi penyembuhan.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian mengenai pengaruh kombinasi air kelapa muda (*Cocus Nucifera L.*) dan Vitamin E terhadap kadar MDA pada tikus yang diinduksi gentamisin, dapat disimpulkan bahwa:

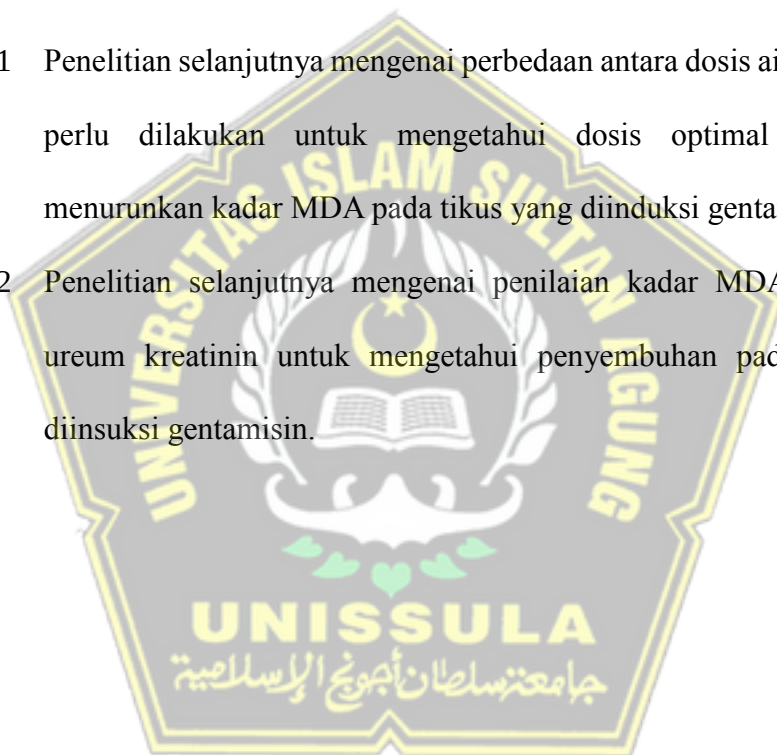
- 5.1.1 Terdapat pengaruh pemberian pemberian kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E terhadap kadar MDA pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan galur Wistar yang di induksi gentamisin.
- 5.1.2 Rerata kadar MDA pada kelompok sehat (K1) yaitu yang mendapat diet pakan standart dan minum et libitum adalah 1,431 nmol/mL.
- 5.1.3 Rerata kadar MDA pada kelompok kontrol negatif (K2) yaitu tikus yang mendapat diet pakan standart + minum et libitum dan diinduksi gentamisin 20mL gr/200gramBB/ selama 14 hari adalah 12,46 nmol/mL.
- 5.1.4 Rerata kadar rerata kadar MDA Pada kelompok perlakuan (K3) yaitu tikus yang mendapat diet pakan standart + minum et libitum + diinduksi gentamisin 20mL gr/200gramBB/ dan diberi kombinasi probiotik air kelapa muda 8mL/200gramBB selama 14 hari adalah 2,935 nmol/mL
- 5.1.5 Rerata kadar rerata kadar MDA pada (K4) yaitu tikus yang mendapat diet pakan standart + minum et libitum + diinduksi gentamisin 20mL gr/200gramBB dan diberi kombinasi probiotik air kelapa muda

8mL/200gramBB + vitamin E dosis 1,8IU/200gramBB selama 14 hari adalah 2,125 nmol/mL.

- 5.1.6 Perbedaan rerata kadar MDA antar kelompok tikus putih putih (*Rattus Norvegicus*) jantan galur Wistar secara keseluruhan memiliki perbedaan ($p < 0,05$).

5.2 Saran

- 5.2.1 Penelitian selanjutnya mengenai perbedaan antara dosis air kelapa muda perlu dilakukan untuk mengetahui dosis optimal yang dapat menurunkan kadar MDA pada tikus yang diinduksi gentamisin.
- 5.2.2 Penelitian selanjutnya mengenai penilaian kadar MDA normal dan ureum kreatinin untuk mengetahui penyembuhan pada tikus yang diinsuksi gentamisin.



