

**PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK AIR KELAPA MUDA DAN
VITAMIN E TERHADAP KADAR IL-1**

**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:

**Diva Faradisha
30102100065**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2025

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK AIR KELAPA MUDA DAN VITAMIN E
TERHADAP KADAR IL-1**
**Studi Eksperimental pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Jantan Galur Wistar yang
di Induksi Gentamisin**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Diva Faradisha
30102100065

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal, 13 Maret 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing



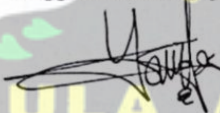
Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM. M.Kes

Anggota Tim Penguji I



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

Anggota Tim Penguji II



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

Semarang, 13 Maret 2025

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Diva Faradisha

NIM : 30102100065

Dengan ini saya nyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK AIR KELAPA MUDA DAN VITAMIN E
TERHADAP KADAR IL-1**

**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, 5 Februari 2025

Yang menyatakan



10000
METEKA
TEMPER
A31ALX 1641V

Diva Faradisha

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbi lalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugerah dan rahmat-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan Skripsi yang berjudul: "**PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK AIR KELAPA MUDA DAN VITAMIN E TERHADAP KADAR IL-1 Studi Eksperimental pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Jantan Galur Wistar yang di Induksi Gentamisin**". Skripsi ini penulis susun untuk melengkapi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

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

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum., selaku Rektor Universitas Islam Sultan UNISSULA Agung (UNISSULA) Semarang.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM. M.Kes selaku dosen pembimbing atas segala kontribusi keilmuannya dan keluangan waktu serta pikiran dalam membimbing penulis hingga Skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Seluruh staff karyawan FK Unissula yang ikut serta dalam membantu menyelesaikan penulisan skripsi ini.
5. Kedua orang tua saya, Papa Kotim dan Mama Nur Solikhati yang selalu

memberikan kasih sayang, doa, nasihat, harapan, serta kesabaran yang luarbiasa dalam setiap langkah, yang merupakan anugrah terbesar yang menyertai langkah.

6. Keluarga besar saya, Adik, Kakek, dan Nenek yang telah memberikan doa dan dukungan untuk kelancaran penulisan skripsi ini.
7. Teman seperjuangan skripsi saya Ridzwa Daimah, Hanna Avieka Fulaina, Falentin Zeta Kumalasari, Gradis Amalia, Fitri Andriyani, Eisha Ira Maharani, Nia Karshela, Erna Sarofah, Calista Hadiani Ratu Pertiwi yang telah berjuang dan banyak mensupport saya.
8. Semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam penelitian ini dan tidak dapat disebutkan satu-persatu.

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

Wassalamu 'alaikum Wr.Wb.

Semarang, 5 Febuari 2025
Penulis,



Divia Faradisha

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	1
LEMBAR PENGESAHAN	i
SURAT PERNYATAAN	ii
PRAKATA.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
INTISARI	xi
BAB 1 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 Interleukin-1.....	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Famili IL-1	7
2.1.3 Peran radikal bebas, stress oksidatif dan IL-1	7
2.2 Probiotik.....	8
2.2.1 Definisi dan fungsi	8

2.2.2 Mekanisme Kerja Probiotik.....	9
2.3 Air Kelapa Muda.....	10
2.3.1 Definisi	10
2.3.2 Taksonomi	10
2.3.3 Morfologi.....	11
2.3.4 Efek farmakologi Air Kelapa Muda	12
2.4 Vitamin E	14
2.5 Kerusakan Ginjal	15
2.6 Gentamisin	16
2.7 Pengaruh Kombinasi Probiotik Air Kelapa Muda dan Vitamin E Terhadap Kadar IL-1 pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Gentamisin	17
2.8 Kerangka Teori.....	22
2.9 Kerangka Konsep.....	23
2.10 Hipotesis	23
BAB III METODE PENELITIAN	24
3.1 Jenis Penelitian Dan Rancangan Penelitian	24
3.2 Variabel dan Definisi Operasional	25
3.2.1 Variabel Penelitian	25
3.2.2 Definisi Operasional.....	25
3.3 Populasi dan Sampel	26
3.3.1 Populasi Penelitian	26
3.3.2 Populasi Penelitian	26
3.2.3 Kriteria Inklusi.....	27
3.2.4 Kriteria eksklusi.....	27
3.2.5 Kriteria Drop out	27
3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian.....	28
3.4.1 Instrumen Penelitian.....	28
3.4.2. Bahan Penelitian	28
3.5 Cara Penelitian	29

3.5.1 Pengajuan Ethnical Clearance	29
3.5.2 Persiapan Sampel.....	29
3.5.3 Induksi Gentamisin pada Tikus yang di Induksi Gentamisin	29
3.5.4 Pembuatan Probiotik Air Kelapa Muda.....	30
3.5.5 Penetapan dosis Vitamin E	30
3.5.6 Adaptasi Hewan coba.....	30
3.5.7 Menyiapkan Kandang Tikus Beserta Tempat Pakan dan Minumnya	31
3.5.8 Pemberian Perlakuan	31
3.5.9 Proses Terminasi Hewan Coba, Pengambilan Sampel Darah	32
3.6 Alur Penelitian	33
3.7 Tempat dan waktu penelitian.....	34
3.7.1 Tempat Penelitian.....	34
3.7.2 Waktu Penelitian.....	34
3.8 Analisis Hasil	34
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	35
4.1 Hasil Penelitian	35
4.1.1 Gambaran penelitian.....	35
4.1.2 Gambaran kadar IL-1 antar kelompok	36
4.1.3 Hasil analisis kadar IL1	37
4.2 Pembahasan.....	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	42
5.1 Kesimpulan	42
5.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Hasil Uji Normalitas, Homogenitas Dan Perbandingan Kadar IL-1 Antar Kelompok.....	37
Tabel 4. 2 Hasil Uji Perbandingan Kadar IL-1 Antar Dua Kelompok.....	37



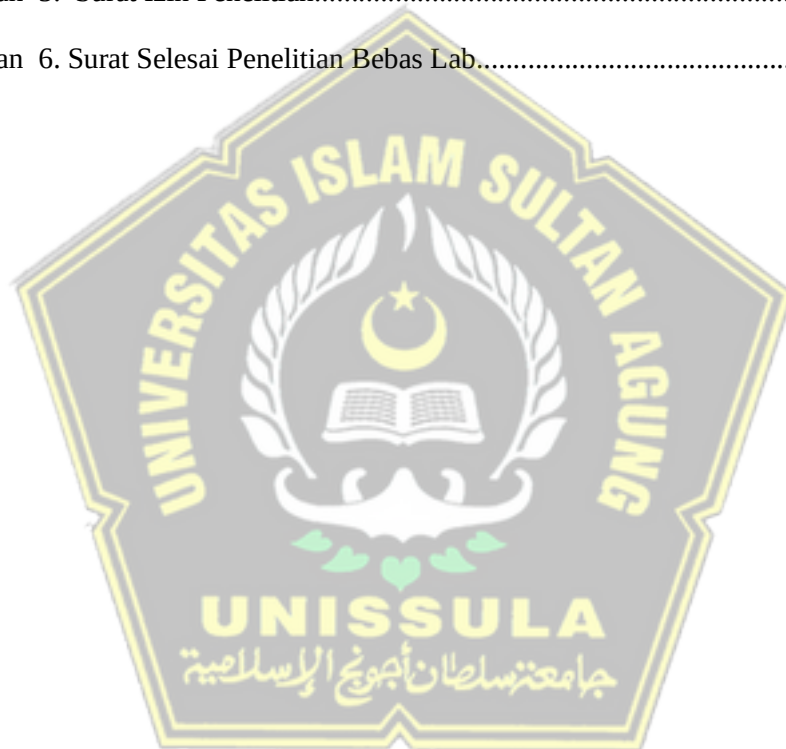
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori.....	22
Gambar 2.2 Kerangka Konsep	23
Gambar 3.1 Desain Penelitian.....	24
Gambar 3.2 Alur Penelitian.....	33
Gambar 4.1 Grafik Bar Rerata dan Standar Deviasi Kadar IL-1	36



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Hasil Penelitian Kadar IL-1.....	49
Lampiran 2. Hasil Uji Statistika.....	50
Lampiran 3. Proses Penelitian.....	52
Lampiran 4. Etichal Clearance.....	53
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian.....	54
Lampiran 6. Surat Selesai Penelitian Bebas Lab.....	55



INTISARI

Kerusakan ginjal akibat gentamisin dapat meningkatkan kadar IL-1, yang berperan dalam proses inflamasi. Air kelapa muda dan Vitamin E dikenal memiliki sifat anti inflamasi dan antioksidan yang dapat membantu menurunkan kadar IL-1. Probiotik mempunyai efek antibiotik dimana dapat mencegah dari kematian sel endotel akibat oksidan dan IL-1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi probiotik air kelapa muda dan Vitamin E terhadap kadar IL-1 pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi gentamisin.

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental dengan *rancangan post test only control group design* dengan sampel 24 ekor tikus jantan, 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 induksi gentamisin, probiotik air kelapa muda dan vitamin E. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar IL-1 menggunakan ELISA reader.

Rerata kadar IL-1 tertinggi pada K2 ($1,58 \pm 0,05$ pg/ml) sedangkan K1 yang terendah ($0,27 \pm 0,03$ pg/ml) diikuti dengan K4 ($0,42 \pm 0,04$ pg/ml) dan K3 ($0,53 \pm 0,03$ pg/ml). Hasil analisis *oneway anova* menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p=0,000$; $p<0,05$). Hasil uji *Post Hoc LSD* didapatkan perbedaan antar masing-masing kelompok yang signifikan ($p<0,05$).

Terdapat pengaruh signifikan pemberian kombinasi probiotik air kelapa muda dan Vitamin E terhadap kadar IL-1 pada tikus jantan yang diinduksi gentamisin.

