

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa
oleifera lam.*) TERHADAP KADAR PDGF DAN IL-10
PADA KONDISI HIPERLIPIDEMIA
(Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur *Sprague Dawley*)**

TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Magister (S2)**



Magister Ilmu Biomedik

Naela Nabiela

MBK2220010323

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2025**

TESIS
PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera lam.*)
TERHADAP KADAR PDGF DAN IL-10 PADA KONDISI
HIPERLIPIDEMIA
(Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur *Sprague Dawley*)

disusun oleh
Naela Nabiela
MBK2220010323

yang dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 5 Februari 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I



Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes
NIP. 220198045

Pembimbing II



Dr. dr. Joko Wahyu W, M.Kes
NIP. 210198046

Mengetahui,

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



Dr. dr. Eko Setiawan, SpB. FINACS
NIK. 210113160

PERNYATAAN

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

Semarang, 5 Februari 2025



(Naela Nabiela)

KATA PENGANTAR

Puji syukur keadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahnya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penyusunan tesis dengan judul **“PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera lam.*) TERHADAP KADAR PDGF DAN IL-10 PADA KONDISI HIPER-LIPIDEMIA** (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur *Sprague Dawley*)”.

Pada penyusunan tesis ini penyusun mendapat bantuan pengarahan dan bimbingan, untuk itu pada penyusun ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya pada yang terhormat :

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta para wakil rektor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Magister Ilmu Biomedik.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. F, SH selaku dekan Fakultas Kedokteran UNISSULA yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan di program Magister Ilmu Biomedik.
3. Dr. dr. Eko Setiawan, SpB. FINACS selaku ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah telah memberikan kesempatan dan memfasilitasi penulis untuk mengikuti pendidikan di program Magister Ilmu Biomedik.
4. Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes selaku pembimbing I yang telah memberikan dorongan, semangat, bimbingan masukan penulis selama penyusunan tesis ini.
5. Dr. dr. Joko Wahyu, M.Kes selaku pembimbing II yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penulis selama penyusunan tesis ini.
6. Prof. Dr. Dra. Atina Husaana, Msi.Apt selaku penguji I yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penulis selama penyusunan tesis ini.
7. Dr. dr. Hadi Sarosa, M.Kes selaku penguji II yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penulis selama penyusunan tesis ini.
8. Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., SpPK selaku penguji III yang telah

memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penulis selama penyusunan tesis ini.

9. Seluruh dosen pengajar dan staf Magister Ilmu Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan doa dan dorongan kepada penyusun.
10. Ayahanda Dr. Ayoeb Amin, LIS, M.Ag dan Ibunda Diah Ratnawati yang telah memberikan kasih sayang, mencukupi segala fasilitas, memberikan dukungan dan doa yang tiada henti selama penyusunan tesis ini.
11. apt. Naufa Hanif, S.Farm., M.Sc., Naesrina Okfiana, S.Gz, dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan dan doa selama penyusunan tesis.
12. Seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Penulis berharap tesis ini dapat memberikan manfaat bagi penulis pribadi, bagi Program Studi Magister Ilmu Biomedik serta bagi pihak-pihak lain yang berkepentingan. Akhir kata semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmatnya kepada kita semua, amin

Semarang, Februari 2025

(Naela Nabiela)

DAFTAR ISI

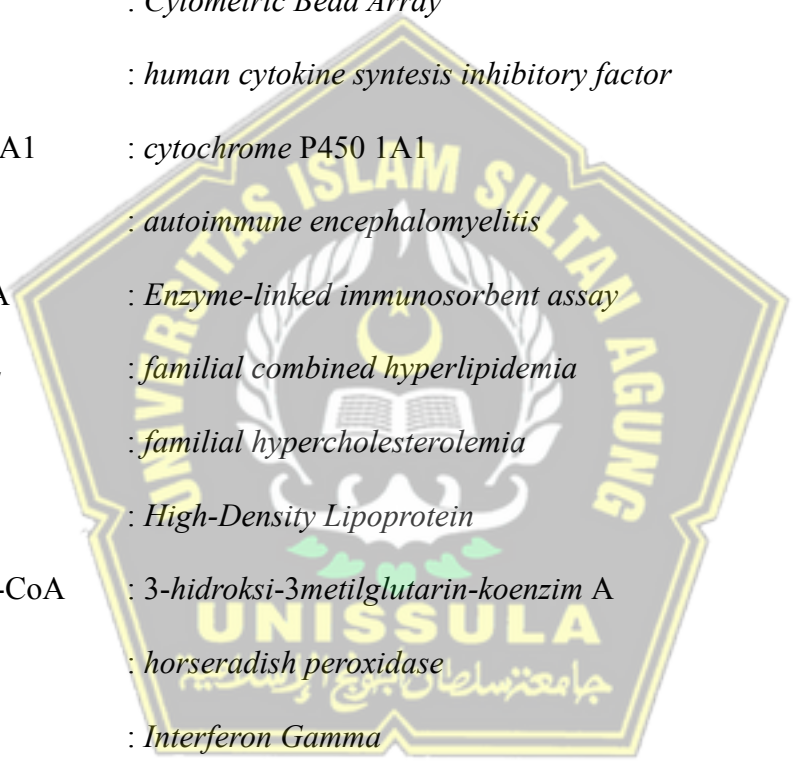
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Penelitian.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Umum.....	5
1.3.2. Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Teoritis.....	5
1.4.2. Praktis.....	6
1.5. Originalitas Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. <i>Platelet Derived Growth Factor</i> (PDGF).....	9
2.1.1. Struktur PDGF	9
2.1.2. Biosintesis PDGF	10
2.1.3. Ekspresi PDGF	11
2.1.4. Faktor yang mempengaruhi kadar PDGF	12
2.1.5. Metode Pemeriksaan Kadar PDGF	12
2.2. <i>Interleukin-10</i> (IL-10)	13
2.2.1. Peran <i>Interleukin-10</i> (IL-10) dalam inflamasi	14
2.2.2. Mekanisme kerja molekuler <i>Interleukin-10</i>	16

2.2.3.	Faktor-faktor yang mempengaruhi IL-10.....	17
2.2.4.	Metode Pemeriksaan IL-10.....	17
2.3.	Ekstrak Daun Kelor (<i>Moringa oleifera Lam.</i>).....	18
2.3.1.	Definisi.....	18
2.3.2.	Manfaat Daun Kelor (<i>Moringa oleifera Lam.</i>)	19
2.4.	Hiperlipidemia.....	20
2.5.	Pengaruh Ekstrak Daun Kelor (<i>Moringa oleifera Lam.</i>) terhadap Kadar PDGF dan IL-10 pada Tikus Hiperlipidemia	21
BAB III.	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	24
3.1.	Kerangka Teori	24
3.2.	Kerangka Konsep	26
3.3.	Hipotesis Penelitian.....	26
BAB IV.	METODE PENELITIAN	27
4.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	27
4.2.	Populasi dan Teknik Pengambilan Sampel.....	27
4.2.1.	Populasi dan Sampel	27
4.2.2.	Besar Sampel.....	28
4.2.3.	Cara Pengambilan Sampel Penelitian	28
4.2.4.	Kriteria Inklusi	28
4.3.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	28
4.3.1.	Variabel	28
4.3.2.	Definisi Operasional.....	29
4.4.	Alat dan Bahan Penelitian	30
4.4.1.	Alat.....	30
4.4.2.	Bahan.....	30
4.5.	Prosedur Penelitian	31
4.5.1.	Cara Pembuatan Ekstrak Daun Kelor (<i>Moringa Oleifera Lam.</i>)	31
4.5.2.	Penetapan Dosis	31
4.5.3.	Komposisi Diet Tinggi Lemak	32
4.5.4.	Validasi Hiperlipidemia.....	32
4.5.5.	Persiapan Sebelum Perlakuan	33
4.5.6.	Prosedur Pengambilan Sampel Sebagai Spesimen	34