DAFTAR PUSTAKA

- Alessandro de Sire, R. d. (2022). Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating.
- Anang Rizky Maulana, Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Green Bean Kopi Excelsa (*Coffea Liberica* Var. *Dewevrei*) Terhadap Kadar Ureum Kreatinin Dan Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Gentamisin, Tesis, FK UNIMUS.
- Angelia Yohana Ulina Sinaga, Formulasi Beads Kalsium Pektinat Yang Mengandung Deksametason-Probiotik Tersalut Eudragit Sebagai Sistem Penghantaran Kolon Tertarget, 2022, Skripsi, Fakultas Farmasi UI.
- Aulia Jihan Miranda, Penetapan Hewan Model Untuk Penyakit Ginjal Ischaemia-Reperfusion Injury Melalui Parameter Struktural Ginjal Penetapan Hewan Model Untuk Penyakit Ginjal Ischaemia-Reperfusion Injury Melalui Parameter Struktural Ginjal, Skripsi, Fakultas Farmasi UI.
- Alessandro de Sire, R. d. (2022). Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating.
- Abouzed, T. K., Sherif, E. A. E., Barakat, M. E. S., Sadek, K. M., Aldhahrani, A., Nasr, N. E., Eldomany, E., Khailo, K., & Dorghamm, D. A. (2021). Assessment of gentamicin and cisplatin-induced kidney damage mediated via necrotic and apoptosis genes in albino rats. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-03023-4>
- Afrianti, I., & Halimudin. (2022). Lokasi Infark dengan Kejadian Acute Kidney Injury pada Pasien dengan STEMI Infark location with the acute kidney injury among Patients with STEMI infarct anterior and inferior, acute kidney injury. *Jurnal Ilmu Keperawatan*, 10, 1.
- Al-Amer, H. A., Al-Sowayan, N. S., Alfheaid, H. A., Althwab, S. A., Alrobaish, S. A., Hamad, E. M., Musa, K. H., & Mousa, H. M. (2023). Oral administration of naringenin and a mixture of coconut water and Arabic gum attenuate oxidative stress and lipid peroxidation in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(21), 10427–10437. https://doi.org/10.26355/eurev_202311_34317
- Ali, B. H., Al Za'abi, M., Blunden, G., & Nemmar, A. (2011). Experimental Gentamicin Nephrotoxicity and Agents that Modify it: A Mini-Review of Recent Research. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 109(4), 225–232. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00728.x>
- Ayuwardani, N., & Susilowati. (2018). Pengaruh Pola Makan terhadap Kadar Malondialdehid Plasma sebagai upaya Pencegahan Diabetes Mellitus di Usia

Remaja. *Jurnal Keperawatan*, 11(2), 27–32.

Azra, J. M., Setiawan, B., Nasution, Z., Sulaeman, A., & Estuningsih, S. (2023). Kandungan Gizi dan Manfaat Air Kelapa terhadap Metabolisme Diabetes: Kajian Naratif. *Amerta Nutrition*, 7(2), 317–325. <https://doi.org/10.20473/amnt.v7i2.2023.311-319>

Baranska, J. K., Boguszezewska, K., Adamus-Grabicka, A., & Karwowski, B. T. (2020). Two faces of vitamin c—antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051501>

Bergin, P., Leggett, A., Cardwell, C. R., Woodside, J. V., Thakkestian, A., Maxwell, A. P., & McKay, G. J. (2021). The effects of vitamin E supplementation on malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, 22(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02328-8>

Badreldin H. Ali, M. A. (2014). Experimental Gentamicin Nephrotoxicity and Agents that Modify it: A Mini-Review of Recent Research. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*.

Chaves, B.J. and Tadi, P. (2023), Gentamicin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Chowdhury, R., & Chakraborty, T. (2019). A quest for better probiotic delivery and frontiers of probiotic application in medical science: A critical review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10 (9), 3993–4005. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(9\).3993-05](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(9).3993-05)

Cömert, E.D., Mogol, B.A. & Gökmen, V. 2020. Relationship between color and antioxidant capacity of fruits and vegetables. *Current Research in Food Science*, 2:1 – 10. Tersedia di <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665927119300097>.

Caron, J., & Markusen, J. R. (2016). *Martindale*. 1–23.

Cordiano, R., Gioacchino, M. Di, Mangifesta, R., Panzera, C., Gangemi, S., & Minciullo, P. L. (2023). Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update Raffaele. *New Journal of Chemistry*, 47(18), 8524–8537. <https://doi.org/10.1039/d2nj03078k>

de Sire, A., de Sire, R., Curci, C., Castiglione, F., & Wahli, W. (2022). Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating Microbiota and Bone Health: The Gut-Bone Axis. *Cells*, 11(4), 1–21. <https://doi.org/10.3390/cells11040743>

Devitasari, R., & Basuki, S. (2022). Peran Vitamin E pada Kulit. *Jurnal Klinik Dan Riset Kesehatan*, 1(2), 116–126. <https://doi.org/10.11594/jk-risk.01.2.6>