Kata kunci: Probiotik, Air kelapa muda, Vitamin E, IL-1, Gentamisin

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Acute kidney injury (sebelumnya disebut kerusakan ginjal akut) merupakan ketidakmampuan ginjal dalam mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit yang ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), berlangsung secara tiba-tiba dan dapat Kembali normal. *Acute kidney injury* terbanyak disebabkan karna adanya penggunaan obat-obatan, salah satunya gentamisin. Air kelapa muda mempunyai efek sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Peneliti sebelumnya membuktikan bahwa air kelapa muda mampu mencegah inflamasi pada tikus kondisi Diabetes Melitus yang ditandai dengan penurunan kadar IL-1, IL-6, TNF- α (Zulaikhah et al., 2021). Air kelapa muda mencegah glukosa dan fruktosa sehingga dapat dimanfaatkan sebagai minuman probiotik dengan meningkatnya IL-1. Probiotik mempunyai efek antibiotik dimana dapat mencegah dari kematian sel endotel akibat oksidan dan IL-1 (Patra, 2018). Vitamin E pada dosis 1,8 IU/200 g/BB/hari selama 14 hari dapat menghambat produksi berbagai sitokin pencetus inflamasi diantaranya *C Reactive Protein* (CRP), IL-1 dan *tumor necrosis factor* (TNF- α) (Zulaikhah et al., 2021). Vitamin E mempunyai efek antioksidan akan tetapi belum pernah ada penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kombinasi probiotik air kelapa muda dan Vitamin E terhadap kadar IL-1.

Penderita kerusakan ginjal di Indonesia, memiliki prevalensi mencapai 70 ribulebih. Data beberapa pusat nefrologi di Indonesia diperkirakan insidens dan prevalensi penyakit ginjal kronik masing-masing berkisar 100 – 150/1 juta penduduk dan 200 – 250/1 juta penduduk. Penelitian *world health organization* (WHO) pada tahun 1999 memperkirakan di Indonesia akan mengalami peningkatan penderita kerusakan ginjal antara tahun 1995 – 2025 sebesar 414% (Isro'in & Rosjidi, 2014). Interleukin-1 merupakan sitokin proinflamasi yang penting pada cedera sel, namun juga pada homeostatis sel, jaringan serta organ. Reaksi inflamasi memiliki hubungan erat dengan kerusakan jaringan yang muncul akibat paparan radikal bebas dalam jumlah yang besar yang terkandung dalam gentamicin. Kadungan *Reactive Oxygen Species* (ROS) menyebabkan terjadinya hal tersebut (Isro'in & Rosjidi, 2014).

Pengendalian Interleukin-1 akibat pemberian gentamicin perlu diupayakan dengan cara melalui penghambatan radikal bebas dengan memberikan asupan antioksidan eksogen yang bisa didapat dari air kelapa muda. Penelitian yang telah dilakukan menginformasikan bahwa air kelapa muda mengandung L-arginine (30 mg/dL) yang mampu menurunkan radikal bebas. Air kelapa muda juga mengandung Vitamin C (15 mg/100mL) yang secara signifikan dapat menurunkan peroksidasi lipid pada tikus coba (Anithakumari, 2017). Vitamin E merupakan antioksidan yang dapat digunakan untuk mengendalikan produksi IL-1 akibat pemberian gentamicin. Penelitian terdahulu menginformasikan penggunaan. hasil penelitian sebelumnya didapatkan hasil bahwa probiotik memiliki peran aktif dalam meningkatkan sistem kekebalan tubuh dengan menggunakan bahan air kelapa. Minuman probiotik dari

bahan air kelapa muda tentunya lebih tahan lama jika dibandingkan dengan air kelapa biasa, maka dari itu perlu dilakukan pembuatan minuman probiotik dari bahan air kelapa (Zulaikhah et al., 2022).

Terkait dengan efek gentamicin terhadap berbagai kejadian penyakit kronik dan sistemik yang terjadi akibat proses inflamasi yang diinduksi oleh kemunculan radikal bebas akibat pemberian gentamicin. Penelitian ini bermaksud mengetahui bagaimana peran pemberian air kelapa muda dan Vitamin E yang terkenal memiliki sifat antioksidan terhadap kadar IL-1 yang merupakan sitokin proinflamasi. Penelitian ini akan dicobakan pada tikus putih Jantan galur Wistar yang diberikan induksi gentamicin.

1.2 Rumusan Masalah

Adakah pengaruh kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E terhadap kadar IL-1 pada tikus putih Jantan galur Wistar yang diinduksi gentamicin?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh kombinasi probiotik air kelapa muda dan Vitamin E terhadap kadar IL-1 pada tikus putih Jantan galur Wistar yang diinduksi gentamicin.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar tanpa induksi gentamisin
2. Untuk mengetahui rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus

putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi gentamisin

3. Untuk mengetahui rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi gentamisin + probiotik air kelapa muda

4. Untuk mengetahui rerata kadar IL-1 pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi gentamisin + probiotik air kelapa muda + vitamin E

5. Untuk menganalisis perbedaan rerata kadar IL-1 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

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan studi lebih lanjut mengenai efek kombinasi probiotik air kelapa muda dan Vitamin E terhadap kadar IL-1 pada tikus putih jantan galur Wistar, khususnya dalam kaitannya dengan kerusakan ginjal yang disebabkan oleh induksi gentamisin.

1.4.2 Manfaat praktis

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan pemahaman kepada masyarakat mengenai keuntungan air kelapa muda dan Vitamin E dalam melindungi serta memperbaiki kerusakan ginjal.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Interleukin-1

2.1.1 Definisi

Interleukin-1 (IL-1) adalah jenis sitokin yang awalnya diekspresikan oleh sel darah putih. IL-1 diproduksi oleh berbagai sel dalam tubuh dan berperan penting dalam mengaktifkan serta mendiferensiasi sistem kekebalan tubuh, termasuk dalam proses maturasi, proliferasi, migrasi, serta adhesi. IL-1 juga memiliki karakteristik sebagai agen proinflamasi dan antiinflamasi. IL-1 memiliki fungsi utama yaitu memodulasi pertumbuhan, aktivasi inflamasi, dan diferensiasi selama terjadi respon imun. IL-1 terdiri dari beberapa kelompok protein yang dapat menyebabkan berbagai reaksi pada sel dan jaringan dengan cara mengikat reseptor berafinitas tinggi pada permukaan sel (Abubakar et al., 2023).

IL-1 merupakan sitokin pro-inflamasi yang disekresikan oleh makrofag, sel B, Fibroblas, granular limfosit besar, endotel, dan astrosit. IL-1 mengaktifkan limfosit, meningkatkan adhesi leukosit atau endotel, menstimulasi makrofag, demam akibat stimulasi hipotalamus dan pelepasan protein fase akut oleh hati, juga dapat menyebabkan apoptosis diberbagai jenis sel (Abubakar et al., 2023).

2.1.2 Famili IL-1

Keluarga sitokin IL-1 mencakup 11 protein (IL-1F1 hingga IL-1F11) yang dikodekan dengan 11 gen berbeda, berperan sebagai sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Keluarga IL-1 dibagi menjadi tiga subfamili berdasarkan panjang prekursor protein dan bagian N-terminal *pro-pieces* dari setiap prekursor. Subfamili IL-1 terdiri dari IL- α , IL- β , dan IL-33, yang memiliki *pro-pieces* terpanjang dengan panjang 270 asam amino. Subfamili IL-18 dan IL-37 juga memiliki *pro-pieces* panjang, yaitu 190 asam amino. Sedangkan, subfamili IL-36 yang terdiri dari IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , dan IL-38 memiliki *pro-pieces* terpendek, yaitu 150 asam amino (Andi Ita Maghfirah et al., 2023).

2.1.3 Peran radikal bebas, stress oksidatif dan IL-1

Respon berlebihan terhadap radikal bebas seperti ROS mengakibatkan stress oksidatif, yang merupakan gambaran ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan kemampuan sel dalam melawannya (Tania, 2018). Molekul-molekul radikal bebas berpengaruh pada onset dan perkembangan inflamasi pada berbagai organ. Pada tahap awal inflamasi, akan terbentuk sitokin-sitokin proinflamasi melalui aktivasi *nuclear factor kappa beta* (NF- κ B). NF- κ B kemudian bertranslokasi ke nucleus dan menginduksi transkripsi gen target salahsatu diantaranya IL-1 (β). Inflamasi sendiri juga dapat berkontribusi pada peningkatan ROS, sementara itu stress oksidatif yang sudah terjadi juga semakin memperparah kondisi inflamasi. keterkaitan antara ROS dan inflamasi melalui aktivasi jalur NF- κ B (Minatel et al., 2016).

Peningkatan produksi ROS dalam sel baik itu melalui oksidasi *nicotinamideadenine dinucleotide phosphate* (NADPH) atau melalui *electron transport chain* (ETC) mitokondrial dikenali oleh kompleks *thiredoxin* (Trx) dan *Thioredoxin interacting protein* (TXINIP), yang kemudian keduanya dipisahkan dan TXINP diikatkan dengan NLRP3. Pristiwa tersebut diikuti dengan aktivasi NLRP3 dan perekrutan *apoptosis-associated speck-like protein* (ASC) serta *protein pro-caspase 1/12*, sehingga menyebabkan aktivasi pembentukan inflammasome. Inflammasome NLRP3 yang aktif kemudian mempromosi pro-IL-1 β untuk mengaktivasi IL-1 β untuk mensekresi sel-sel inflamasi. NLRP3 adalah reseptor sitoplasmik yang berinteraksi dengan ASC dan merekrut *procaspase-1* (Minatelet al., 2016).

2.2 Probiotik

2.2.1 Definisi dan fungsi

Probiotik merujuk pada mikroorganisme yang dapat memberikan dampak positif bagi kesehatan jika dikonsumsi dalam jumlah yang memadai (*World Health Organization*). Probiotik merupakan bahan yang mengandung bakteri asam laktat, mikroorganisme yang paling umum digunakan (Yuniastuti, 2015). Probiotik memiliki karakteristik sebagai senyawa anti mikroba melalui pembentukan senyawa seperti senyawa asam organik dan senyawa anti mikroba. Probiotik bekerja melalui mekanisme perbaikan barrier epitel dan peningkatan adhesi terhadap mukosa intestinal, dimana probiotik bertindak sebagai pencegahan kerusakan epitel yang diinduksi sitokin (Angelina, 2022). Probiotik dapat meningkatkan efek modulasi kekebalan dan anti inflamasi

melalui berbagai sistem sinyal (de Faria Barros *et al.*, 2018).

Mikroorganisme probiotik yang paling sering diteliti saat ini meliputi *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Escherichia coli*, *Enterococcus*, serta beberapa jenis lainnya. Probiotik diketahui memiliki kemampuan untuk memengaruhi seluruh tubuh melalui modulasi sistem imun (Kurian *et al.*, 2020). Bakteri Asam Laktat (BAL) tipe *Lactobacillus casei* digunakan dalam proses pembuatan minuman probiotik dari air kelapa muda ini.