4.5.7.	Preparasi Spesimen ⁶⁵	34
4.5.8.	Pemeriksaan Kadar PDGF ⁶⁶	34
4.5.9.	Pemeriksaan Kadar IL-10 ⁶⁷	35
4.6.	Alur Penelitian.....	37
4.7.	Analisa Data	38
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		39
5.1.	Hasil Penelitian.....	39
5.1.1.	Kandungan Ekstrak Daun Kelor	39
5.1.2.	Hasil Pengukuran Berat Badan	41
5.1.3.	Hasil Validasi Hiperlipidemia	42
5.1.4.	Hasil Kadar IL-10	44
5.1.5.	Hasil Kadar PDGF.....	45
5.2.	Pembahasan	47
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN		51
6.1.	Kesimpulan.....	51
6.2.	Saran	51
DAFTAR PUSTAKA		52
LAMPIRAN.....		58



DAFTAR SINGKATAN



APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
AMPK	: <i>5' adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BPA	: <i>Bisophenol A</i>
CBA	: <i>Cytometric Bead Array</i>
CSIF	: <i>human cytokine syntesis inhibitory factor</i>
CYP1A1	: <i>cytochrome P450 1A1</i>
EAE	: <i>autoimmune encephalomyelitis</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FCHL	: <i>familial combined hyperlipidemia</i>
FH	: <i>familial hypercholesterolemia</i>
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein</i>
HMG-CoA	: <i>3-hidroksi-3metilglutarin-koenzim A</i>
HRP	: <i>horseradish peroxidase</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
JAK-1	: <i>Janus Kinase</i>
JAK-STAT	: <i>The Janus kinase/signal transducers and activators of transcription</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
MDA	: <i>Malondialdehyd</i>
MOLE	: <i>Moringa oleifera leaf alcoholic extract</i>

MS	: <i>multiple sclerosis</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NF-kb	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NK	: <i>natural killer</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PRP	: <i>Platelet-Rich Plasma</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SASP	: <i>senescence-associated secretory phenotype</i>
SCFA	: <i>short-chain fatty acids</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SOCS3	: <i>Suppressor of cytokine signaling 3</i>
STAT-3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TYK2	: <i>Tyrosine Kinase 2</i>

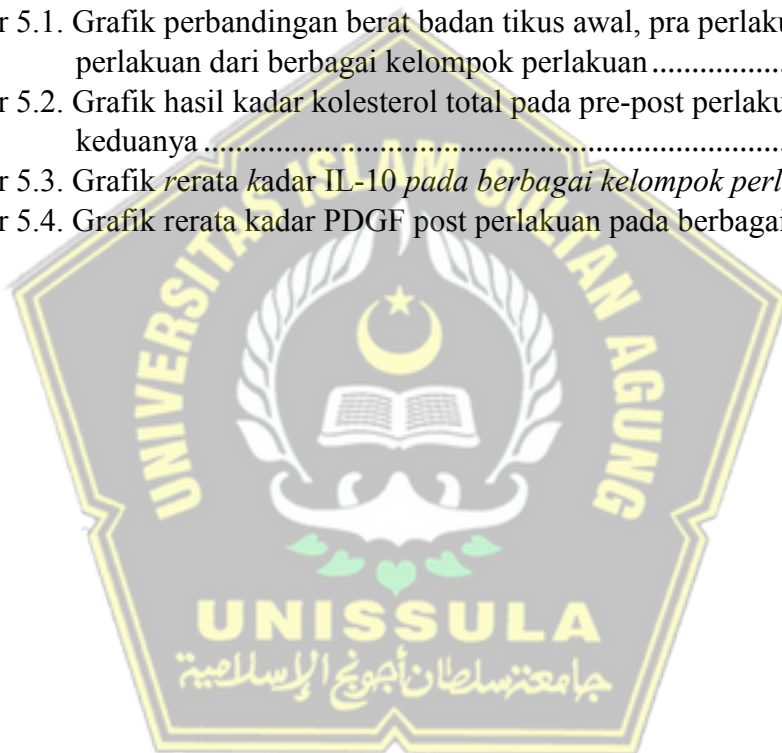
DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian	7
Tabel 2.1. Tipe Sel Normal yang Mengekspresikan PDGF	11
Tabel 4.1. Komposisi Diet Tinggi Lemak	32
Tabel 4.2. Validasi Hiperlipidemia Tikus <i>Sprague Dawley</i>	32
Tabel 5.1. Kandungan Ekstrak Daun Kelor dengan Metode GC-MS	40
Tabel 5.2. Hasil Pengukuran Berat Badan	41
Tabel 5.3. Data Deskriptif Kolesterol	42
Tabel 5.4. Hasil Analisis Deskriptif Kadar IL-10	44
Tabel 5.5. Hasil Uji Post Hoc Tuckey Kadar IL-10 antar Kelompok	45
Tabel 5. 6. Hasil Analisis Deskriptif Kadar PDGF	45



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur PDGF	9
Gambar 2.2. Skema Ikatan PDGF dengan reseptornya.....	10
Gambar 2.3. Ilustrasi Skema Persinyalan IL-10	16
Gambar 2.4. Daun Kelor	18
Gambar 3.1. Kerangka Teori	25
Gambar 3.2. Kerangka Konsep	26
Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian	27
Gambar 4.2. Alur Penelitian.....	37
Gambar 5.1. Grafik perbandingan berat badan tikus awal, pra perlakuan dan post perlakuan dari berbagai kelompok perlakuan	42
Gambar 5.2. Grafik hasil kadar kolesterol total pada pre-post perlakuan dan selisih keduanya	43
Gambar 5.3. Grafik rerata kadar IL-10 pada berbagai kelompok perlakuan	44
Gambar 5.4. Grafik rerata kadar PDGF post perlakuan pada berbagai kelompok	46



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance	58
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	59
Lampiran 3. Kandungan Ekstrak Daun Kelor dengan Metode GC-MS	60
Lampiran 4. Surat Keterangan Penelitian	61
Lampiran 5. Hasil Analisis Data	66
Lampiran 6. Dokumentasi.....	77



ABSTRAK

Latar Belakang: Hiperlipidemia menjadi faktor risiko penyakit dengan mortalitas tertinggi, yaitu *stroke* dan jantung iskemik. Hiperlipidemia umum diobati dengan statin. Pengobatan herbal sering menjadi pilihan masyarakat karena dinilai lebih aman, termasuk daun kelor. Daun kelor diketahui memiliki khasiat untuk menurunkan kolesterol, tetapi peran kelor terhadap kadar PDGF dan IL-10 belum diketahui. **Tujuan:** Membuktikan adanya pengaruh ekstrak daun kelor terhadap kadar PDGF dan IL-10 pada kondisi hiperlipidemia.

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Besar sampel 24 ekor tikus jantan *Sprague Dawley* dalam kondisi hiperlipidemia dibagi ke dalam empat kelompok. K1 mendapat aquades 2cc melalui sonde, K2 mendapat atorvastatin 5mg/kgBB/hari, K3 dan K4 mendapat ekstrak daun kelor dengan dosis 400 mg/kgbb/hari dan 800mg/kgbb/hari. Perlakuan dilakukan selama 14 hari, kemudian dipuasakan 12jam untuk diambil darah di *plexus orbitalis* tikus. Darah tikus diambil bagian serum dan diukur kadar IL-10 dan PDGF menggunakan metode ELISA.