- Dewi, A. sinta, Atifah, Y., Farma, S. A., Yuniarti, E., & Fadhilla, R. (2021). Pentingnya Konsumsi Probiotik untuk Saluran Pencernaan dan Kaitannya dengan Sistem Kekebalan Tubuh Manusia. *Universitas Negeri Padang*, 01(2021), 149–156.
- Dianti, R. R., Rusdi, R., & Evriyani, D. (2017). Kadar Malondialdehid Dan Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase Pada Hipertensi Dan Normotensi. *Bioma*, 12(1), 50. [https://doi.org/10.21009/bioma12\(1\).6](https://doi.org/10.21009/bioma12(1).6)
- Dobrek, L. 2023. A Synopsis of Current Theories on Drug-Induced Nephrotoxicity. *Life*, 13(2).
- Downes, K.J., Patil, N.R., Rao, M.B., Koralkar, R., Harris, W.T., Clancy, J.P., Goldstein, S.L. & Askenazi, D.J. 2015. Risk factors for acute kidney injury during aminoglycoside therapy in patients with cystic fibrosis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany), 30(10): 1879–1888.
- Famurewa, A.C., Aja, P.M., Maduagwuna, E.K., Ekeleme-Egedigwe, C.A., Ufebe, O.G. & Azubuike-Osu, S.O. 2017. Antioxidant and anti-inflammatory effects of virgin coconut oil supplementation abrogate acute chemotherapy oxidative nephrotoxicity induced by anticancer drug methotrexate in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 96(December):905 – 911. Tersedia di <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.008>.
- Fikry Dwi Anjani, Efek Nefroprotektif Daun Angsana (*Pterocarpus Indicus* Willd.) Ditinjau Dari Kadar Urea Dan Kreatinin Plasma Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Gentamisin, 2016, Skripsi, Fakultas Farmasi UI.
- Elgazzar, D., Aboubakr, M., Bayoumi, H., Ibrahim, A. N., Sorour, S. M., El-Hewaity, M., Elsayed, A. M., Shehata, S. A., Bayoumi, K. A., Alsieni, M., Behery, M., Abdelrahman, D., Ibrahim, S. F., & Abdeen, A. (2022). Tigecycline and Gentamicin-Combined Treatment Enhances Renal Damage: Oxidative Stress, Inflammatory Reaction, and Apoptosis Interplay. *Pharmaceuticals*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/ph15060736>
- Fadlilah, A. R., & Lestari, K. (2023). Review : Peran Antioksidan Dalam Imunitas Tubuh. *Farmaka*, 21(2), 171–178.
- Famurewa, A. C., Aja, P. M., Maduagwuna, E. K., Ekeleme-Egedigwe, C. A., Ufebe, O. G., & Azubuike-Osu, S. O. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of virgin coconut oil supplementation abrogate acute chemotherapy oxidative nephrotoxicity induced by anticancer drug methotrexate in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 96(December), 905–911. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.008>
- Farapti dan Sayagono, S. (2014). Air Kelapa Muda - Pengaruhnya Terhadap Tekanan Darah. *Cdk-223*, 41(12), 896–900.

- Favier, A. E., Cadet, J., Kalyanaraman, B., & Fontecave, M. (2020). *Analysis of Free Radicals*.
- Fu, J.-Y., Che, H.-L., Tan, D. M.-Y., & Teng, K.-T. (2014). Bioavailability of tocotrienols: evidence in human studies. *Nutrition & Metabolism*, 11(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-5>
- Gandhi, M., Aggarwal, M., Puri, S. & Singla, S.K. 2013. Prophylactic effect of coconut water (*Cocos nucifera* L.) on ethylene glycol induced nephrocalcinosis in male wistar rat. *International Braz J Urol*, 39(1): 108–117.
- Ghane Shahrbafe, F. & Assadi, F. 2015. Drug-induced renal disorders. *Journal of renal injury prevention*, 4(3): 57–60.
- Goyal, A., Daneshpajouhnejad, P., Hashmi, M.F. & Bashir, K. 2024. *Acute Kidney Injury*. Treasure Island (FL).
- Galli, F., Azzi, A., Birringer, M., Cook-Mills, J. M., Eggersdorfer, M., Frank, J., Cruciani, G., Lorkowski, S., & Özer, N. K. (2017). Vitamin E: Emerging aspects and new directions. *Free Radical Biology & Medicine*, 102, 16–36. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.09.017>
- Gandhi, M., Aggarwal, M., Puri, S., & Singla, S. K. (2013). Prophylactic effect of coconut water (*Cocos nucifera* L.) on ethylene glycol induced nephrocalcinosis in male wistar rat. *International Braz J Urol*, 39(1), 108–117. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.01.14>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1985). *Free radicals in biology and medicine*. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:84436692>
- Hernikasari, I., Ali, H., & Hadita, H. (2022). Model Citra Merek Melalui Kepuasan Pelanggan Bear Brand: Harga Dan Kualitas Produk. *Jurnal Ilmu Manajemen Terapan*, 3(3), 329–346. <https://doi.org/10.31933/jimt.v3i3.837>
- Hobson, R. (2016). Vitamin E and wound healing: an evidence-based review. *International Wound Journal*, 13(3), 331–335. <https://doi.org/10.1111/iwj.12295>
- Hamad, M.S., Sarhat, E.R., Khalaf, S.J., Sarhat, T.R. & Abass, K.S. 2020. Characteristic Abnormalities In Serum Biochemistry In Patients With Breast Cancer. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(11): 1967–1971.
- Handan Mert, Nihat Mert, Mecit Yoruk, Ibrahim Hakki Yoruk, Betül Apaydin Yildirim & Halil Cumhur Yilmaz 2022. Effect of coenzyme Q10 and vitamin E on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 21(2): 033–040.
- Hasan, F.E. & Yunus, R. 2023. Fungsi Antioksidan dalam Menghambat Peroksidasi