2.2.2 Mekanisme Kerja Probiotik

Probiotik memiliki banyak peran dan fungsi salah satunya aktivitas antibakteri dengan cara menurunkan pH luminal, bertindak sebagai penghambat invasi bakteri, dan menghalangi perlekatan bakteri pada sel epitel. Selain itu, probiotik meningkatkan fungsi *barrier* dengan meningkatkan produksi lender serta sebagai imunomodulator dengan bekerja pada sel dendritik, sel epitel, monosit, makrofag, limfosit (sel T, limfosit B, redistribusi sel T, sel *natural killer*) (Anurogo, 2014).

2.2.3 Syarat probiotik

Probiotik yang ideal memiliki ciri ciri seperti efektif dalam memberikan manfaat kesehatan, tidak bersifat pathogen, tidak resisten terhadap antibiotik, dan dapat memproduksi agent mikroba untuk meningkatkan perlindungan dalam usus (Angelia, 2022). Dalam proses produksi ataupun penyimpanan, viabilitas probiotik dapat dipengaruhi berbagai faktor seperti temperatur, keberadaan asam lambung, stress oksidatif, kandungan air, dan pengaruh bahan lain yang terdapat dalam formulasi (Sheryn, 2022).

2.3 Air Kelapa Muda

2.3.1 Definisi

Kelapa (*Cocos nucifera L.*) adalah tumbuhan golongan palm (*Arecaceae*). Air kelapa sangat baik untuk dikonsumsi karena mempunyai kandungan elektrolit dan juga glukosa yang memiliki sifat isotonik. Air kelapa muda (umur 8 bulan) memiliki kandungan mineral yang tinggi didalamnya yaitu kalium. Air yang berasal dari kelapa berusia 8 bulan dikenal sebagai minuman sehat tanpa bahan pengawet yang kaya akan nutrisinya karena mengandung glukosa, vitamin, serta mineral. Air yang berasal dari kelapa yang berusia 8 bulan dikenal memiliki khasiat untuk Kesehatan. Banyak peneliti yang sudah meneliti khasiat dari kelapa muda sebagai minuman topik yang terbaik serta digunakan sebagai diuretik dan digunakan untuk perawatan ginjal, serta pada keadaan darurat air kelapa dipakai untuk cairan infus (Joseph I Sigit School of Pharmacy, Institut Teknologi Ba, 2012). Air kelapa muda dijuluki sebagai “fluid of life”, disebut sebagai Tender Coconut Water (TWC). Tender artinya dagingnya yang lembut seperti Jelly. Air kelapa muda merupakan minuman isotonik alami yang memiliki kandungan hampir sama dengan plasma darah tubuh (Siti Thomaset al., 2017).

2.3.2 Taksonomi

Dalam sistem klasifikasi tumbuhan, tanaman kelapa (*Cocos nucifera L.*) ditempatkan dalam kategori berikut:

Kingdom : *Plantae* (tumbuh-tumbuhan)

Phylum : *Spermatophyta* (Tumbuh berbiji)

Kelas : *Monocotyledoneae* (Biji berkeping satu)

Ordo : *Arales (Spadiciflorae)*

Famili : *Arecaceae (Palmae)*

Sub family : *Cocodieae (cocinae)*

Genus : *Cocoa*

Spesies : *Cocos nucifera (linneaus)*

2.3.3 Morfologi

Buah kelapa adalah bagian yang paling bernilai dari tanaman kelapa karena kandungan gizi dan nilai ekonominya yang tinggi. Buah kelapa terdiri dari empat bagian utama, yaitu 35% sabut, 12% tempurung, 28% daging, dan 25% air. Umumnya, buah kelapa dimanfaatkan untuk diolah menjadi berbagai jenis makanan, minuman, serta bahan baku pembuatan minyak (Prayogi et al., 2018). Susunan bagian-bagian buah kelapa pada satu buah adalah sebagai berikut:

- a. *Eksocarp* atau kulit buah kelapa, yang pada tiga bulan pertama setelah penyerbukan memiliki warna putih kehijau-hijauan, akan mengalami perubahan warna menjadi kuning dan coklat setelah 3-6 bulan berikutnya.
- b. Daging buah kelapa (*mesocarp*) pada tiga bulan pertama terdiri dari air, serat, dan klorofil, sementara setelah tiga bulan berikutnya, terbentuk minyak dan karoten.
- c. Cangkang buah kelapa (*endocarp*) pada awalnya tipis dan lembut, namun setelah mencapai usia tiga bulan, cangkang menjadi lebih tebal, keras, dan warnanya berubah dari putih menjadi cokelat muda, kemudian cokelat.
- d. Air kelapa muda merupakan cairan yang terdapat dalam kelapa yang belum matang. Cairan ini memiliki nilai gizi yang tinggi, mengandung

protein, vitamin, mineral, serta sifat anti-racun karena adanya enzim tannin yang berfungsi untuk menguraikan racun.

2.3.4 Efek farmakologi Air Kelapa Muda

Adapun efek farmakologi yang dihasilkan dari air kelapa muda dijabarkan sebagai berikut:

a. Sebagai minuman elektrolit alami

Air kelapa memiliki kandungan rendah kalori dan lemak, tetapi kaya akan gula, vitamin, asam amino, dan mineral, oleh karena itu, ini merupakan alternatif alami untuk minuman olahraga buatan untuk mengisi elektrolit setelah berolahraga (Giri et al., 2018). Jumlah kalium yang tinggi dalam air kelapa diperlukan untuk menjaga tekanan osmotik didalam serta diluar sel, sehingga air kelapa muda cocok sebagai minuman isotonik (Halim et al., 2018).

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

2.3.5 **Meningkatkan aktivitas antioksidan**

Air kelapa muda dapat menaikkan kadar enzim antioksidan sebuah penelitian melaporkan bahwa cuka air kelapa telah membantu menurunkan kerusakan hati yang diinduksi asetaminofen dengan memulihkan aktivitas antioksidan dan menekan proses peradangan. Zat gizi mikro, seperti ion anorganik serta vitamin hadir yang terkandung pada air kelapa memainkan peran penting dalam membantu sistem pertahanan antioksidan didalam tubuh manusia (Mohamad *et al.*, 2018). Beberapa bukti menunjukkan aksi antioksidan air kelapa. Pemberian air kelapa (6 mL/100g berat badan) pada tikus betina yang diinduksi menggunakan karbon tetraklorida (CCL₄) memulihkan aksi enzim antioksidan (superoksida dismutase dan kadar katalase) dan mengurangi peroksidasi lipid (Lima *et al.*, 2015).

2.3.6 **Mencegah stress oksidatif**

Air kelapa muda yang berumur sekitar 5-7 bulan mampu mengurangi tekanan sistolik, dapat menurunkan trigliserida, serta asam lemak bebas. Tikus dengan diet fruktosa yang diberikan air kelapa muda dapat mengurangi kadar IL-1 digunakan sebagai parameter peroksidasi lipid serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan. (Bhagya *et al.*, 2012). Air kelapa muda dapat mencegah stress oksidatif akibat paparan merkuri pada penambang emas tradisional (Zulaikhah & Sampurna, 2016).

2.3.7 **Berefek Antiinflamasi**

Menurut Rao & Najam (2016) air kelapa memiliki kandungan flavonoid, komponen tersebut mempengaruhi efek antiinflamasi yang kuat karena dapat menghambat sintesis prostaglandin (PG). Air kelapa

diketahui mempunyai antioksidan karena komposisinya yang unik dimana terdapat kandungan kinetin dan zat gizi mikro di dalamnya. Air kelapa memiliki efek antihistamin yang mendukung aktivitas antiinflamasi.

Air kelapa juga mengandung asam absisat yang berperan dalam aktivitas antiinflamasi dengan mengaktifkan PPAR- γ yang menghasilkan penghambatan secara langsung pada proses peradangan melalui jalur NF- κ B. Air kelapa muda juga bisa 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 Vitamin E

Vitamin adalah salah satu senyawa yang dibutuhkan oleh setiap organisme hidup, namun tidak dapat diproduksi sendiri oleh organisme yang bersangkutan. Sebagian besar vitamin merupakan prekursor koenzim dan beberapa diantaranya juga merupakan prekursor pembawa sinyal. Vitamin E adalah antioksidan utama yang larut dalam lemak, yang ditemukan dalam sistem pertahanan antioksidan sel dan terutama diperoleh melalui makanan. Vitamin E dapat ditemukan pada bahan-bahan makanan seperti campur-campuran (gandum, kedelai, kacang hijau dan lain sebagainya) (Setyawati & Hartini, 2018).

Vitamin E memproteksi *poly unsaturated fatty acid* (PUFA) asam lemak tak jenuh ganda dan komponen-komponen lain dari membran sel serta lipoprotein densitas rendah (LDL) dari oksidasi oleh radikal bebas. Vitamin ini terletak diantara dua lapisan fosfolipid membran sel. Bentuk terpenting dari vitamin E adalah α -

tokoferol (Bohm, 2018; Setyawati & Hartini, 2018). Bentuk lain dari vitamin E meliputi β -tokoferol, γ -tokoferol, dan δ -tokoferol serta tokotreinol. Vitamin E berperan sebagai pemulung radikal peroksil dan antioksidan pemutus rantai. Vitamin E mempengaruhi perubahan oksidatif pada organel sel dan mencegah peroksidasi lipid dan penghancuran sel (Miller & Yang, 1985; Mert, H., et al, 2022).

2.5 Kerusakan Ginjal

Ginjal merupakan organ vital dalam tubuh manusia yang memiliki peran utama pada proses pengeluaran sisa-sisa metabolisme (Ardiansyah, S., 2019). Kerusakan pada ginjal dapat menyebabkan penurunan fungsi organ ini. Ginjal memiliki peran krusial dalam mempertahankan berbagai keseimbangan metabolik dalam tubuh. Mereka bertanggung jawab untuk membuang produk limbah metabolisme, mengatur asam-basa, keseimbangan air, elektrolit, serta berperan dalam sintesis dan pengaturan hormon. Selain itu, ginjal merupakan organ kunci dalam menjaga keseimbangan nutrisi tubuh. Ginjal juga mendukung aktivasi vitamin D untuk penyerapan kalsium dan memproduksi eritropoietin yang penting untuk pembentukan sel darah merah (Jose, S. P., et al, 2017).