Hasil: Rerata kadar IL-10 K1 ($89,09 \pm 15,76$) pg/mL, K2 ($69,16 \pm 18,99$) pg/mL, K3 ($94,26 \pm 7,90$) pg/mL, dan K4 ($57,61 \pm 10,30$) pg/mL. Data homogen dan distribusi normal, *One Way Anova* didapatkan $p < 0,001$, kemudian *Post Hoc* menunjukkan ada perbedaan signifikan yaitu pada K1-K4, K2-K3, dan K3-K4 ($p < 0,05$). Rerata kadar PDGF K1 ($1,26 \pm 0,43$) ng/mL, K2 ($1,15 \pm 0,24$) ng/mL, K3 ($1,13 \pm 0,37$) ng/mL, dan K4 ($1,28 \pm 0,23$) ng/mL. Data kadar PDGF tidak homogen tetapi distribusi normal, sehingga dilakukan uji *Kruskall Wallis* dan didapatkan tidak ada beda signifikan di semua kelompok.

Kesimpulan: Kadar IL-10 terbukti lebih rendah pada kelompok ekstrak daun kelor pada dosis 800 mg/kgBB/hari daripada kelompok lain. Kadar PDGF tidak ada beda signifikan pada semua kelompok.

Kata Kunci: Hiperlipidemia, *Sprague Dawley*, PDGF, IL-10

ABSTRACT

Background: Hyperlipidemia is a risk factor for diseases with the highest mortality, namely stroke and ischemic heart disease. Hyperlipidemia is commonly treated with statins. Herbal medicine is often the choice of the community because it is considered safer, including moringa leaves. Moringa leaves are known to have properties to lower cholesterol, but the role of moringa on PDGF and IL-10 levels is not yet known. **Objective:** To prove the effect of moringa leaf extract on PDGF and IL-10 levels in hyperlipidemia.

Method: Experimental study with Post Test Only Control Group Design. A sample size of 24 male Sprague Dawley rats in hyperlipidemia was divided into four groups. K1 received 2cc of distilled water through a tube, K2 received atorvastatin 5mg/kgBW/day, K3 and K4 received moringa leaf extract at a dose of 400 mg/kgBW/day and 800mg/kgBW/day. The treatment was carried out for 14 days, then fasted for 12 hours to take blood from the rat's orbital plexus. The serum part of the rat's blood was taken and IL-10 and PDGF levels were measured using the ELISA method.

Results: The mean levels of IL-10 K1 (89.09 ± 15.76) pg/mL, K2 (69.16 ± 18.99) pg/mL, K3 (94.26 ± 7.90) pg/mL, and K4 (57.61 ± 10.30) pg/mL. Homogeneous data and normal distribution, One Way Anova obtained $p < 0.001$, then Post Hoc showed significant differences, namely in K1-K4, K2-K3, and K3-K4 ($p < 0.05$). The mean levels of PDGF K1 (1.26 ± 0.43) ng/mL, K2 (1.15 ± 0.24) ng/mL, K3 (1.13 ± 0.37) ng/mL, and K4 (1.28 ± 0.23) ng/mL. PDGF level data were not homogeneous but normally distributed, so the Kruskal Wallis test was carried out and there was no significant difference in all groups.

Conclusion: IL-10 levels were shown to be lower in the moringa leaf extract group at a dose of 800 mg/kgBW/day than in other groups. PDGF levels were not significantly different in all groups.

Keywords: Hyperlipidemia, Sprague Dawley, PDGF, IL-10

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia menempati 10 besar negara dengan angka kadar *non-high density lipoprotein cholesterol* (non-HDL-C) tertinggi secara global pada tahun 2018¹. Hal ini diperkuat dengan data dari Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 yang mengatakan bahwa penduduk Indonesia kelompok usia 35-44 tahun yang memiliki kadar kolesterol normal hanya 59,1%, bahkan pada kelompok usia lebih dari 45 tahun kadar kolesterol normal hanya 46,3%². Kadar kolesterol yang tinggi dalam darah menjadi faktor risiko berbagai penyakit diantaranya yaitu penyakit jantung iskemik dan stroke³. Secara global, penyakit jantung iskemik diderita oleh 1.72% dari populasi dunia. Sebanyak 9 juta kasus kematian disebabkan oleh penyakit jantung iskemik⁴, dan 3,8 juta di antaranya meninggal karena kadar kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) yang tinggi⁵.

Terapi hiperlipidemia yang umum digunakan sebagai lini pertama yaitu obat golongan statin seperti simvastatin dan atorvastatin karena efektivitasnya dalam menurunkan kadar kolesterol LDL⁶. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim 3-hidroksi-3metilglutarin-koenzim A (HMG-CoA) untuk memproduksi kolesterol, sehingga kadar kolesterol dalam darah menurun⁷. Namun, penggunaan obat golongan statin diketahui memiliki beberapa efek samping, seperti nyeri otot (*myalgia*), kerusakan liver,

peningkatan kadar glukosa darah dan penurunan fungsi neurologi^{6,8}. Sebuah meta-analisis yang dilakukan oleh Preiss dkk. melaporkan dalam uji coba kontrol yang melibatkan 32.752 pasien ditemukan peningkatan angka diabetes pada pasien dengan regimen dosis statin yang intensif (1449 pasien) dibandingkan dengan regimen dosis menengah (1300 pasien). Terapi statin secara keseluruhan diasosiasikan dengan peningkatan resiko timbulnya penyakit diabetes⁹. Penggunaan statin pada pasien Asia non-dislipidemia dilaporkan mengalami peningkatan resistensi insulin¹⁰. Beberapa efek samping yang telah dilaporkan tersebut mendorong para peneliti untuk mencari solusi alternatif pengobatan yang memiliki efek samping lebih rendah. Pemanfaatan tanaman herbal menjadi salah satu solusi alternatif yang bisa dieksplorasi lebih jauh. Di antara beberapa tanaman herbal yang ada, tanaman kelor memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai agen anti hiperlipidemia.

Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) tumbuh subur pada iklim tropis, sering ditemukan tumbuh liar dan tergolong mudah untuk dibudidayakan. Mudahnya budidaya tanaman kelor di Indonesia memicu para peneliti untuk mengkaji lebih lanjut potensi tanaman kelor. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa kelor, terutama daunnya, memiliki berbagai kandungan yang bermanfaat untuk kesehatan, antara lain vitamin, polifenol, *isoquercetin*, *astragalin* dan *cyrpto-chlorogenic acid* yang memiliki potensi sebagai antioksidan¹¹. Pada penelitian lain dilaporkan bahwa bubuk daun kelor dapat menurunkan kadar kolesterol, trigliserid, LDL, *serum glutamic*

pyruvic transaminase (SGPT), *malondialdehyde* (MDA), dan *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) pada tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak¹². Daun kelor terbukti dapat mendorong penyembuhan luka, menurunkan inflamasi, menstimulasi angiogenesis, meningkatkan produksi faktor pertumbuhan dan mendorong proliferasi fibroblast pada penyembuhan luka diabetes¹³. Di sisi lain, ekstrak daun kelor dapat menurunkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler pada sperma manusia secara *in vitro*¹⁴.