Lipid dan Meningkatkan Ketahanan Membran Eritrosit pada Penderita Diabetes Melitus. *Health Information : Jurnal Penelitian*, 15(2): e901.

Hoste, E.A.J., Kellum, J.A., Selby, N.M., Zarbock, A., Palevsky, P.M., Bagshaw, S.M., Goldstein, S.L., Cerdá, J. & Chawla, L.S. 2018. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature reviews. Nephrology*, 14(10): 607–625.

Indonesia, H.S.K.R. 2022. Kasus Gagal Ginjal Akut Pada Anak Meningkat, Kemenkes Minta Orang Tua Waspada.

Infante, B., Franzin, R., Madio, D., Calvaruso, M., Maiorano, A., Sangregorio, F., Netti, G. S., Ranieri, E., Gesualdo, L., Castellano, G., & Stallone, G. (2020). Molecular mechanisms of AKI in the elderly: From animal models to therapeutic intervention. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 1–23. <https://doi.org/10.3390/jcm9082574>

Jaelani, A. Q., Arif, S. K., Muchtar, F., Nurdin, H., Salam, S. H., & Tanra, A. H. (2023). Hubungan Neutrophil-Lymphocyte Ratio dengan Kejadian Acute Kidney Injury Pada Pasien Sepsis yang Dirawat di Intensive Care Unit (ICU). *Majalah Anestesia & Critical Care*, 41(3), 143–154. <https://doi.org/10.55497/majanestcricar.v41i3.304>

Khuzaimah, A., Hadju, V., As, S., Abdullah, N., Bahar, B., Riu, D. S., & Kesehatan, K. R. (2015). Effect of honey and Moringa oleifera leaf extracts supplementation for preventing DNA damage in passive smoking pregnancy. *Core.Ac.Uk*, 24(1), 138–145. <https://core.ac.uk/download/pdf/249334805.pdf>

Liu, P., Feng, Y., Wang, Y., Zhou, Y., & Zhao, L. (2015). Protective effect of Vitamin E against acute kidney injury. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 26, S2133–S2144. <https://doi.org/10.3233/BME-151519>

Liang M, Wang Z, Li H, Cai L, Pan J, He H, *et al.* L-Arginine induces antioxidant response to prevent oxidative stress via stimulation of glutathione synthesis and activation of Nrf2 pathway. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2018;115:315–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.029>

Mahadevan, V. (2019). Anatomy of the kidney and ureter. *Surgery*, 37(7), 359–364. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.04.005>

Maulana Fikri Saefuddin, Pengaruh Pemberian Minyak Bekatul (Rice Bran Oil) Terhadap Kadar Malondialdehid (Mda) Plasma Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (Ccl4), 2022, Skripsi, FK UI.

McWilliam, S.J., Antoine, D.J., Smyth, R.L. & Pirmohamed, M. 2017. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany), 32(11): 2015–2025.