Kerusakan ginjal adalah kondisi serius di mana ginjal kehilangan kemampuannya untuk menyaring darah, menyebabkan penumpukan limbah dan mengacaukan keseimbangan kimia dalam tubuh ((Jose, S. P., et al, 2017). Ketika fungsi ginjal terganggu, proses penyaringan di glomerulus akan terpengaruh, mengakibatkan penurunan laju filtrasi. Akibatnya, filtrasi kreatinin di glomerulus serta ekskresi urea juga akan terganggu (Ardiansyah, S., 2019). Oleh karena itu, dapat didefinisikan bahwa kerusakan ginjal merupakan kondisi medis serius di mana ginjal tidak mampu menjalankan fungsinya secara efektif, khususnya dalam

menyaring limbah dan racun dari darah. Ketika ginjal mengalami kerusakan, racun dan cairan berlebih menumpuk dalam tubuh, yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi kesehatan.

2.6 Gentamisin

Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang digunakan untuk menangani infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Meskipun bermanfaat sebagai antibiotik, penggunaan gentamisin dalam dosis berlebihan dapat menyebabkan efek samping (Ardiansyah, S., 2019). Gentamisin yang diberikan dengan dosis yang tinggi dapat menyebabkan nefrotoksisitas dengan merusak ginjal akibat aliran darah relatif tinggi (Mert, H., et al, 2022). Gentamisin, antibiotik aminoglikosida, dapat menyebabkan nefrotoksisitas dengan terakumulasi di nefron dan memicu produksi radikal bebas (Cahyani et al., 2022). Studi pada tikus Wistar telah menunjukkan bahwa pemberian gentamisin menyebabkan perubahan ginjal mikroskopis, termasuk edema, nekrosis, apoptosis, dan kerusakan sel epitel tubulus (Lintong et al., 2013; Siahaan et al., 2016).

Menurut Razak et al. (2016), kerusakan pada ginjal tikus Wistar dapat terjadi akibat injeksi gentamisin dengan dosis 0,3 ml/hari selama 6 hari. Hal ini menyebabkan pembengkakan pada sel epitel tubulus (degenerasi hidropik) dan nekrosis pada beberapa sel epitel tubulus. Gentamisin, yang termasuk dalam golongan aminoglikosida, dapat menghambat aktivitas beberapa *phospholipase lisosomal*, termasuk *phosphatidylinositol-specific C*, yang terdapat pada sitosol korteks ginjal dan membran sel epitel tubulus proksimal.

Inhibisi *phospholipase* mengubah jumlah dan komposisi plasma serta membran subseluler di tubulus proksimal, yang berhubungan dengan gejala

disfungsi ginjal. Gentamisin menghambat aktivitas enzim seperti $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ dan *adenylate cyclase*, serta mengganggu respirasi mitokondria, menyebabkan disfungsi mitokondria dan gangguan energi seluler. Pemberian gentamisin 60 mg/kgBB selama 10 hari dapat menyebabkan nekrosis ginjal dan disfungsi ginjal, dengan perubahan struktural pada sel epitel tubulus ginjal, yang berujung pada disfungsi atau kematian sel. Nekrosis tubulus merupakan efek utama toksisitas gentamisin (Lintong et al., 2012).

2.7 Pengaruh Kombinasi Probiotik Air Kelapa Muda dan Vitamin E Terhadap Kadar IL-1 pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Gentamisin

Gentamisin adalah antibiotik aminoglikosida yang sering digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri gram negatif. Penggunaan gentamisin sering kali menimbulkan efek samping bersifat toksisitas, terutama nefrotoksitas, yang disebabkan oleh akumulasi obat di tubulus proksimal ginjal. Selain itu gentamisin yang terakumulasi dalam sel dapat menimbulkan efek negatif pula pada tubuh. Akumulasi gentamisin dalam sel dapat menyebabkan terjadinya peningkatan reactive oxygen species (ROS) yang selanjutnya dapat memicu peningkatan radikal bebas sehingga menyebabkan kerusakan ginjal (Sujono & Rizki, 2020). Gentamisin memicu pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS), yang menyebabkan stres oksidatif di jaringan ginjal. Stres oksidatif ini mengakibatkan kerusakan pada membran sel, protein, dan DNA, serta mengaktifkan jalur inflamasi, seperti NF- κ B dan inflammasome NLRP3, yang meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-1.

Radikal bebas dapat didefinisikan sebagai suatu molekul, atom, atau beberapa atom yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital luarnya sehingga bersifat sangat reaktif. Suatu molekul bersifat stabil bila elektronnya berpasangan, tetapi bila tidak berpasangan (single) molekul tersebut menjadi tidak stabil dan memiliki potensi untuk merusak (Ayudiyah). Stres oksidatif terjadi Ketika jumlah radikal bebas atau oksidan yang dihasilkan oleh tubuh melebihi jumlah antioksidan atau anti radikal bebas yang dihasilkan oleh tubuh itu sendiri. Ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan radikal bebas tidak bisa diatasi oleh tubuh. Jika kelebihan radikal bebas tidak ditangkap oleh antioksidan endogen, maka reaksi oksidasi dalam sel sel normal dalam tubuh akan meningkat, dan semakin merusak jaringan sel. Stres oksidatif dapat terjadi karena produksi ROS yang berlebihan. Seperti yang diketahui ROS sendiri merupakan molekul oksigen reaktif dengan elektron tidak berpasangan, yang menjadikannya sangat reaktif dan berpotensi merusak. Ketidakseimbangan antara jumlah ROS dan antioksidan endogen menciptakan kondisi stres oksidatif yang tidak terkendali. Kondisi ini menyebabkan aktivasi inflammasome NLRP3 dan jalur transkripsi NF- κ B, yang memacu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1. Akumulasi IL-1 ini memperkuat inflamasi, menyebabkan kerusakan sel tubulus proksimal ginjal dan memperburuk disfungsi ginjal. Kondisi semacam ini dapat memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1. Untuk mengatasi hal ini, diperlukan solusi yang tepat yaitu dengan mengurangi paparan radikal bebas dan meningkatkan pertahanan tubuh melalui aktivitas antioksidan yang optimal (antioksidan eksogen) yang dapat diperoleh dari makanan atau minuman yang dikonsumsi (Akrom & Hidayati, 2021;

Nurkhasanah & Yuliani, 2023).

Okafor, C. W., et al, (2016) menemukan bahwa air kelapa muda memiliki aktivitas antioksidan yang efektif terhadap radikal bebas pada ginjal tikus yang diinduksi oleh karbon tetraklorida (CCl₄). Penelitian ini mengungkapkan bahwa air kelapa muda memiliki sifat renoprotektif yang berasal dari aktivitas antioksidan mikronutrien yang dikandungnya. Hasil ini konsisten dengan laporan lain yang menyatakan bahwa mikronutrien dalam air kelapa muda bekerja baik secara langsung dengan menyumbangkan elektron untuk menurunkan radikal bebas, maupun secara tidak langsung sebagai komponen dari metaloenzim.

Metionin merupakan asam amino esensial yang mengandung sulfur yang diperoleh dari makanan pada manusia yang sebagian besar dimetabolisme di hati dan bertindak sebagai antioksidan dan precursor untuk sintesis glutathione (GSH) (Derouiche et al., 2024). Penelitian yang dilakukan oleh (Wu et al., 2022) menjelaskan bahwa stress oksidatif yang disebabkan oleh NiCl₂ dapat meningkatkan kandungan produk oksidatif, menyebabkan gangguan komposisi mikrobiota usus, dan dapat menurunkan aktivitas enzim antioksidan, sehingga pemberian metionin secara rutin mampu membantu mengurangi stress oksidatif terutama bakteri dengan fungsi antioksidan.

Vitamin E memiliki sifat antioksidan yang kuat dan dapat membantu melindungi ginjal dari nefrotoksisitas gentamisin. Penelitian menunjukkan bahwa vitamin E dapat mengurangi akumulasi gentamisin dalam sel ginjal dan menurunkan produksi radikal bebas yang menyebabkan kerusakan ginjal (Cahyani, E. D., et al, 2022). Vitamin E memiliki IC₅₀ (dosis yang menghambat 50%

aktivitas) pada dosis 21,8 µg/mL, yang menunjukkan efektivitasnya dalam menghambat reaksi oksidatif. Dengan demikian, vitamin E dapat membantu mengurangi stres oksidatif dan inflamasi dalam ginjal (Rizma, R., 2023). Vitamin E menunjukkan efek perlindungan terhadap kerusakan ginjal yang disebabkan oleh deksametason (Rabiah et al., 2015). Dalam probiotik air kelapa muda memberikan efek yang cukup sinergis. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya vitamin E adalah antioksidan larut lemak yang melindungi membran sel dari peroksidasi lipid yang diinduksi ROS. Dalam konteks kerusakan ginjal akibat gentamisin, vitamin E dapat menstabilkan membran sel ginjal, menurunkan kadar ROS, dan mengurangi aktivasi jalur inflamasi yang menyebabkan peningkatan kadar IL-1. Kombinasi vitamin E dengan probiotik air kelapa muda memberikan efek sinergis, karena keduanya menargetkan berbagai aspek mekanisme stres oksidatif dan inflamasi.

Kombinasi air kelapa muda dan vitamin E dapat meningkatkan efektivitas antioksidan dan anti-inflamasi. Air kelapa muda dengan kandungan vitamin C dan E dapat bekerja sama untuk menekan produksi radikal bebas dan mengurangi aktivitas inflamasi, sehingga mengurangi kadar IL-1 (Saputrie, E. M., 2022). Hal ini juga berpengaruh untuk melindungi ginjal dari kerusakan akibat gentamisin melalui mekanisme antioksidan dan anti-inflamasi. Air kelapa muda dapat menurunkan kadar IL-1 melalui penghambatan aktivitas NF-κB dan inflamosome. NF-κB adalah faktor transkripsi yang berperan dalam proses inflamasi, sedangkan inflamosome melibatkan aktivasi pro-caspase 1/12 dan pro-IL-1. Antioksidan dalam air kelapa muda dapat mengurangi aktivitas ini, sehingga mengurangi produksi IL-1. Vitamin C dalam air kelapa muda bertindak menurunkan generasi