ROS menyebabkan inflamasi, kerusakan vaskuler dan menyebabkan kenaikan sitokin pro-inflamasi¹⁵. Kenaikan sitokin pro-inflamasi menyebabkan makrofag merangsang pengeluaran sitokin anti-inflamasi, termasuk *interleukin-10* (IL-10)¹⁶, sedangkan disfungsi vaskuler akibat inflamasi merangsang pengeluaran faktor pertumbuhan, antara lain *platelet-derived growth factor* (PDGF)¹⁷. Nurwinda dkk., menemukan bahwa ekstrak daun kelor yang diberikan pada tikus jantan putih galur Wistar dengan inflamasi dermis kronis dapat meningkatkan kadar IL-10 secara signifikan¹⁸. Penelitian lainnya juga menunjukkan kadar IL-10 yang meningkat setelah pemberian serbuk daun kelor pada dosis 800 mg/kgBB/hari¹⁹. Beberapa penelitian lainnya juga menyebutkan pengaruh ekstrak daun kelor meningkatkan kadar IL-10 pada berbagai macam penyakit²⁰⁻²³. Namun, belum ditemukan penelitian yang diarahkan pada pengaruh ekstrak daun kelor terhadap IL-10 pada kasus hiperlipidemia. Di sisi lain, penelitian yang mengkaji pengaruh ekstrak daun kelor terhadap

PDGF pada kasus hiperlipidemia juga belum pernah dilakukan sebelumnya. Hal tersebut menyebabkan perlunya dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah ekstrak daun kelor berpengaruh terhadap hiperlipidemia dengan parameter IL-10 dan PDGF.

Adanya urgensi untuk menurunkan angka hiperlipidemia, efek samping penggunaan obat statin jangka panjang, dan masih banyaknya tanaman obat yang digunakan sebagai alternatif pengobatan di masyarakat, meningkatkan keinginan penulis untuk meneliti lebih lanjut tentang adakah pengaruh ekstrak daun kelor terhadap kadar PDGF dan IL-10 pada kondisi hiperlipidemia. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada pengaruh ekstrak daun kelor terhadap kadar PDGF dan IL-10 pada kondisi hiperlipidemia. Tikus jantan galur *Sprague Dawley* (SD) dipilih karena karakteristik metabolik menyerupai manusia dan *Sprague Dawley* memiliki kadar *cytochrome* P450 1A1 (CYP1A1) paling tinggi dibandingkan tikus galur lainnya²⁴. CYP1A1 terbukti sebagai pengatur homeostasis potensial dan memberikan perspektif baru untuk pengobatan hiperkolesterolemia²⁵. Tikus *Sprague Dawley* yang sudah diinduksi diet tinggi lemak selama 4 minggu, diberi perlakuan aquades yang diberikan melalui sonde, atorvastatin dan daun kelor. Perlakuan dilakukan selama 2 minggu, setelahnya akan dilakukan analisis serum darah untuk melihat kadar IL-10 dan PDGF.

1.2. Rumusan Penelitian

“Apakah ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) berpengaruh terhadap kadar PDGF dan IL-10 pada kondisi hiperlipidemia?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Umum

Membuktikan adanya pengaruh ekstrak daun kelor terhadap kadar PDGF dan IL-10 pada tikus *Sprague Dawley* kondisi hiperlipidemia.

1.3.2. Khusus

1. Membuktikan perbedaan kadar PDGF pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi ekstrak daun kelor dosis 400 mg/kgBB/hari dan 800 mg/kgBB/hari, dengan aquades dan atorvastatin.
2. Membuktikan perbedaan kadar IL-10 pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi ekstrak daun kelor dosis 400 mg/kgBB/hari dan 800 mg/kgBB/hari, dengan aquades dan atorvastatin.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Teoritis

1. Sebagai bahan acuan untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.)

2. Sebagai bahan informasi dan bahan kajian mengenai ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) terhadap kadar PDGF dan IL-10 pada serum darah tikus yang hiperlipidemia

1.4.2. Praktis

Sebagai sumber informasi masyarakat bahwa ekstrak daun kelor berpengaruh terhadap kadar lipid dalam darah pada serum darah tikus kondisi hiperlipidemia.



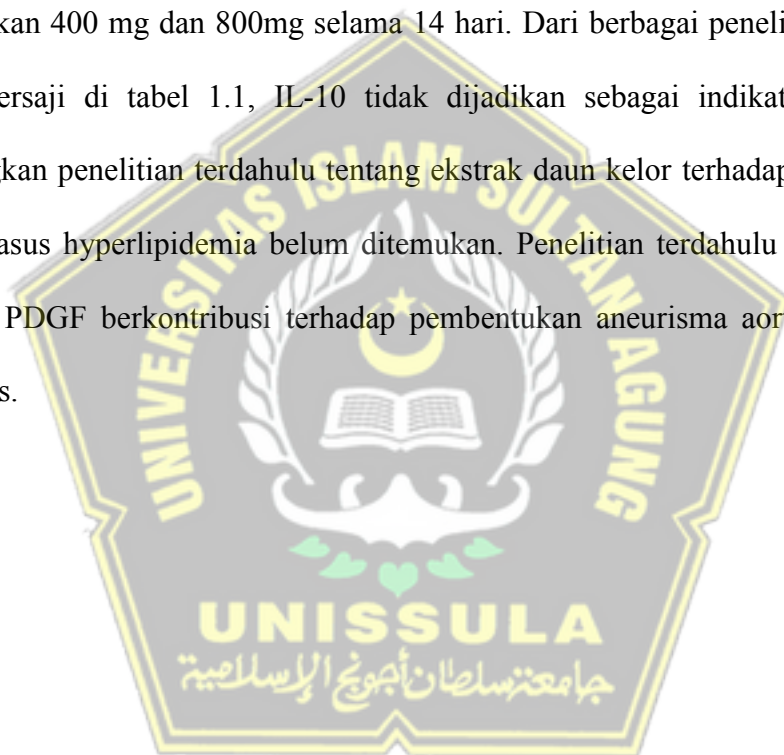
1.5. Originalitas Penelitian

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

No.	Peneliti, tahun	Judul	Metode	Hasil
1.	Onwe P.E., et al., 2015. ²⁰	<i>Extracts of Moringa oleifera a sure bet for Hyperlipidemia management</i>	In vivo	Pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit batang kelor dosis 600 mg/kgBB terjadi penurunan kolesterol total, trigliserid dan LDL, dan kenaikan pada HDL.
2.	Abo-Elvoud, et al., 2022. ²⁶	<i>Moringa oleifera alcoholic extract protected stomach from bisphenol A–induced gastric ulcer in rats via its anti-oxidant and anti-inflammatory activities</i>	In vivo (tikus)	Pemberian <i>Moringa oleifera leaf alcoholic extract</i> (MOLE) dosis 200mg/kgBB dapat meningkatkan kadar IL-10 dibandingkan kelompok kontrol. Pemberian <i>Bisophenol A</i> (BPA) dan MOLE 200mg/kgBB dapat meningkatkan IL-10 signifikan dibandingkan dengan kelompok yang diberi BPA saja.
3.	Shahinaz A. Helmy, et al., 2017. ¹²	<i>Hypolipidemic Effect of Moringa oleifera Lam Leaf Powder and its Extract in Diet-Induced Hypercholesterolemic Rats</i>	In vivo (tikus)	Pemberian bubuk daun kelor pada dosis 400 mg/kgBB/hari dapat menurunkan kolesterol, trigliserid, LDL, MDA, SGOT, SGPT pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak
4.	Ze-Bei Zhang, et al., 2018. ²²	<i>Perivascular Adipose Tissue-Derived PDGF-D Contributes to Aortic Aneurysm Formation during Obesity</i>	In vivo (mencit)	Penelitian ini membuktikan PDGF-D memicu proliferasi, migrasi, dan ekspresi faktor inflamasi pada fibroblas awal yang dikultur. Penghambatan fungsi PDGF-D dapat mengurangi kejadian aneurisma aorta secara signifikan pada tikus obesitas yang diinfus Angiotensin II.