- Muhammad Rizki Triono, Pengaruh Air Kelapa Muda (*Cocos Nucifera* L.) Terhadap Fungsi Ginjal, Il-1, Dan Sod, 2022, Tesis, FK Unissula.
- Nugraha, P., Samsuri, S. & Berata, I.K. 2018. Pengaruh Pemberian Vitamin E dan Etinil Estradiol Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Indonesia Medicus Veterinus*, 7(3): 284.
- Mulianto, N. (2020). Malondialdehid sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Berbagai Penyakit Kulit. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(1), 39–44.
- Nazarina, N., Christijani, R., & Sari, Y. D. (2013). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kadar malondialdehyde plasma pada penyandang diabetes mellitus tipe 2. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 9(3), 139. <https://doi.org/10.22146/ijcn.15447>
- Nugraha, P., Samsuri, S., & Berata, I. K. (2018). Pengaruh Pemberian Vitamin E dan Etinil Estradiol Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Indonesia Medicus Veterinus*, 7(3), 284. <https://doi.org/10.19087/imv.2018.7.3.284>
- Ostermann, M., Chawla, L.S., Forni, L.G., Kane-Gill, S.L., Kellum, J.A., Koyner, J., Murray, P.T., Ronco, C. & Goldstein, S.L. 2018. Drug management in acute kidney disease - Report of the Acute Disease Quality Initiative XVI meeting. *British journal of clinical pharmacology*, 84(2): 396–403.
- Olivia, N. (2017). Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadap Gambaran Histologis Tubulus Proksimal Ginjal Pada Mencit Betina Dewasa (*Mus Musculus* L) Yang Mendapat Latihan Fisik Maksimal. *Jurnal Riset Hesti Medan Akper Kesdam I/BB Medan*, 1(1), 30. <https://doi.org/10.34008/jurhesti.v1i1.5>
- Prawira, A. Y., Farida, W. R., Darusman, H. S., Novelina, S., & Agungpriyono, S. (2018). Vitamin E (Alpha Tocopherol) Level in the Dorsal Skin of Sunda Porcupine (*Hystrix javanica*). *Jurnal Riset Veteriner Indonesia (Journal of The Indonesian Veterinary Research)*, 2(2), 56–62. <https://doi.org/10.20956/jrvi.v2i2.4836>
- Preetha, P. P., Girija Devi, V., & Rajamohan, T. (2013). Comparative effects of mature coconut water (*Cocos nucifera*) and glibenclamide on some biochemical parameters in alloxan induced diabetic rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(3), 481–487. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000027>
- Phillip Monang Bravery Pangaribuan, Efek Pemberian Ekstrak Lunasin Terhadap Rata- Rata Diameter Tubulus Ginjal Tikus, 2021, Skripsi, FK UI.
- Putri Nugraha, Samsuri, I Ketut Berata, Pengaruh Pemberian Vitamin E dan Etinil Estradiol Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*), 2018 7(3): 285-294, Available from: 10.19087/imv.2018.7.3.285

- Rahmawati, F., Dilaga, A.A. & Wahyono, D. 2023. Rasionalitas Regimen Dosis Gentamisin Pada Pasien Rawat Inap Di RSUP Dr. Kariadi Semarang (Kajian Terhadap Efektivitas Terapi Dan Peningkatan Serum Kreatinin). *Majalah Farmaseutik*, 19(1): 62.
- Randjelovic, P., Veljkovic, S., Stojiljkovic, N., Sokolovic, D. & Ilic, I. 2017. Gentamicin nephrotoxicity in animals: Current knowledge and future perspectives. *EXCLI journal*, 16: 388–399.
- Runtu, A. R., Enggune, M., Pondaag, A., Lariwu, C., Sarayar, C., Pondaag, L., Lolowang, N., Merentek, G., Lontaan, E., & Sumarauw, J. (2024). Penyuluhan Kesehatan Diabetes Mellitus dan Deteksi Kadar Gula Darah pada Lansia. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat Nusantara (KPkMN)*, 5(1), 1492–1499.
- Sattar, A. A., Matin, A. A., Hadwan, M. H., & Hadwan, A. M. (2024). Rapid and effective protocol to measure glutathione peroxidase activity. *Bulletin of the National Research Centre*. <https://doi.org/10.1186/s42269-024-01250-x>
- Suryani, E., Dwirara, T., & Octavia, U. (2024). *Risk Factors For Acute Kidney Injury (Aki) In Patients With Malignancy*. 13(2), 64–73.
- Sheryn Laura Saragi, Formulasi Beads Kalsium Alginat Yang Mengandung Deksametason-Probiotik Tersalut Eudragit Sebagai Sistem Penghantaran Kolon Tertarget, 2022, Skripsi, Fakultas Farmasi UI.
- Svenia P. Jose, Asha S, Krishnakumar IM, Ratheesh Ma, Savitha Santhosh, Sandya S, Girish Kumar B, Pramod, Nephro-Protective Effect Of A Novel Formulation Of Unopened Coconut Inflorescence Sap Powder On Gentamicin Induced Renal Damage By Modulating Oxidative Stress And Inflammatory Markers, 2017: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.117>
- Tian, N.; Li, L.; Ng, J.K.-C.; Li, P.K.-T. The Potential Benefits and Controversies of Probiotics Use in Patients at Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2022, 14, 4044. <https://doi.org/10.3390/nu14194044>
- Vera, B., Azhar, A., Fadrial Karmil, T., Riady, G., & Sabri, M. (2018). pengaruh pemberian vitamin e terhadap kadar malondialdehida (MDA) serum tikus putih (*rattus norvegicus*) diabetes melitus. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*, 2(1), 70–76.
- Wang, H., & Yang, H. (2019). The antioxidant role of dietary minerals in human health: A review. *Biological Trace Element Research*, 189(1), 1-12.
- Yang, K., Fan, M., Wang, X., Xu, J., Wang, Y., Tu, F., ... & Yang, L. (2019). Lactate promotes macrophage polarization through modulation of *NADPH oxidase 2* activity. *Frontiers in Immunology*, 10, 591.