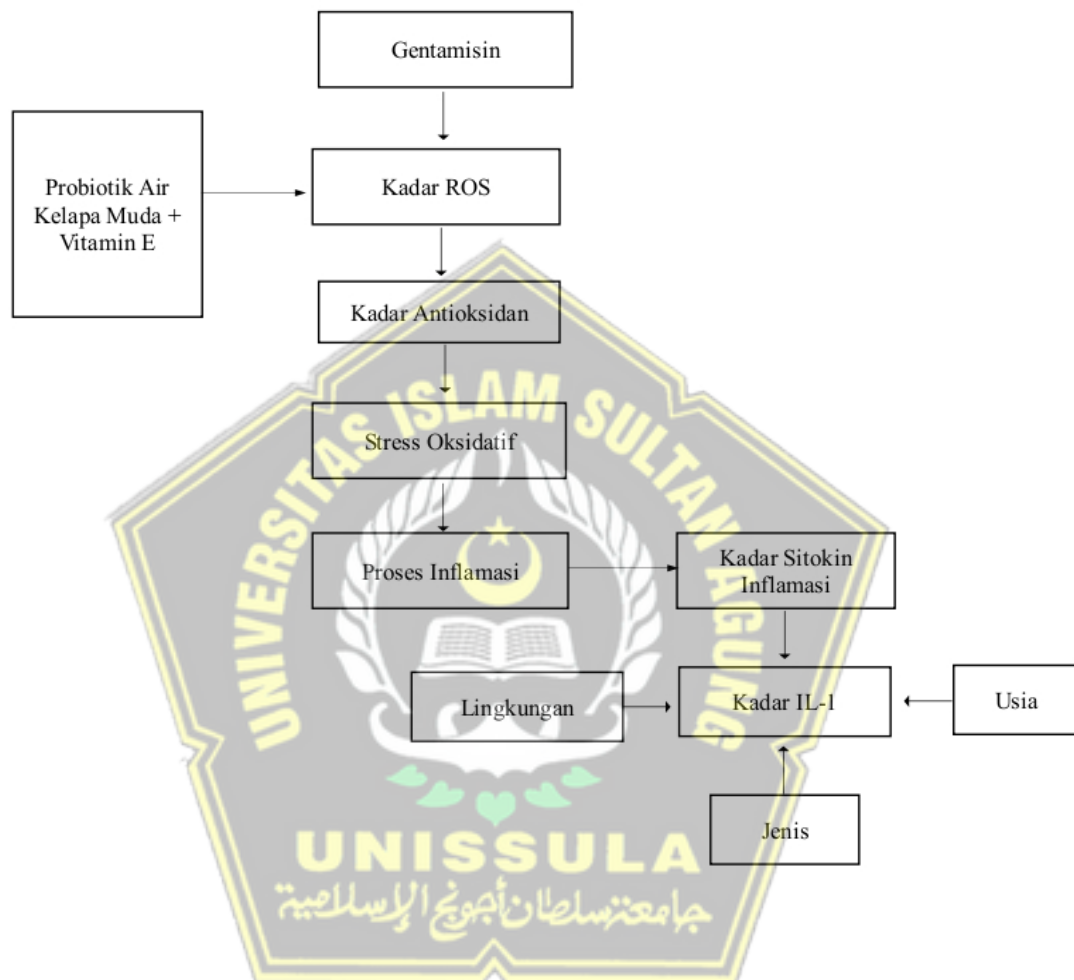
radikal bebas, meningkatkan aktivitas antioksidan serta menghambat proses peroksidasi lipid. Vitamin C dapat secara langsung menurunkan radikal superoksida, hidrogen peroksida dan oksigen reaktif maupun secara tidak langsung dengan cara menghasilkan ikatan antioksidan membran, seperti α - tokoferol, melalui pengikatan radikal peroksil dan oksigen tak berpasangan (Zulaikhah, 2020). Air kelapa muda mengandung berbagai senyawa mineral penting bagi tubuh, seperti magnesium, kalium, kalsium, selenium, seng, yodium, dan mangan. Selenium adalah salah satu mikronutrien yang membentuk enzim antioksidan glutathione peroksidase (GPx). Pemberian air kelapa muda dilaporkan dapat meningkatkan enzim antioksidan.

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

air kelapa muda dan vitamin E memiliki pengaruh menurunkan kadar IL-1 secara signifikan. Dimana probiotik tersebut dapat membantu menetralkan ROS, kemudian mampu memodulasi aktivitas inflammasome, dan peningkatan antioksidan endogen. Penurunan kadar IL-1 ini sejalan dengan perbaikan fungsi

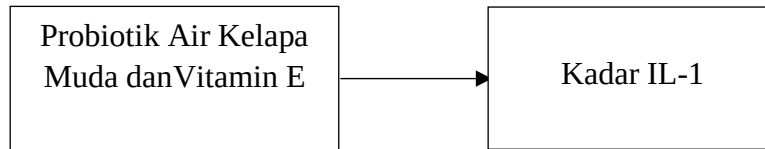
ginjal, yang terlihat dari pengurangan inflamasi lokal, penurunan infiltrasi sel imun, dan perbaikan struktur jaringan ginjal pada kelompok yang menerima intervensi.

2.8 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

2.10 Hipotesis

Pemberian kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E berpengaruh terhadap kadar IL-1 pada tikus putih jantan glur wistar yang diinduksi gentamisin.

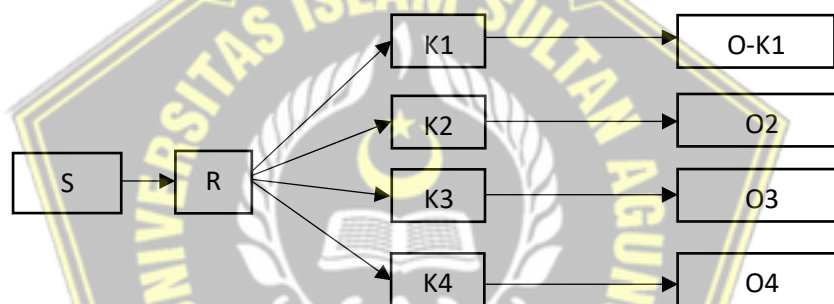


BAB III

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*

K2 : Tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + minum *et libitum* dan diinduksi dengan gentamicin 20mg/200gramBB/hari

K3 : Tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + minum *etlibitum* dan diinduksi dengan gentamicin dan pemberian probiotik air kelapa mudadosis 8mL/200grBB selama 2 minggu.

K4 : Tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + minum *etlibitum* dan diinduksi dengan gentamicin dan pemberian probiotik air kelapa muda dosis 8mL/200grBB + vitamin E dosis 1,8 IU/200gBB selama 2 minggu

O-K1 : Pengukuran kadar IL-1 terhadap kelompok 1 pada hari ke 15

O-K2 : Pengukuran kadar IL-1 terhadap kelompok 2 pada hari ke 15

O-K3 : Pengukuran kadar IL-1 terhadap kelompok 3 pada hari ke 15

O-K4 : Pengukuran kadar IL-1 terhadap kelompok 4 pada hari ke 15

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Penelitian

Penelitian ini terdapat 3 variabel penelitian yang terdiri dari variabel bebas, variabel tergantung serta variabel prakondisi yang masing-masing diajabarkan sebagai berikut:

- Variabel bebas pada penelitian ini adalah probiotik air kelapa muda ditambah Vitamin E.
- Variabel tergantung pada penelitian ini adalah IL-1 (Interleukin-1).
- Variabel Prakondisi ialah Induksi Gentamisin pada tikus jantan galur wistar.

3.2.2 Definisi Operasional

Definisi operasional dalam penelitian ini diajabarkan sebagai berikut:

- Pemberian probiotik Air Kelapa Muda dan Vitamin E, dimana probiotik

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

Skala: Ordinal

- b. Kadar serum IL-1 (Interleukin-1) merupakan kadar sitokin proinflamasi tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi Gentamisin, dengan pengambilan sampel serum dan diukur menggunakan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Hasil nilai kadar IL-1 yang ditetapkan adalah satuan (pg/ml).

Skala: Rasio

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur Wistar yang dipelihara di Pusat Studi Pangan dan Gizi, penelitian antar Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

3.3.2 Populasi Penelitian

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

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

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

$$3n - 3 \geq 15$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel

t = Jumlah kelompok/perlakuan

Sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan dalam 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.

3.2.3 Kriteria Inklusi

Adapun kriteria inklusi dalam penelitian ini ialah sebagai berikut:

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

3.2.4 Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah tikus yang sakit dalam masa penelitian.

3.2.5 Kriteria *Drop out*

Kriteria *drop out* pada penelitian ini ialah tikus mati selama penelitian berlangsung.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen Penelitian

Instrumen dalam penelitian ini terdiri dari alat-alat yang digunakan untuk perlakuan sebagai berikut:

- a. Kandang hewan coba berukuran 35 x 27 x 12 lengkap dengan pakan dan Minumnya
- b. Timbangan hewan coba digital
- c. *Mikrohmatokrit tube*
- d. Kaps steril
- e. Ependorf
- f. *Elisa reader*
- g. Sonde oral
- h. Alat-alat gelas laboratorium (gelas ukur, gelas beker dll)

3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang diperlukan selama penelitian ialah sebagai berikut:

- a. Tikus Putih Jantan galur Wistar
- b. Air Kelapa Muda
- c. *Gentamicin*
- d. Pakan standar
- e. Aquadest
- f. Human IL-1 Antibodi
- g. *Streptavidin*

- h. Vitamin E
- i. Reagen TMB
- j. Stop solution
- k. Elisa Kit
- l. Larutan EDTA

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Pengajuan *Ethnical Clearance*

Ethnical clearance penelitian diajukan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

3.5.2 Persiapan Sampel

Subjek penelitian menggunakan hewan coba berupa tikus Jantan galur wistar. Tikus diambil sebanyak 24 ekor secara random dan dari 24 tikus itu dibagi menjadi 4 kelompok. Dimana 4 kelompok tersebut diberi perlakuan yang berbeda.

3.5.3 Induksi Gentamisin pada Tikus yang di Induksi Gentamisin

Pemberian gentamisin dilakukan bersamaan dengan pemberian probiotik dasar air kelapa muda + vitamin E, dengan dosis 100 mg/kgBB/hari dengan cara injeksi intravena. Sebelum pemberian ke hewan coba, dilakukan perhitungan dosis dan *volume* pemberian. Tikus diasumsikan memiliki berat badan rata-rata 200gr dengan pemberian dosis gentamisin adalah 100 mg/kgBB/hari, maka perhitungannya sebagai berikut:

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

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

Volume dosis yang diberikan adalah 20 mg yang diinjeksikan kepada tikus dengan BB 200gr adalah $20\text{mL}/800\text{mg} \times 20 \text{ mg}$ sehingga di temukan dosisnya 0,5mL.

3.5.4 Pembuatan Probiotik Air Kelapa Muda

Adapun cara pembuatan probiotik air kelapa mudah ialah sebagai berikut:

a. 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.

b. Air kelapa muda

Air kelapa muda berusia sekitar 5-7 bulan di ambil dari daerah Yogyakarta dan sekitarnya. Dosisnya 8mL/20grBB diberikan ke tikus *Wistar* selama 14 hari dengan cara oral menggunakan sonde yang diberikan 2x yaitu pada pagi hari dan siang hari.