Pada penelitian sebelumnya, ekstrak daun kelor terbukti dapat menjadi pilihan pengobatan hyperlipidemia, karena dapat menurunkan kolesterol total, trigliserid

dan LDL serta menaikkan kadar HDL. Penelitian tersebut berbeda dengan penelitian kami, karena pada penelitian ini kami akan melihat pengaruh ekstrak daun kelor terhadap kadar PDGF dan IL-10 pada tikus kondisi hiperlipidemia. Ekstrak daun kelor juga telah terbukti memiliki efek hipolipidemik pada penelitian terdahulu. Penelitian tersebut menggunakan dosis ekstrak daun kelor sebanyak 200mg dan 400 mg selama 60 hari. Sedangkan pada penelitian ini, dosis yang digunakan 400 mg dan 800mg selama 14 hari. Dari berbagai penelitian terdahulu yang tersaji di tabel 1.1, IL-10 tidak dijadikan sebagai indikator penelitian. Sedangkan penelitian terdahulu tentang ekstrak daun kelor terhadap kadar PDGF pada kasus hyperlipidemia belum ditemukan. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa PDGF berkontribusi terhadap pembentukan aneurisma aorta pada kasus obesitas.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Platelet Derived Growth Factor (PDGF)*

Faktor pertumbuhan yang diturunkan dari platelet atau *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) dikenal sebagai serum factor pertumbuhan yang menstimulasi mitosis berbagai sel, seperti pada fibroblas, sel otot polos, dan sel glia.²³ PDGF memiliki 5 subunit yaitu AA, AB, BB, CC dan DD. Subunit yang sudah berdimerisasi akan distabilasi oleh ikatan disulfide. PDGF juga memiliki 2 reseptor, yaitu PDGFR α dan PDGFR β .²⁴ PDGFR α mengontrol sinyal gastrulasi dan perkembangan berbagai organ, seperti paru, *intestine*, kulit, testis, ginjal, tulang dan jaringan neuroprotektif, sedangkan PDGFR β terbentuk sejak *hematopoiesis* dan pembentukan pembuluh darah.²³

2.1.1. Struktur PDGF



Gambar 2.1. Struktur PDGF²⁵

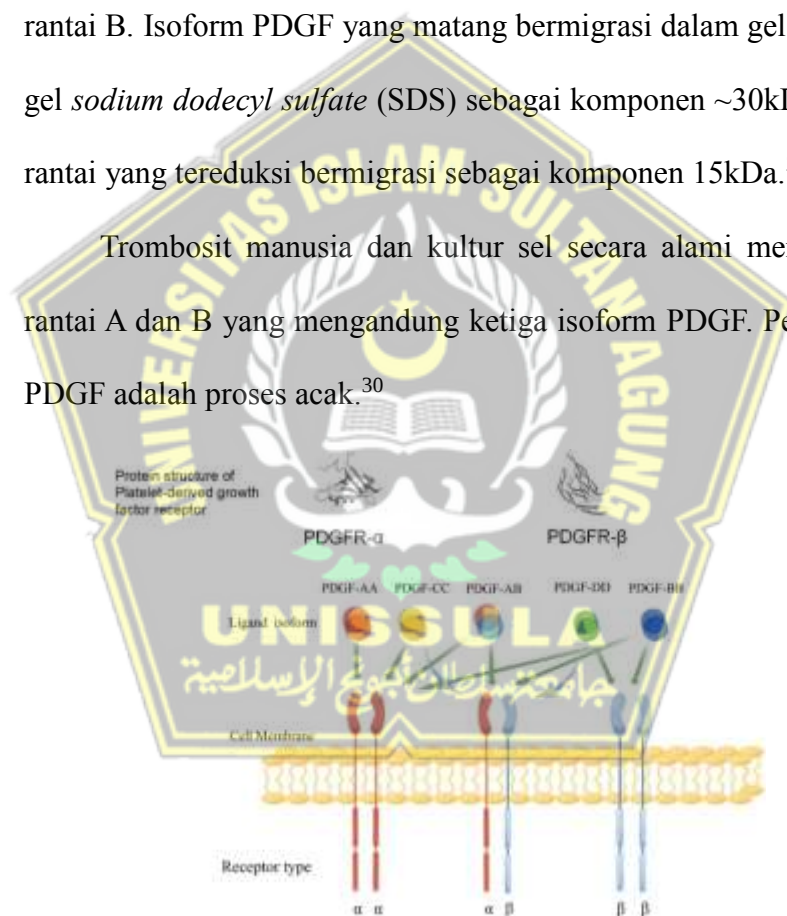
Struktur molekul PDGF terdiri dari dua rantai polipeptida (rantai A dan B) yang berikatan dengan ikatan disulfide. Masing-masing rantai terdiri dari sekitar 100 asam amino, dan sebagian besar urutan asam amino

antara rantai A dan B serupa.²⁷ PDGF juga memiliki 172 rangkaian asam amino yang terdiri dari satu heliks alfa dan delapan lembar lipatan beta.²⁸

2.1.2. Biosintesis PDGF

Kedua rantai PDGF A dan B disintesis sebagai molekul prekursor yang mengalami proses proteolitik di ujung NH₂, atau ujung COOH pada rantai B. Isoform PDGF yang matang bermigrasi dalam gel elektroforesis gel *sodium dodecyl sulfate* (SDS) sebagai komponen ~30kDa, sedangkan rantai yang tereduksi bermigrasi sebagai komponen 15kDa.²⁹

Trombosit manusia dan kultur sel secara alami mengekspresikan rantai A dan B yang mengandung ketiga isoform PDGF. Perakitan dimer PDGF adalah proses acak.³⁰



Gambar 2.2. Skema Ikatan PDGF dengan reseptornya³¹

Pada Gambar 2.2. nampak diagram skema ikatan spesifik PDGF terhadap reseptornya. PDGFR-α dan PDGFR-β termasuk domain ekstraseluler yang berikatan dengan ligan. Panah hijau menunjukkan

bahwa kemampuan isoform PDGF berbeda dalam berikatan dan mengaktivasi kompleks reseptor. Sedangkan pada panah biru menunjukkan kemampuan untuk aktivasi reseptor heterodimer.³¹

2.1.3. Ekspresi PDGF

PDGF disintesis oleh beberapa tipe sel. Sebagian besar tipe sel yang mengekspresikan PDGF menghasilkan rantai A dan B, walaupun keduanya dikontrol secara terpisah pada tahap transkripsional dan pasca-transkripsi.³¹

Tabel 2.1. Tipe Sel Normal yang Mengekspresikan PDGF³¹

Tipe Sel	PDGF-A	PDGF-B
Fibroblas	+	+
Keratinosit	+	+
<i>Placental cytotrophoblasts</i>	+	+
Sel Leydig	+	+
Sel Mesangial Ginjal	+	+
<i>Skeletal Myoblasts</i>	+	-
Sel otot polos vaskuler	+	+
Sel endotel vaskuler	+	+
Astrosit	+	-
Neuron	+	+
Sel Schwann	+	+
Oosit, blastosis	+	-
Endometrium/myometrium uterus	+	+
Sel epitel mammae	+	+
Sel epitel pigmen retina	+	+
Makrofag	+	+
Platelet/megakaryosit	+	+

2.1.4. Faktor yang mempengaruhi kadar PDGF

Berbagai faktor yang mempengaruhi kadar PDGF, antara lain ^{32,33}:

1. Usia

Bertambahnya usia menyebabkan sel-sel dalam tubuh akan semakin menua. Penuaan pada sel dapat menyebabkan berbagai penyakit degeneratif, yang erat kaitannya dengan *senescence-associated secretory phenotype* (SASP). SASP dapat memicu aktivasi dan proliferasi sel progenitor melalui sekresi PDGF.