- Yustika, A. R., Aulannia'am, & Prasetyawan, S. (2013). Kadar malondialdehid (mda) dan gambaran histologi pada ginjal tikus putih (. *Student Journal*, 1(2), 222–228.
- Zahra Adiyati, Efek Nefroprotektif Daun Angsana (*Pterocarpus Indicus* Willd.) Ditinjau Dari Volume, Kadar Natrium Dan Kalium Urin Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Gentamisin, 2016, Skripsi, Fakultas Farmasi UI.
- Zhang, G., Chen, W., Chen, W., & Chen, H. (2018). Improving the quality of matured coconut (*Cocos nucifera* Linn.) water by low alcoholic fermentation with *Saccharomyces cerevisiae*: antioxidant and volatile profiles. *Journal of Food Science and Technology*, 55(3), 964–976. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-3004-y>
- Zulaikhah S. Health Benefits of Tender Coconut Water (Tcw). *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2019;10(2):474–80. Available from: <https://ijpsr.com/bft-article/health-benefits-of-tender-coconut-water-tcw/>
- Zulaikhah, S. T. (2020) *Potensi Antioksidan Pada Air Kelapa Muda, Sustainability (Switzerland)*. Available at http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484_Sistem_Pembetungan_Terpusat_Strategi_Melestari.
- Zulaikhah, S. T. *et al.* (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), pp. 500 – 505. doi: 10.5530/pj.2021.13.63.
- Zulaikhah, S. T. (2020). *Potensi Antioksidan pada Air Kelapa Muda*. Semarang: UNISSULA Press.
- Zulaikhah, S. T., Wibowo, J. W., & Wibowo, M. S. B. (2021). Pengaruh Air Kelapa Muda Terhadap Kadar Antioksidan Endogen Akibat Paparan Asap Rokok pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Jurnal Penelitian Kesehatan" SUARA FORIKES"(Journal of Health Research" Forikes Voice")*, 12(3), 290-293.
- Abouzed, T. K., Sherif, E. A. E., Barakat, M. E. S., Sadek, K. M., Aldhahrani, A., Nasr, N. E., Eldomany, E., Khailo, K., & Dorghamm, D. A. (2021). Assessment of gentamicin and cisplatin-induced kidney damage mediated via necrotic and apoptosis genes in albino rats. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-03023-4>
- Afrianti, I., & Halimudin. (2022). Lokasi Infark dengan Kejadian Acute Kidney Injury pada Pasien dengan STEMI Infark location with the acute kidney injury

among Patients with STEMI infarct anterior and inferior, acute kidney injury. *Jurnal Ilmu Keperawatan*, 10, 1.

Al-Amer, H. A., Al-Sowayan, N. S., Alfheaid, H. A., Althwab, S. A., Alrobaish, S. A., Hamad, E. M., Musa, K. H., & Mousa, H. M. (2023). Oral administration of naringenin and a mixture of coconut water and Arabic gum attenuate oxidative stress and lipid peroxidation in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(21), 10427–10437. https://doi.org/10.26355/eurev_202311_34317

Ali, B. H., Al Za'abi, M., Blunden, G., & Nemmar, A. (2011). Experimental Gentamicin Nephrotoxicity and Agents that Modify it: A Mini-Review of Recent Research. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 109(4), 225–232. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00728.x>

Ayuwardani, N., & Susilowati. (2018). Pengaruh Pola Makan terhadap Kadar Malondialdehid Plasma sebagai upaya Pencegahan Diabetes Mellitus di Usia Remaja. *Jurnal Keperawatan*, 11(2), 27–32.

Azra, J. M., Setiawan, B., Nasution, Z., Sulaeman, A., & Estuningsih, S. (2023). Kandungan Gizi dan Manfaat Air Kelapa terhadap Metabolisme Diabetes: Kajian Naratif. *Amerta Nutrition*, 7(2), 317–325. <https://doi.org/10.20473/amnt.v7i2.2023.311-319>

Baranska, J. K., Boguszezewska, K., Adamus-Grabicka, A., & Karwowski, B. T. (2020). Two faces of vitamin c—antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051501>

Bergin, P., Leggett, A., Cardwell, C. R., Woodside, J. V., Thakkinstian, A., Maxwell, A. P., & McKay, G. J. (2021). The effects of vitamin E supplementation on malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, 22(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02328-8>

Caron, J., & Markusen, J. R. (2016). *Martindale*. 1–23.