3.5.5 Penetapan dosis Vitamin E

Dosis Vitamin E yang dipakai sesuai dengan penelitian 1,8 IU/200 gBB (Kendok *et al.*, n.d.).

3.5.6 Adaptasi Hewan coba

Semua tikus yang digunakan dibedakan secara acak dalam 4 kelompok. *Stress* bisa berpengaruh terhadap penelitian, agar mengurangi stress tikus diadaptasi terlebih dahulu di Lokasi penelitian dalam 7 hari agar bisa

melakukan penyesuaian dengan tempat tinggal baru.

3.5.7 Menyiapkan Kandang Tikus Beserta Tempat Pakan dan Minumnya

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

3.5.8 Pemberian Perlakuan

Adapun cara pemberian perlakuan diabarkan sebagai berikut:

- a. Kelompok 1 (K1=kontrol normal): tikus putih Jantan galur Wistar yang diberidiet pakan standar + minum *et libitum*
- b. Kelompok 2 (K2=kontrol negatif): tikus putih Jantan galur Wistar mendapatdiet pakan standar + minum *et libitum* + induksi Gentamicin
- c. Kelompok 3 (K3= uji perlakuan 1): tikus putih Jantan galur Wistar mendapatdiet pakan standar + minum *et libitum* + induksi Gentamicin + pemberian probiotik air kelapa muda 8 mL/200 gBB/hari selama 14 hari.
- d. Kelompok 4 (K4=uji perlakuan 2): tikus putih Jantan galur Wistar mendapatdiet pakan standar + minum *et libitum* + induksi Gentamicin + pemberian probiotik air kelapa muda 8mL/200 gBB/hari + Vitamin E dosis 1,8 IU/200 gBb selama 14 hari.

3.5.9 Proses Terminasi Hewan Coba, Pengambilan Sampel Darah

Pada proses ini terdiri dari beberapa langkah yakni sebagai berikut:

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

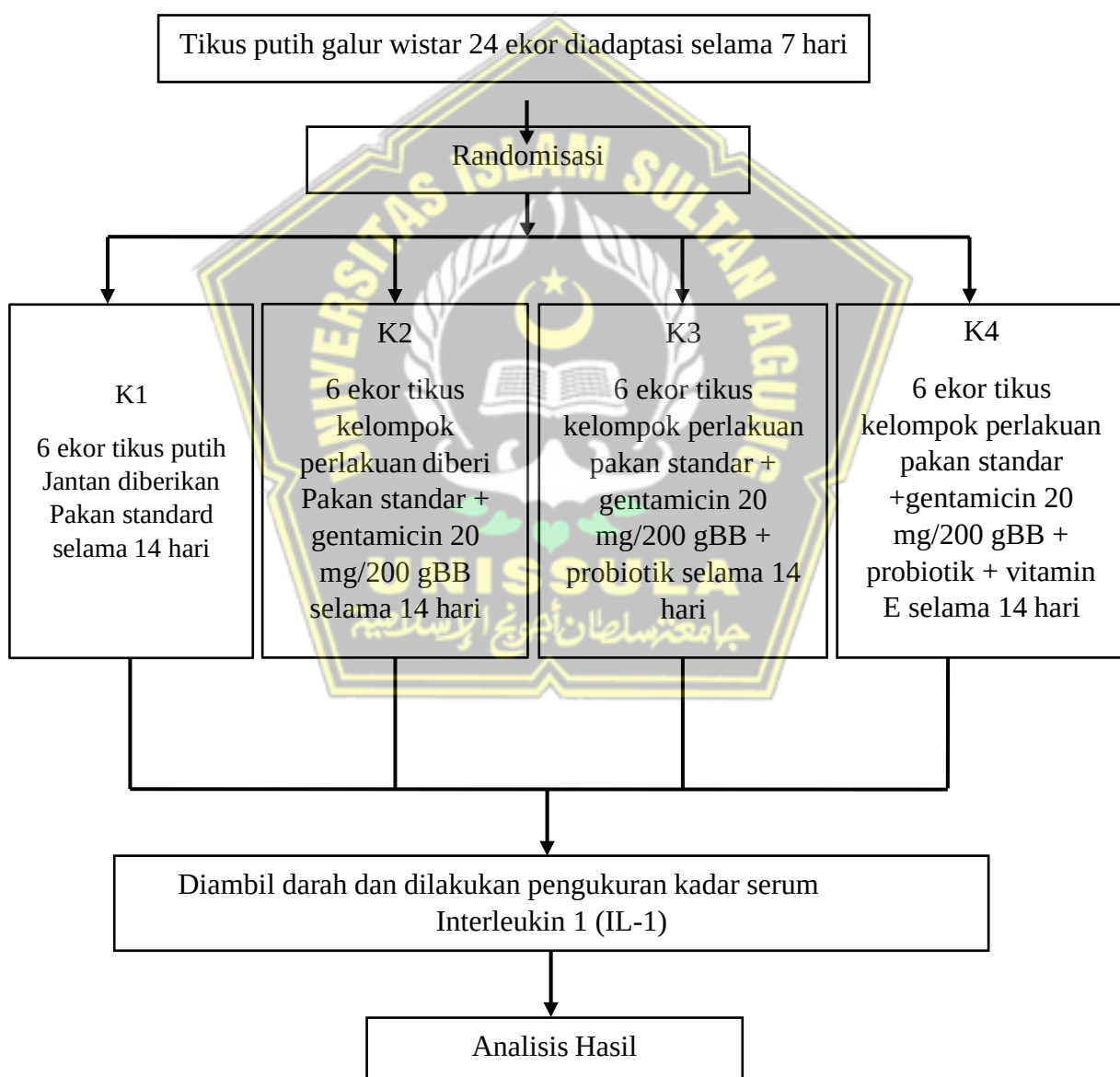
b. Sampel darah ditempatkan dalam tabung venojek yang telah diisi EDTA. Disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit sehingga didapat dua lapisan yaitu bagian atas adalah plasma sedangkan bagian bawah yaitu eritrosit. Keduanya dipisahkan, bagian plasma adalah bagian yang akan digunakan untuk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

c. Cara Pemeriksaan Kadar IL-1

Plasma dimasukkan ke dalam sumuran berisi larutan standar sebanyak 100 μ L, ditutup dan diinkubasi semalaman pada suhu 4°C. Berikutnya ditambahkan antibodi sebanyak 100 μ L ke setiap sumuran diinkubasi lagi selama 1 jam pada suhu ruang. Plate kemudian dicuci, dan ditambahkan larutan Streptavidin sebanyak 100 μ L dan diinkubasi selama 45 menit pada

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

3.6 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Alur Penelitian

3.7 Tempat dan waktu penelitian

3.7.1 Tempat Penelitian

Penelitian akan dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi, Pusat Antar(PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

3.7.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada tanggal Agustus - Oktober 2024.

3.8 Analisis Hasil

Data kadar IL-1 merupakan data dengan skala variable rasio. Analisis yang pertama dilakukan adalah uji normalitas dan homogenitas data, jika didapatkan data normal atau nilai $p > 0,05$ dan varian data homogen maka bisa dianalisis menggunakan uji Anova dan kemudian dilanjutkan uji Posthoc LSD.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Gambaran 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, mengenai pengaruh kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E terhadap kadar IL-1 pada 24 ekor tikus putih galur wistar yang telah diadaptasi di lingkungan laboratorium selama tujuh hari. Tikus dibagi secara random dalam empat kelompok meliputi: K1 (tikus normal), K2, K3 dan K4.

K1 : Kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart dan minum et libitum

K2 : Kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart + minum et libitum dan diinduksi gentamisin 100ml gr/kgBB/hari (20ml gr/200grBB/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/200grBB selama 14 hari

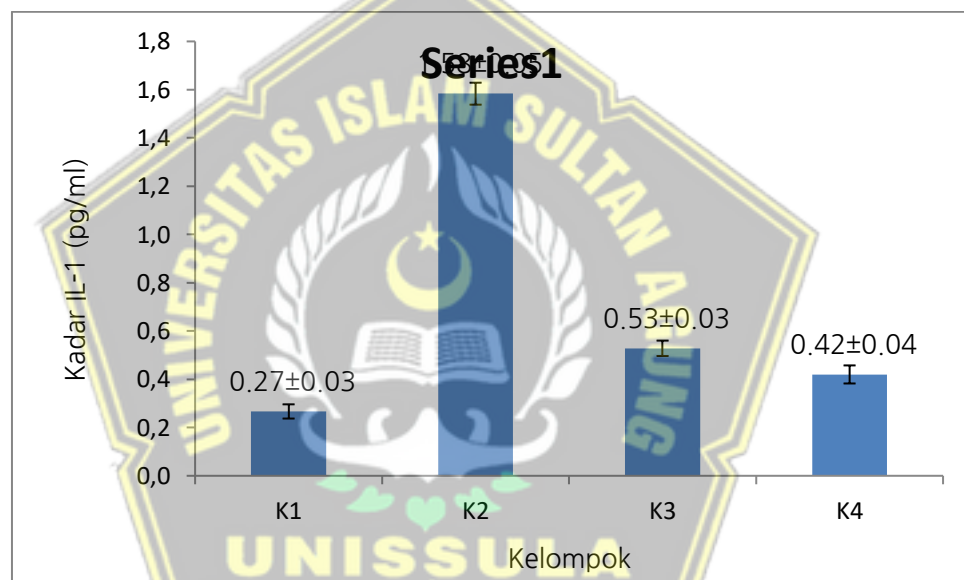
K4 : Kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart + minum et libitum + diinduksi gentamisin dan diberi kombinasi probiotik air kelapa muda 8mL/200grBB +

vitamin E dosis 1,8IU/200grBB selama 14 hari.

Sampel darah diambil dari vena ophtalmicus. Darah yang diperoleh ditampung dan diperiksa kadar IL-1 menggunakan ELISA reader.

4.1.2 Gambaran kadar IL-1 antar kelompok

Gambaran kadar IL-1 antar kelompok disajikan dengan nilai rerata dan standar deviasi dalam format grafik bar sebagai berikut:



Gambar 4.1 Grafik Bar Rerata dan Standar Deviasi Kadar IL-1 Antar Kelompok

Tikus kelompok K2 memiliki kadar IL-1 tertinggi ($1,58 \pm 0,05$ pg/ml) sedangkan K1 yang terendah ($0,27 \pm 0,03$ pg/ml) diikuti dengan K4 ($0,42 \pm 0,04$ pg/ml) dan K3 ($0,53 \pm 0,03$ pg/ml).