2. Inflamasi.

Respon inflamasi dapat mengaktifkan berbagai faktor pertumbuhan, termasuk PDGF.

3. Penyakit degeneratif, termasuk sindroma metabolik. Kadar PDGF pada sindrom metabolik cenderung lebih rendah.

2.1.5. Metode Pemeriksaan Kadar PDGF

Terdapat berbagai metode pemeriksaan kadar PDGF, antara lain ^{34,35}:

1. *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)

Metode pemeriksaan kadar PDGF yang paling sering dilakukan adalah ELISA. Pemeriksaan ini membutuhkan sampel darah yang dilakukan sentrifugasi sehingga mendapatkan *Platelet-Rich Plasma* (PRP).

2. *Western Blotting*

Protein dipisahkan menurut ukurannya dengan gel elektroforesis yang kemudian dipindahkan ke membrane. Antibodi yang spesifik terhadap PDGF digunakan untuk mendeteksi protein.

3. *Radioimmunoassay*

Metode ini menggunakan isotop radioaktif untuk mendeteksi dan mengukur PDGF. Hubungan ligan radioaktif ke PDGF juga dapat diukur,

4. *Luminex Assay*

Metode ini menggunakan lampu chemiluminescent untuk mendeteksi PDGF.

5. *Mass Spectrometry*

Protein dipisahkan berdasarkan ukuran dan muatannya dengan gel elektroforesis atau kromatografi cair, kemudian protein diidentifikasi dan diukur secara terpisah dengan spektrometri massa.

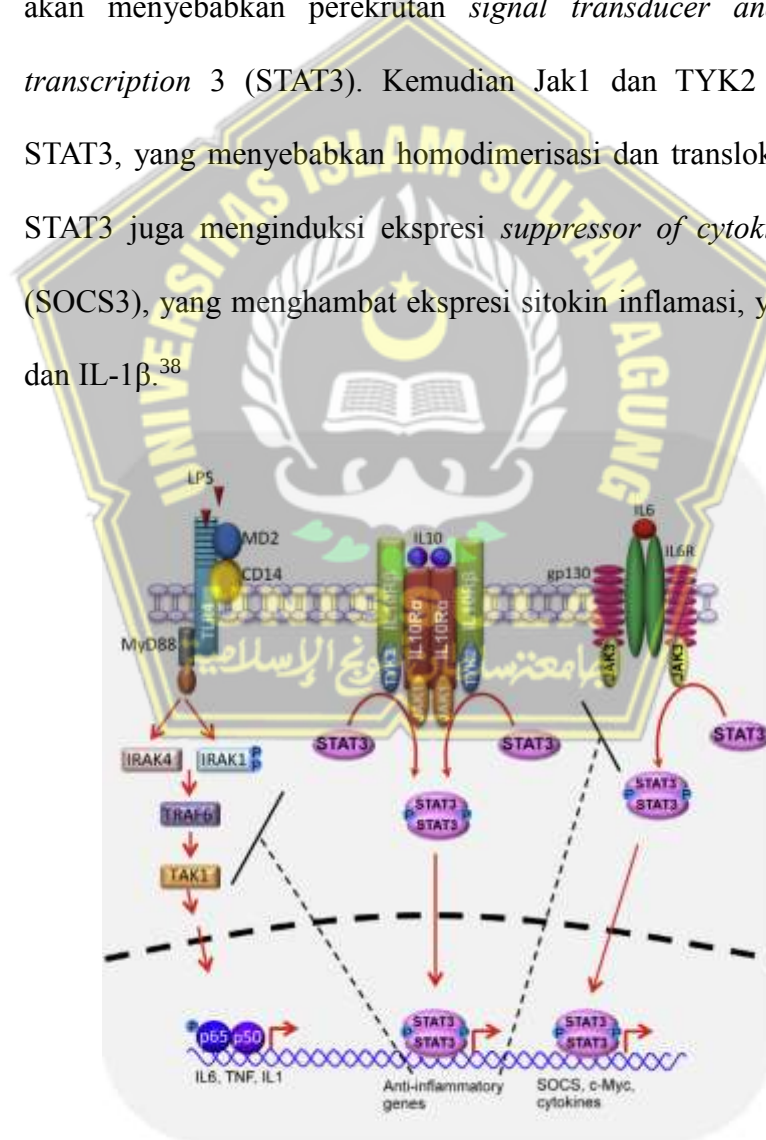
2.2. ***Interleukin-10 (IL-10)***

Interleukin-10 (IL-10) juga dikenal sebagai *human cytokine synthesis inhibitory factor* (CSIF). IL-10 sebagian besar diproduksi oleh makrofag dan merupakan sitokin anti-inflamasi³⁶. IL-10 diproduksi sebagai respon terhadap inflamasi atau respon infeksi, termasuk lipopolisakarida, katekolamin dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α)³⁷. IL-10 juga

yang akan meningkatkan inflamasi. Aktivasi sel NK, sel dendritik dan sel T juga memproduksi sitokin immunoregulator IL-10 sebagai anti-inflamasi untuk menyeimbangkan inflamasi. Ekspresi IL-10 mengendalikan imunologi dan mengurangi efek inflamasi. Jika infeksi persisten, virus memanfaatkan produksi IL-10 oleh sel dendritik untuk menekan kapasitas *antigen presenting cell* dan menyebabkan aktivitas sel T tidak efisien. Sehingga infeksi berlanjut karena sel T toleransi terhadap antigen virus. Untuk menetapkan kronisitas dan infeksi laten, virus menghasilkan homolog IL-10 virus yang mendukung respon anti-inflamasi. Pada kasus sitomegalovirus pada manusia, IL-10 dikodekan dengan sitomegalovirus (cmvIL-10) dan IL-10 yang dikodekan terkait latensi (LAcmvIL-10), dimana diproduksi di dalam sel myeloid dan mengganggu fungsinya. CmvIL-10 menginduksi produksi hIL-10 di sel dendritik, makrofag, dan monosit, mengganggu diferensiasi sel dendritik, dan mendorong polarisasi M2 makrofag. LAcmvIL-10 juga mendorong produksi hIL-10 di sel dendritik dan monosit serta mengganggu kapasitas penyajian monosit. Homolog virus IL-10 merangsang produksi IL-10 manusia (hIL-10) dalam sel myeloid yang menyebabkan gangguan fungsi *antigen presenting cell* (APC). Fungsi APC yang terganggu memungkinkan infeksi kronis, sementara sel T IL-10+ memungkinkan infeksi laten berlanjut.^{37,39}

2.2.2. Mekanisme kerja molekuler *Interleukin-10*

Interleukin-10 berikatan dengan reseptornya, yaitu IL10R α . Kemudian kompleks IL-10 dan IL10R α mengikat IL10R β dan membentuk heterotetramer. Ketika kompleks terbentuk, tirosin kinase Jak1 dan Tyk2 akan berikatan dengan IL10R α dan IL10R β , yang nantinya masing-masing akan diaktifkan dan terjadi fosforilasi residu tirosin. Fosforilasi reseptor akan menyebabkan perekrutan *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3). Kemudian Jak1 dan TYK2 memfosforilasi STAT3, yang menyebabkan homodimerisasi dan translokasi ke nucleus. STAT3 juga menginduksi ekspresi *suppressor of cytokine signaling 3* (SOCS3), yang menghambat ekspresi sitokin inflamasi, yaitu TNF, IL-6, dan IL-1 β .³⁸



Gambar 2.3. Ilustrasi Skema Persinyalan IL-10³⁸

2.2.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi IL-10

berbagai faktor yang dapat mempengaruhi kadar IL-10, antara lain^{38,39} :

1. Usia.

Semakin bertambah usia, terjadi penuaan sel, penurunan kemampuan imun dan disfungsi organ.