Cordiano, R., Gioacchino, M. Di, Mangifesta, R., Panzera, C., Gangemi, S., & Minciullo, P. L. (2023). Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update Raffaele. *New Journal of Chemistry*, 47(18), 8524–8537. <https://doi.org/10.1039/d2nj03078k>

- de Sire, A., de Sire, R., Curci, C., Castiglione, F., & Wahli, W. (2022). Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating Microbiota and Bone Health: The Gut-Bone Axis. *Cells*, 11(4), 1–21. <https://doi.org/10.3390/cells11040743>
- Devitasari, R., & Basuki, S. (2022). Peran Vitamin E pada Kulit. *Jurnal Klinik Dan Riset Kesehatan*, 1(2), 116–126. <https://doi.org/10.11594/jk-risk.01.2.6>
- Dewi, A. sinta, Atifah, Y., Farma, S. A., Yuniarti, E., & Fadhilla, R. (2021). Pentingnya Konsumsi Probiotik untuk Saluran Pencernaan dan Kaitannya dengan Sistem Kekebalan Tubuh Manusia. *Universitas Negeri Padang*, 01(2021), 149–156.
- Dianti, R. R., Rusdi, R., & Evriyani, D. (2017). Kadar Malondialdehid Dan Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase Pada Hipertensi Dan Normotensi. *Bioma*, 12(1), 50. [https://doi.org/10.21009/bioma12\(1\).6](https://doi.org/10.21009/bioma12(1).6)
- Elgazzar, D., Aboubakr, M., Bayoumi, H., Ibrahim, A. N., Sorour, S. M., El-Hewaity, M., Elsayed, A. M., Shehata, S. A., Bayoumi, K. A., Alsieni, M., Behery, M., Abdelrahman, D., Ibrahim, S. F., & Abdeen, A. (2022). Tigecycline and Gentamicin-Combined Treatment Enhances Renal Damage: Oxidative Stress, Inflammatory Reaction, and Apoptosis Interplay. *Pharmaceuticals*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/ph15060736>
- Fadlilah, A. R., & Lestari, K. (2023). Review : Peran Antioksidan Dalam Imunitas Tubuh. *Farmaka*, 21(2), 171–178.
- Famurewa, A. C., Aja, P. M., Maduagwuna, E. K., Ekeleme-Egedigwe, C. A., Ufebe, O. G., & Azubuike-Osu, S. O. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of virgin coconut oil supplementation abrogate acute chemotherapy oxidative nephrotoxicity induced by anticancer drug methotrexate in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 96(December), 905–911. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.008>
- Farapti dan Sayagono, S. (2014). Air Kelapa Muda - Pengaruhnya Terhadap Tekanan Darah. *Cdk-223*, 41(12), 896–900.
- Favier, A. E., Cadet, J., Kalyanaraman, B., & Fontecave, M. (2020). *Analysis of Free Radicals*.
- Fu, J.-Y., Che, H.-L., Tan, D. M.-Y., & Teng, K.-T. (2014). Bioavailability of

- tocotrienols: evidence in human studies. *Nutrition & Metabolism*, 11(1), 5.
<https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-5>
- Galli, F., Azzi, A., Birringer, M., Cook-Mills, J. M., Eggersdorfer, M., Frank, J., Cruciani, G., Lorkowski, S., & Özer, N. K. (2017). Vitamin E: Emerging aspects and new directions. *Free Radical Biology & Medicine*, 102, 16–36.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.09.017>
- Gandhi, M., Aggarwal, M., Puri, S., & Singla, S. K. (2013). Prophylactic effect of coconut water (*Cocos nucifera* L.) on ethylene glycol induced nephrocalcinosis in male wistar rat. *International Braz J Urol*, 39(1), 108–117.
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.01.14>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1985). *Free radicals in biology and medicine*.
<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:84436692>
- Hernikasari, I., Ali, H., & Hadita, H. (2022). Model Citra Merek Melalui Kepuasan Pelanggan Bear Brand: Harga Dan Kualitas Produk. *Jurnal Ilmu Manajemen Terapan*, 3(3), 329–346. <https://doi.org/10.31933/jimt.v3i3.837>
- Hobson, R. (2016). Vitamin E and wound healing: an evidence-based review. *International Wound Journal*, 13(3), 331–335.
<https://doi.org/10.1111/iwj.12295>
- Indonesia, H. S. K. R. (2022). *Kasus Gagal Ginjal Akut Pada Anak Meningkat, Kemenkes Minta Orang Tua Waspada*.
- Infante, B., Franzin, R., Madio, D., Calvaruso, M., Maiorano, A., Sangregorio, F., Netti, G. S., Ranieri, E., Gesualdo, L., Castellano, G., & Stallone, G. (2020). Molecular mechanisms of AKI in the elderly: From animal models to therapeutic intervention. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 1–23.
<https://doi.org/10.3390/jcm9082574>
- Jaelani, A. Q., Arif, S. K., Muchtar, F., Nurdin, H., Salam, S. H., & Tanra, A. H. (2023). Hubungan Neutrophil-Lymphocyte Ratio dengan Kejadian Acute Kidney Injury Pada Pasien Sepsis yang Dirawat di Intensive Care Unit (ICU). *Majalah Anestesia & Critical Care*, 41(3), 143–154.
<https://doi.org/10.55497/majanestcricar.v41i3.304>
- Khuzaimah, A., Hadju, V., As, S., Abdullah, N., Bahar, B., Riu, D. S., & Kesehatan, K. R. (2015). Effect of honey and *Moringa oleifera* leaf extracts