4.1.3 Hasil analisis kadar IL1

Kadar IL-1 berikutnya dianalisis normalitas sebaran datanya dengan uji shapiro wilk serta homogenitas variannya dengan uji Levene dan didapatkan hasil ditunjukkan pada Tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Hasil Uji Normalitas, Homogenitas dan Perbandingan Kadar IL-1 Antar Kelompok

Kelompok	<i>p-value</i>		
	<i>Shapiro wilk</i>	<i>Levene</i>	<i>One way anova</i>
K1	0,804*	0,661**	<0,001***
K2	0,531*		
K3	0,667*		
K4	0,634*		

* sebaran data normal, **varian data homogen, *** perbedaan bermakna

Hasil analisis normalitas sebaran data didapatkan normal pada tiap kelompok karena nilai p yang didapat diatas 0,05; demikian halnya dengan homogenitas varian yang juga didapatkan hasil homogen dengan nilai p sebesar 0,661 ($p > 0,05$). Perbandingan kadar IL-1 dengan keempat kelompok dianalisis secara parametrik dengan uji *one way anova* dan didapatkan $p < 0,001$ menandakan bahwa rerata kadar IL-1 dengan keempat kelompok berbeda bermakna. Hasil dari uji *one way anova* ditindaklanjuti dengan uji perbandingan rerata antar dua kelompok menggunakan post hoc LSD.

Perbandingan rerata kadar IL-1 antara dua kelompok semuanya bermakna, ditunjukkan dengan nilai $p < 0,001$. Rerata kadar IL-1 di K2, K3 dan K4 secara bermakna lebih tinggi dari K1 dengan selisih masing-masing sebesar 1,32; 0,26 dan 0,15 pg/ml. Kadar IL-1 yang lebih tinggi tersebut menandakan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-1, dan meskipun sudah dilakukan upaya preventif melalui pemberian kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin

E namun kadar IL-1 yang didapat belum bisa setara dengan kondisi normal.

Kadar IL-1 di K3 dan K4 yang secara bermakna lebih rendah daripada K2 dengan selisih sebesar 1,05 dan 1,16 pg/ml. Kadar IL1 di K4 yang secara bermakna lebih rendah daripada K3 dengan selisih sebesar 0,11 pg/ml.

4.2 Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi gentamisin berpengaruh meningkatkan kadar IL-1, tampak dari kadar IL-1 di K2 yang secara bermakna lebih tinggi dari K-1. Hal tersebut terjadi karena induksi gentamisin mengaktifasi sistem imun ginjal bawaan yaitu pada jalur inflammasome *NLR family pyrin domain containing 3* (NLRP3) (Albino *et al.*, 2021).

Interleukin-1 (IL-1) merupakan sitokin pleiotropik dengan dua isoform aktif IL-1 α serta IL-1 β , berperan penting pada cedera dan inflamasi ginjal. Kedua sitokin tersebut mengikat reseptor IL-1 tipe I (IL-1R1) yang diekspresikan dalam sel imun dan sel parenkim multipel serta mengaktifkan jalur pensinyalan hilir, yang telah terlibat dalam glomerulopati, dan fibrosis ginjal. Selama cedera ginjal, leukosit yang berinfiltrasi dan makrofag residen mengeluarkan IL-1 β pada inflammasome NLRP3 teraktivasi. Sel parenkim ginjal melalui ekspresi IL-1R1 juga dapat berkontribusi pada produksi IL-1 β pada penyakit ginjal, menjadikan IL-1 memiliki fungsi yang jauh melampaui sistem imun bawaan untuk mengatur fungsi seluler dan inflamasi pada penyakit ginjal (Steiger, 2023).

Pemberian probiotik air kelapa muda baik yang diberikan secara tunggal atau dikombinasi dengan vitamin E bisa menurunkan kadar IL-1 tikus putih

jantan galur *Wistar*. Hasil ini terlihat dari perbedaan kadar IL-1 di K3 dan K4 yang secara bermakna lebih rendah daripada di K2. Peran penurunan terhadap kadar IL-1 terjadi karena air kelapa muda mengandung antioksidan, vitamin C, L-arginine, flavonoid/polifenol, selenium dan berbagai mineral meliputi tembaga atau cuprum (Cu), magnesium (Mg), mangan (Mn), kalium (K), natrium (Na) dan zink (Zn). Kandungan berbagai senyawa antioksidan tersebut memposisikan air kelapa muda sebagai pencegah stres oksidatif dan meningkatkan kapasitas antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), catalase (Cat) dan glutathion peroksida (GPx) (Zulaikhah *et al.*, 2021).

L-arginine menurunkan kadar IL-1 melalui mekanisme penurunan kadar radikal bebas dan meningkatkan aktivitas sistem glutathion seperti SOD selaku antioksidan primer (Zulaikhah, 2019). L-arginine juga berperan dalam meregulasi terbentuknya NO dengan mediasi NOS serta ikut meregulasi pembentukan sistem imun bawaan dan adaptif (Juriah, 2016). Flavonoid yang terkandung dalam air kelapa muda berperan menghambat terbentuknya IL-1 melalui penghambatan sintesis prostaglandin (PG) (Zulaikhah, 2019), sementara itu vitamin C berperan dalam penghambatan proses peroksidasi lipid (Zulaikhah, 2020). Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan dengan tikus wistar model gangguan metabolik bahwa pemberian air kelapa muda dapat menurunkan kadar IL-1, serta meningkatkan fungsi ginjal dan kadar SOD (Triono, 2022).

Penambahan *Lactobacillus* menjadikan sifat antioksidan dan antiinflamasi air kelapa muda menjadi lebih kuat. Fermentasi air kelapa muda

menggunakan probiotik dapat membantu meningkatkan pencernaan, menurunkan inflamasi dan meningkatkan fungsi imun. *Lactobacillus* juga dapat bertindak sebagai imunomodulator yang disebabkan oleh inflamasi dan respon sistem imun. Asam lemak rantai pendek yang diproduksi oleh *Lactobacillus* seperti asetat, butirat dan propionat berperan menurunkan NO yang meningkat akibat aktivasi sitokin oleh respon imun terkait inflamasi (Noviardi *et al.*, 2022). Kadar NO dan IL-1 saling berkorelasi dan memiliki hubungan yang kompleks karena IL-1 dapat menstimulasi produksi NO. (Hirooka & Nozaki, 2021).

Kadar IL-1 dalam kelompok tikus yang diberi kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E lebih rendah daripada yang hanya diberi probiotik air kelapa muda saja. Hasil ini disebabkan karena vitamin E selain berefek antioksidan juga bersifat nefroprotektif sehingga memperkuat peran pencegahan kerusakan ginjal. Vitamin E juga dapat bersinergi dengan vitamin C dalam air kelapa muda untuk menghambat peroksidasi lipid (Zulaikhah, 2020).

Pemberian probiotik air kelapa muda secara tunggal ataupun dikombinasi dengan vitamin E menunjukkan pengaruh terhadap kadar IL-1 pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang diinduksi gentamisin, namun kadar IL-1 yang didapat masih belum bisa menyamai/setara dengan kadar IL-1 pada kondisi normal. Hasil ini disebabkan karena peningkatan kadar IL-1 dapat diamati hingga hari ke-30 pasca induksi gentamisin selama 9 hari berturut-turut (Albino *et al.*, 2021).

Penelitian ini berhasil menunjukkan bahwa probiotik air kelapa saja atau yang dikombinasikan dengan vitamin E bersifat nefroprotektif, namun masih terdapat keterbatasan yaitu pengamatan kadar IL-1 diamati pada hari ke-14 sehingga belum diketahui kapan kadar IL-1 bisa setara dengan kondisi normal. Keterbatasan lain tidak membandingkan dengan penggunaan air kelapa muda tanpa penambahan probiotik, menurut penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa air kelapa muda alami dan fermentasi memiliki potensi antioksidan yang relatif serupa karena keduanya kaya akan senyawa total fenolik, protein serta mineral (Raj *et al.*, 2023). Pada penelitian ini tidak terdapat validasi kadar normal IL-1, serta nilai ureum kreatinin yang dapat digunakan sebagai validasi penyembuhan.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

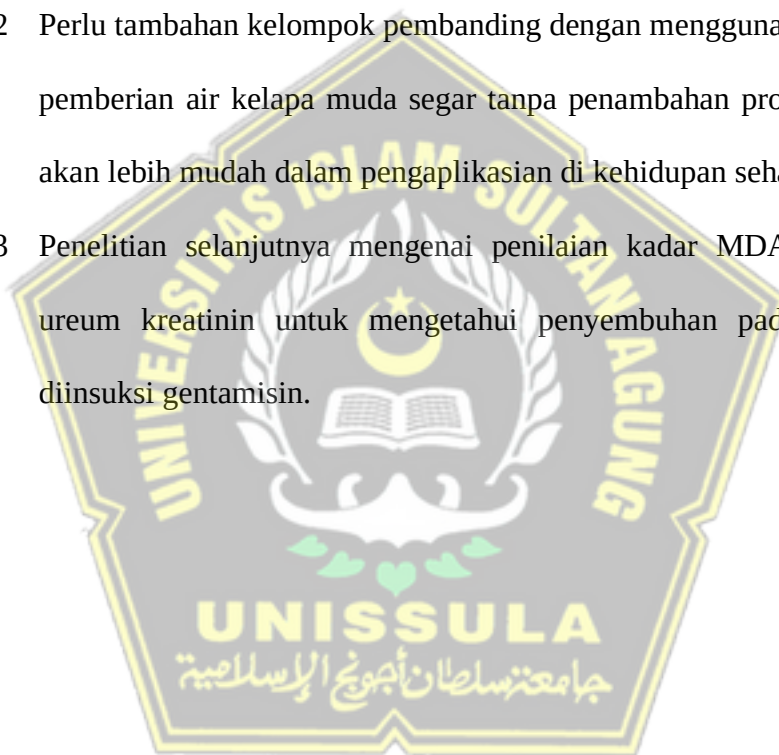
- 5.1.1 Terdapat pengaruh kombinasi probiotik air kelapa muda serta Vitamin E terhadap kadar IL-1 pada tikus putih Jantan galur Wistar yang diinduksi gentamicin.
- 5.1.2 Rerata kadar IL-1 dalam kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar tanpa induksi gentamisin adalah sebesar $0,27 \pm 0,03$ pg/ml, sedangkan pada kelompok induksi gentamisin, induksi gentamisin + probiotik air kelapa muda, dan induksi gentamisin + probiotik air kelapa muda + vitamin secara berturut-turut adalah $1,58 \pm 0,05$ pg/ml; $0,53 \pm 0,03$ pg/ml dan $0,42 \pm 0,04$ pg/ml.
- 5.1.3 Rerata kadar IL-1 antara kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar tanpa diinduksi gentamisin dengan kelompok yang diberi kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E ada beda yang signifikan.
- 5.1.4 Kombinasi probiotik air kelapa muda dan vitamin E lebih efektif dalam menurunkan kadar IL-1 dibandingkan hanya pemberian probiotik air kelapa muda, yang menunjukkan adanya efek sinergis antara probiotik dan vitamin E dalam menghambat proses inflamasi akibat induksi gentamisin.
- 5.1.5 Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok penelitian ($p < 0,05$), yang membuktikan bahwa

perlakuan yang diberikan memengaruhi kadar IL-1 secara nyata, dengan kelompok yang mendapat kombinasi probiotik dan vitamin E menunjukkan kadar IL-1 yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang hanya diinduksi gentamisin.