2. Status Gizi.

Apabila kurang nutrisi, akan terjadi imunosupresi sehingga kemungkinan terjadinya infeksi akan meningkat, sedangkan jika kelebihan gizi akan meningkatkan risiko penyakit metabolic dan kardiovaskuler, menyebabkan gangguan imunitas protektif.

3. Infeksi. IL-10 juga diproduksi oleh berbagai sel imun jika terjadi infeksi virus, bakteri, fungi, protozoa dan helmintes.

4. Penyakit autoimun, seperti *autoimmune encephalomyelitis* (EAE)

5. Penyakit neurodegenerative, seperti penyakit Alzheimer, Parkinson dan *multiple sclerosis* (MS)

6. Penggunaan obat-obat tertentu, seperti golongan glukokortikoid

2.2.4. Metode Pemeriksaan IL-10

Metode pemeriksaan interleukin-10, antara lain^{40,41} :

1. Metode ELISA. Metode ini memiliki sepsifisitas yang tinggi untuk mendeteksi IL-10 spesifik

2. Metode Bioassay. Metode ini mengukur aktifitas fungsional IL-10 sebagai kemampuannya untuk menghambat produksi sitokin pro-inflamasi
3. Metode *Cytometric Bead Array* (CBA). Metode ini membutuhkan lebih sedikit sampel dan waktu pengujian lebih singkat. Metode ini juga dapat mengukur berbagai parameter, seperti kemokin, mediator inflamasi, molekul adhesi, mediator apoptosis dan antibodi.

2.3. Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.)

2.3.1. Definisi

Tanaman kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dikenal dengan berbagai nama, yaitu kelor (Sunda, Jawa, Melayu), kero (Sulawesi), marongghih (Madura), murong (Aceh), kawona (Sumbawa).⁴² Diduga kelor berasal dari wilayah pegunungan Himalaya bagian Selatan, yang menyebar hingga ke wilayah tropis dan subtropis, salah satunya Indonesia. Bahkan di luar negeri, banyak budidaya kelor, karena kelor dikenal memiliki banyak manfaat dan mudah adaptasi dengan lingkungan.



Gambar 2.4. Daun Kelor⁴³

Daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) secara taksonomi diklasifikasikan sebagai berikut⁴⁴:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Sub Kingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Sub Kelas	: <i>Dilleniidae</i>
Ordo	: <i>Capparales</i>
Famili	: <i>Moringacea</i>
Genus	: <i>Moringa</i>
Spesies	: <i>Moringa oleifera</i> Lam.

Hasil Analisa profil senyawa biologis yang dilakukan peneliti terdahulu mengatakan bahwa kandungan daun kelor (*Moringa olerifera* Lam.) meliputi serat, vitamin, flavonoid, *phenolic acid*, *polyphenol*, fenol. Flavonoid yang terdapat dalam daun kelor, yaitu *rutin*, *myercetin*, *kaempferol*, *quercetin*, dan *isorhamnetin*, dan dilaporkan memiliki efek anti-inflamasi.^{12,42,45}

2.3.2. Manfaat Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.)

Penggunaan daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dalam pengobatan tradisional telah mendorong para peneliti untuk menjelaskan aktivitas farmakologi ekstrak dari daun kelor. Beberapa penelitian membuktikan bahwa dari daun kelor memiliki efek farmakologi yaitu sebagai antimikrobal, antifungal, anti-inflamasi, antioksidan, antikanker, fertilitas, dan lain-lain.^{42,45,46}

2.4. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia merupakan sebuah kondisi dimana terjadi peningkatan kadar lemak dalam tubuh. Indikator yang nampak terjadi kenaikan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*), kadar trigliserid, dan kolesterol total, serta rendahnya angka HDL (*High Density Lipoprotein*).^{47,48} Hal ini disebabkan oleh berbagai macam faktor, salah satunya pola hidup yang kurang baik, diabetes tidak terkontrol, hipotiroid, obat-obatan (amiodaron, glukokortikoid), dan genetik.⁴⁸ Hiperlipidemia juga menjadi beberapa faktor risiko penyakit dengan angka mortalitas tinggi, yaitu penyakit jantung iskemik dan stroke iskemik.^{2,3} Orang yang memiliki hiperlipidemia ditatalaksana dengan perubahan pola hidup menjadi lebih sehat, dan pemberian obat statin.⁴⁹ Obat statin yang biasa diberikan adalah simvastatin dan atorvastatin.

2.4.1. Faktor yang Mempengaruhi Hiperlipidemia

Beberapa faktor yang mempengaruhi hiperlipidemia, antara lain^{48,50-52} :

1. Usia. Semakin bertambahnya usia, angka kejadian hiperlipidemia meningkat
2. Gaya hidup. Banyak konsumsi makanan cepat saji, kurangnya aktifitas fisik dan kurangnya kebiasaan sehat akan mempengaruhi kadar kolesterol dalam darah.
3. Stres. Stres psikologis akan mempengaruhi kadar lipid, semakin meningkat stress psikologis, semakin meningkat pula kadar lipid.

Hal ini juga berlaku apabila aktifitas fisik berlebih, yang menyebabkan stres fisik.

4. Genetik. Salah satu penyebab hiperlipidemia dari genetik yaitu *familial combined hyperlipidemia* (FCHL), yang dilaporkan prevalensi 3x lebih banyak daripada *familial hypercholesterolemia* (FH) dan terjadi 0,5-1% dari populasi.

2.5. Pengaruh Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) terhadap Kadar PDGF dan IL-10 pada Tikus Hiperlipidemia

Induksi diet tinggi lemak menyebabkan penumpukan lemak pada hepar dan perut, serta menyebabkan perubahan ekspresi gen yang berhubungan dengan metabolisme lipid. Terjadi *overexpression* pada *nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells* (NF- κ B), *toll like receptor-4* (TLR-4), IL-6, TLR-2 dan TNF- α , serta terjadi penurunan kadar IL-10.^{51,53} Gangguan metabolisme lipid dapat mempengaruhi *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) *oxidase* untuk merangsang sel endotel memproduksi ROS (*Reactive Oxygen Species*).⁵⁴ ROS menyebabkan inflamasi dan awal perkembangan dari banyak penyakit inflamasi. ROS juga sebagai *signaling molecule* yang meregulasi pertumbuhan sel, adhesi sel terhadap sel lainnya, diferensiasi, penuaan dan apoptosis. ROS dapat menghambat atau menstimulasi persinyalan NF- κ B.⁵⁴ Sedangkan NF- κ B memiliki pengaruh penting sebagai respon inflamasi terhadap pathogen dan sel kanker. Peran NF- κ B terhadap imunitas tidak jauh berbeda dengan peran makrofag.⁵³ NF- κ B menginduksi berbagai ekspresi gen pro-inflamasi, termasuk sitokin dan

kemokin.⁵⁴ Faktor transkripsi NF- κ B juga meregulasi ekspresi gen yang berpengaruh dalam regulasi pertumbuhan sel, diferensiasi, pembentukan dan apoptosis.⁵³

Makrofag berperan penting dalam proses terjadinya inflamasi. Makrofag mensekresi berbagai sitokin dan dapat berpolarisasi. Polarisasi makrofag dikenal dengan M1 atau M2. M1 memproduksi sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1, IL-6 dan IL-12, TNF- α dan kemokin, yang berhubungan dengan proses inflamasi. M1 juga menyebabkan diferensiasi sel T-inflamasi, termasuk Th1 dan Th17 yang akan menjadi mediator inflamasi.³⁹ Sedangkan M2 memproduksi sitokin anti-inflamasi, seperti IL-13 dan IL-10, dimana memiliki penting dalam menghentikan inflamasi dan menginisiasi penyembuhan luka.³⁷