- supplementation for preventing DNA damage in passive smoking pregnancy. *Core.Ac.Uk*, 24(1), 138–145. <https://core.ac.uk/download/pdf/249334805.pdf>
- Liu, P., Feng, Y., Wang, Y., Zhou, Y., & Zhao, L. (2015). Protective effect of Vitamin E against acute kidney injury. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 26, S2133–S2144. <https://doi.org/10.3233/BME-151519>
- Mulianto, N. (2020). Malondialdehid sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Berbagai Penyakit Kulit. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(1), 39–44.
- Nazarina, N., Christijani, R., & Sari, Y. D. (2013). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kadar malondialdehyde plasma pada penyandang diabetes mellitus tipe 2. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 9(3), 139. <https://doi.org/10.22146/ijcn.15447>
- Nugraha, P., Samsuri, S., & Berata, I. K. (2018). Pengaruh Pemberian Vitamin E dan Etinil Estradiol Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Indonesia Medicus Veterinus*, 7(3), 284. <https://doi.org/10.19087/imv.2018.7.3.284>
- Olivia, N. (2017). PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN E TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGIS TUBULUS PROKSIMAL GINJAL PADA MENCIT BETINA DEWASA (*Mus musculus L*) YANG MENDAPAT LATIHAN FISIK MAKSIMAL. *Jurnal Riset Hesti Medan Akper Kesdam I/BB Medan*, 1(1), 30. <https://doi.org/10.34008/jurhesti.v1i1.5>
- Prawira, A. Y., Farida, W. R., Darusman, H. S., Novelina, S., & Agungpriyono, S. (2018). Vitamin E (Alpha Tocopherol) Level in the Dorsal Skin of Sunda Porcupine (*Hystrix javanica*). *Jurnal Riset Veteriner Indonesia (Journal of The Indonesian Veterinary Research)*, 2(2), 56–62. <https://doi.org/10.20956/jrvi.v2i2.4836>
- Preetha, P. P., Girija Devi, V., & Rajamohan, T. (2013). Comparative effects of mature coconut water (*Cocos nucifera*) and glibenclamide on some biochemical parameters in alloxan induced diabetic rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(3), 481–487. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000027>
- Putri, N., Setyaningsih, Y., & Lestyanto, D. (2023). Hubungan usia dan jenis kelamin dengan kadar malondialdehid dengan pemberian aktivitas fisik: scoping review. *Holistik Jurnal Kesehatan*, 17, 455–464. <https://doi.org/10.33024/hjk.v17i6.12585>

- Runtu, A. R., Enggune, M., Pondaag, A., Lariwu, C., Sarayar, C., Pondaag, L., Lolowang, N., Merentek, G., Lontaan, E., & Sumarauw, J. (2024). Penyuluhan Kesehatan Diabetes Mellitus dan Deteksi Kadar Gula Darah pada Lansia. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat Nusantara (KPkMN)*, 5(1), 1492–1499.
- Sattar, A. A., Matin, A. A., Hadwan, M. H., & Hadwan, A. M. (2024). Rapid and effective protocol to measure glutathione peroxidase activity. *Bulletin of the National Research Centre*. <https://doi.org/10.1186/s42269-024-01250-x>
- Suryani, E., Dwirara, T., & Octavia, U. (2024). *Risk Factors For Acute Kidney Injury (Aki) In Patients With Malignancy*. 13(2), 64–73.
- Tian, N., Li, L., Ng, J. K. C., & Li, P. K. T. (2022). The Potential Benefits and Controversies of Probiotics Use in Patients at Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 14(19), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu14194044>
- Vera, B., Azhar, A., Fadrial Karmil, T., Riady, G., & Sabri, M. (2018). pengaruh pemberian vitamin e terhadap kadar malondialdehida (MDA) serum tikus putih (*rattus norvegicus*) diabetes melitus. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*, 2(1), 70–76.
- Yustika, A. R., Aulannia'am, & Prasetyawan, S. (2013). Kadar malondialdehid (mda) dan gambaran histologi pada ginjal tikus putih (. *Student Journal*, 1(2), 222–228.
- Zhang, G., Chen, W., Chen, W., & Chen, H. (2018). Improving the quality of matured coconut (*Cocos nucifera* Linn.) water by low alcoholic fermentation with *Saccharomyces cerevisiae*: antioxidant and volatile profiles. *Journal of Food Science and Technology*, 55(3), 964–976. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-3004-y>