5.2 Saran

- 5.2.1 Penelitian ini perlu ditindaklanjuti dalam durasi pengamatan/perlakuan yang lebih lama misalnya hingga lebih dari 30 hari agar dapat diketahui apakah kadar IL-1 pada kelompok tikus putih jantan galur *Wistar* bisa setara dengan kadar di tikus normal.
- 5.2.2 Perlu tambahan kelompok pembanding dengan menggunakan perlakuan pemberian air kelapa muda segar tanpa penambahan probiotik, karena akan lebih mudah dalam pengaplikasian di kehidupan sehari-hari.
- 5.2.3 Penelitian selanjutnya mengenai penilaian kadar MDA normal dan ureum kreatinin untuk mengetahui penyembuhan pada tikus yang diinsuksi gentamisin.



DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar, M., Rasool, H. F., Javed, I., Raza, S., Abang, L., Hashim, M. M. A., Saleem, Z., Abdullah, R. M., Faraz, M. A., Hassan, K. M., & Bhat, R. R. (2023). Comparative Roles of IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IL-22, IL-33, and IL-37 in Various Cardiovascular Diseases With Potential Insights for Targeted Immunotherapy. *Cureus*, 15(7), 1–10. <https://doi.org/10.7759/cureus.42494>
- Akrom, & Hidayati, T. (2021). *Imunofarmakologi Radang*.
- Albino, A.H., Zambom, F.F.F., Foresto-Neto, O., Oliveira, K.C., Avila, V.F., Arias, S.C.A., Seguro, A.C., Malheiros, D.M.A.C., Camara, N.O. *et al.* (2021). Renal Inflammation and Innate Immune Activation Underlie the Transition From Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury to Renal Fibrosis. *Front. Physiol.* <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.606392>
- Anders, H. (2016). Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 β and IL-1 α in Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 27(9): 2564-2575. doi: 10.1681/ASN.2016020177
- Andi Ita Maghfirah, Tenri Esa, & Ulung Bahrin. (2023). Memahami Interleukin 1 Beta Sebagai Sitokin Proinflamasi. *Medika Alkhairaat : Jurnal Penelitian Kedokteran Dan Kesehatan*, 5(3), 135–143. <https://doi.org/10.31970/ma.v5i3.134>
- Anurogo, D. (2014). Probiotik: Problematika dan Progresivitasnya. *Medicinus*, 27(3), 46–57.
- 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)
- Chen, Y., Lu, X., Whitney, R.L., Li, Y., Robson, M.J., Blakely, R.D. *et al.* (2024). Novel anti-inflammatory effects of the IL-1 receptor in kidney myeloid cells following ischemic AKI. *Front. Mol. Biosci.* 11(2024). <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1366259>
- Giri, S. S., Sukumaran, V., Sen, S. S., & Park, S. C. (2018). Use of a potential probiotic, *Lactobacillus casei* L4, in the preparation of fermented coconut water beverage. *Frontiers in Microbiology*, 9(AUG), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01976>

- Halim, H. H., Dee, E. W., Dek, M. S. P., Hamid, A. A., Ngali, A., Saari, N., & Jaafar, A. H. (2018). Ergogenic attributes of young and mature coconut (Cocos nucifera L.) water based on physical properties, sugars and electrolytes contents. *International Journal of Food Properties*, 21(1), 2378–2389. <https://doi.org/10.1080/10942912.2018.1522329>
- Hirooka, Y., Nozaki, Y. (2021). Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. *Front. Med (Lausanne)*. 1(8): 639103. [10.3389/fmed.2021.639103](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639103)
- Isro'in, L., & Rosjidi, C. H. (2014). Prevalensi Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik. *Prevalensi Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik*, 2 no IV, 49. http://eprints.umpo.ac.id/2521/1/PREVALENSI_FAKTOR_RISIKO.pdf
- Juriah. (2016). Pemberian L-Arginine Oral Mencegah Penurunan Nitric Oxide (NO) dan Jumlah Endotel Aorta pada Tikus (Rattus Norvegicus) Jantan yang Dipapar Asap Rokok. *Thesis Univ Udayana*. 291(5):1–108
- Kendok, P. P., Ndaong, N. A., & Laut, M. M. (n.d.). *Efek Terapi Pemberian Vitamin E Terhadap Kerusakan Histopatologi Ginjal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Yang Diinduksi Dexamethasone*. <http://ejurnal.undana.ac.id/jvnVol.VIINo.14>
- Kim, Y.G., Kim, S., Kim, K., Lee, S., Moon, J. (2019). The Role of Inflammasome-Dependent and Inflammasome-Independent NLRP3 in the Kidney. *Cells*. 8(11): 1389. doi: 10.3390/cells8111389
- Lima, E. B. C., Sousa, C. N. S., Meneses, L. N., Ximenes, N. C., Santos Júnior, M. A., Vasconcelos, G. S., Lima, N. B. C., Patrocínio, M. C. A., Macedo, D., & Vasconcelos, S.M. M. (2015). Cocos nucifera (L.) (arecaceae): A phytochemical and pharmacological review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(11), 953–964. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154773>
- Minatel, I. O., Francisqueti, F. V., Corrêa, C. R., & Pereira Lima, G. P. (2016). Antioxidant activity of Y-oryzanol: A complex network of interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8). <https://doi.org/10.3390/ijms17081107>
- Mohamad, N. E., Yeap, S. K., Beh, B. K., Ky, H., Lim, K. L., Ho, W. Y., Sharifuddin, S. A., Long, K., & Alitheen, N. B. (2018). Coconut water vinegar ameliorates recovery of acetaminophen induced liver damage in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2199-4>
- Noviardi, H., Iswantini, D., Mulijani, S., Wahyudi, S.T., Khusniati, T. (2022). Anti-inflammatory and Immunostimulant Therapy with Lactobacillus

fermentum and *Lactobacillus plantarum* in COVID-19: A Literature Review. *Borneo Journal of Pharmacy*. 5(3): 255-267.

Nurkhasanah, & Yuliani, M. S. B. S. (2023). *Antioksidan dan Stres Oksidatif*.

Prayogi, G., Wahyudy, R., Yogaswara, S., & Primayuldi, T. (2018). Rancang Bangun Mesin Pengupas Tempurung Kelapa Design. *Agroteknika*, 2, 77–88.

Raj, D.C.T., Palaninathan, V., James, R.A. (2023). Anti-uropathogenic, antioxidant and struvite crystallization inhibitory potential of fresh and fermented coconut water. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 47(January): 10255.

Sharma, I., Liao, Y., Zheng, X., Kanwar, Y.S. (2022). Modulation of gentamicin-induced acute kidney injury by myo-inositol oxygenase via the signaling pathway. 7(6): e155487. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.155487>.

Siti Thomas, Z., Pertiwi, D., Bagus, S. A., Nuri, S., Brilliant Jelita, E. M., & Alfiza, N. S. (2017). Effect of tender coconut water on blood lipid levels in high fat diet fed male rats. *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University*, 6(2), 63–68.

Steiger, S. (2023). Targeting IL-1 Receptor Signaling in AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 34(10): 1601–1603. Doi: 10.1681/ASN.0000000000000215

Syafriani, R., Sukandar, E. Y., Tommy Apriantono, & Sigi, J. I. (2012). The Effect Of Coconut “Genjah Salak” (*Cocos Nucifera* L) Water And Isotonic Drinks On Blood Glucose Levels. *Jurnal Medika Planta*, 1(5), 1–9.

Tania, P. O. A. (2018). Free Radical, Oxidative Stress and Its Roles on Inflammatory Response. *Berkala Kedokteran*, 14(2), 179. <https://doi.org/10.20527/jbk.v14i2.5332>

Zulaikhah, S. T. (2019). Health Benefits of Tender Coconut Water (Tcw). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(2), 474–480. <https://ijpsr.com/bft-article/health-benefits-of-tender-coconut-water-tcw/>

Zulaikhah, S. T., & Sampurna, S. (2016). Tender Coconut Water To Prevent Oxidative Stress Due To Mercury Exposure. *IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology (IOSR-JESTFT)*, 10(6), 35–38. <https://doi.org/10.9790/2402-1006023538>

Zulaikhah, S. T., Ratnawati, R., Hussaana, A., & Muhandri, T. (2022). Comparison of Powdered Active Compounds Made from Tender Coconut Water Fortified with Vitamin E, Processed by Spray Drying and Freeze Drying. *Pharmacognosy Journal*, 14(6), 682–686. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.154>

- Triono, M.R. (2022). Pengaruh air kelapa muda (*Cocos nucifera* L.) terhadap fungsi ginjal, IL-1, dan SOD, studi eksperimental pada tikus jantan galur wistar dengan gangguan metabolik. *Tesis*. Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Unissula Semarang.
- Zulaikhah, S.T., Wahyuwibowo, J., Suharto, M.N., Enggartiasto, B.H., Ortanto, M.I., Pratama, A.Z., Effect of Tender Coconut Water (TCW) on TNF- α , IL-1 and IL-6 in Streptozotocin (STZ) and Nicotinamid (NA) Induced Diabetic Rats. *Pharmacog J.*, 13(2): 500-5.
- Zulaikhah, S.T. (2020). Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda terhadap Kadar Ureum pada Tikus Galur Wistar yang Terpapar Plumbum (Pb). *J. Penelit. Kesehat. Suara Forikes.* 11(April): 198-201.
- Zulaikhah, S.T., (2019). Health Benefits of Tender Coconut Water (Tcw). *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 10(2):474–80.