Makanan sangat berpengaruh terhadap struktur dan fungsi komunitas mikrobioma usus.⁵⁵ Diet tinggi lemak akan mempengaruhi keseimbangan mikrobioma usus dan akan menyebabkan metabolisme lipid juga terganggu, sehingga dapat memperparah kondisi hiperlipidemia.⁵⁶ ROS yang terbentuk akibat hiperlipidemia juga akan menyebabkan disbiosis mikroba usus. Paparan jangka panjang terhadap ROS akan menyebabkan berbagai penyakit usus, seperti *dysbiosis microbiota*, luka saluran cerna, kanker kolorektal, infeksi enteric, dan *inflammatory bowel disease*.⁵⁷⁻⁵⁹

Daun kelor memiliki berbagai kandungan zat aktif, antara lain vitamin dan antioksidan. Antioksidan yang terkandung dalam daun kelor meliputi polifenol, vitamin C, saponin dan vitamin A⁴². Daun kelor juga kaya akan kandungan serat. Serat memiliki fungsi untuk melindungi usus dari

ketidakseimbangan microbiota, mengurangi dampak produksi *short-chain fatty acids* (SCFA), yang dapat menyebabkan penyakit dengan gangguan metabolik, seperti diabetes, obesitas, kanker dan penyakit kardiovaskuler.⁵⁵⁻⁵⁹



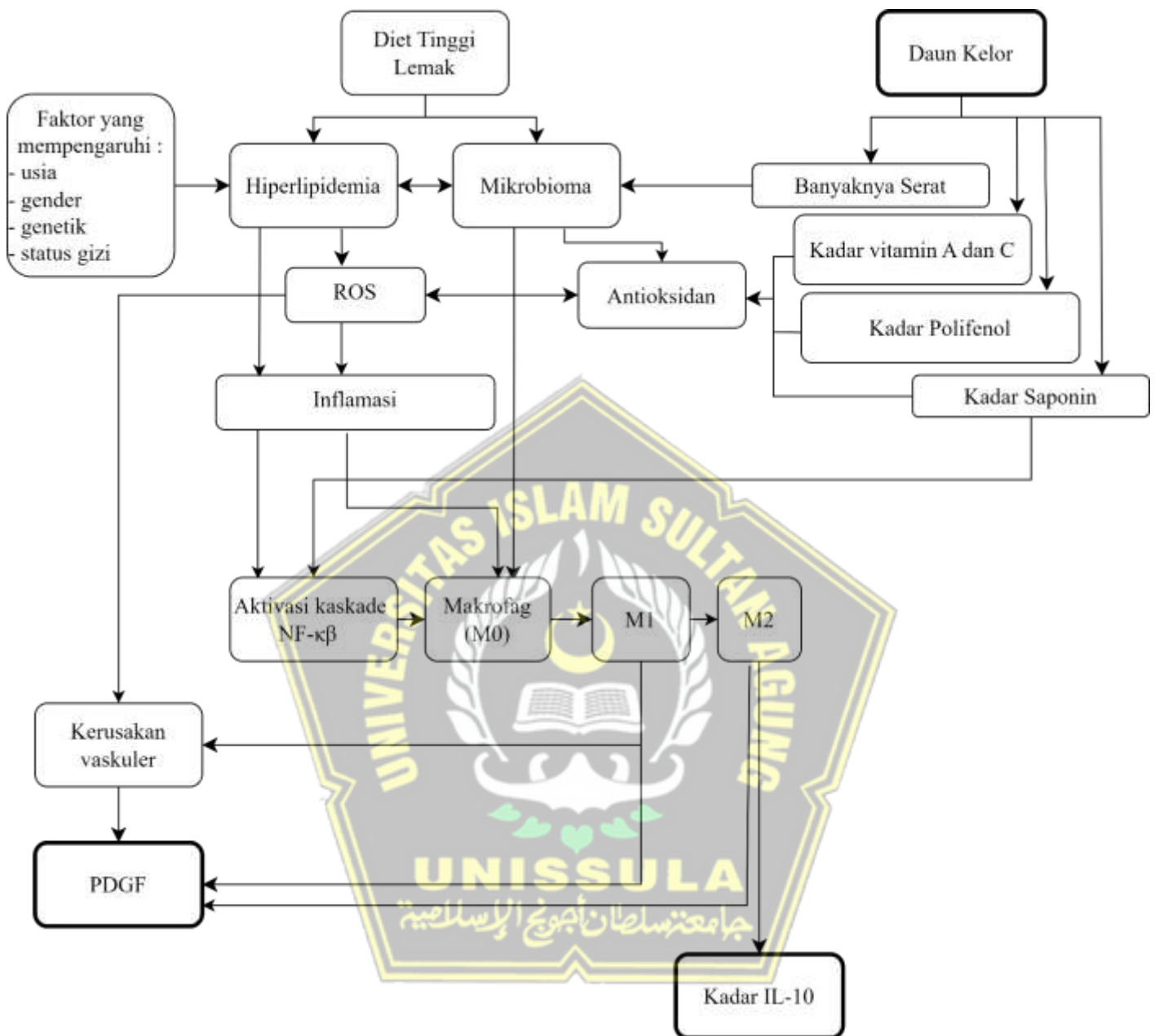
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

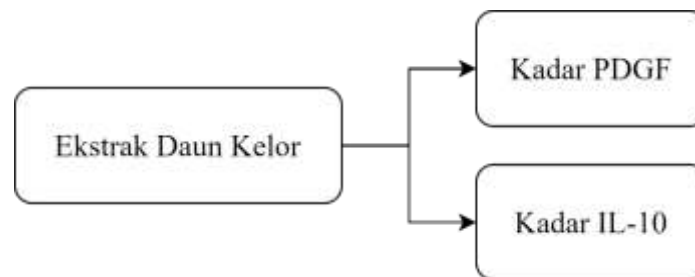
Diet tinggi lemak dapat menyebabkan peningkatan kadar lipid sehingga menyebabkan hiperlipidemia⁵⁰ dan mempengaruhi mikrobioma⁵¹. Selain diet tinggi lemak, hiperlipidemia juga dipengaruhi oleh usia, gender, genetik, dan status gizi.^{47,48,60} Hiperlipidemia akan meningkatkan kadar ROS dan menyebabkan stress oksidatif, sehingga dapat menyebabkan disfungsi sel endotel dan menyebabkan aterosklerosis.⁴⁸ ROS juga akan mengaktifkan kaskade NF- κ B yang menginduksi terjadinya inflamasi, dan polarisasi makrofag dari M1 ke M2.^{53,54} Makrofag M1 menginduksi aktivasi sitokin pro inflamasi seperti IFN γ atau TNF- α , sedangkan makrofag M2 menginduksi sekresi sitokin anti-inflamasi seperti IL-3, IL-4 dan IL-10^{39,54}.

Daun kelor mengandung vitamin A, serat, vitamin C, polifenol dan saponin. Pada penelitian terdahulu, serat terbukti dapat mempengaruhi microbiota usus dan bermanfaat untuk berbagai macam penyakit kronik dan kompleks, seperti obesitas, diabetes, kanker dan penyakit kardiovaskuler.^{21,45,56,61} Daun kelor juga banyak mengandung antioksidan, seperti vitamin A, C, dan polifenol.⁴⁵



Gambar 3.1. Kerangka Teori

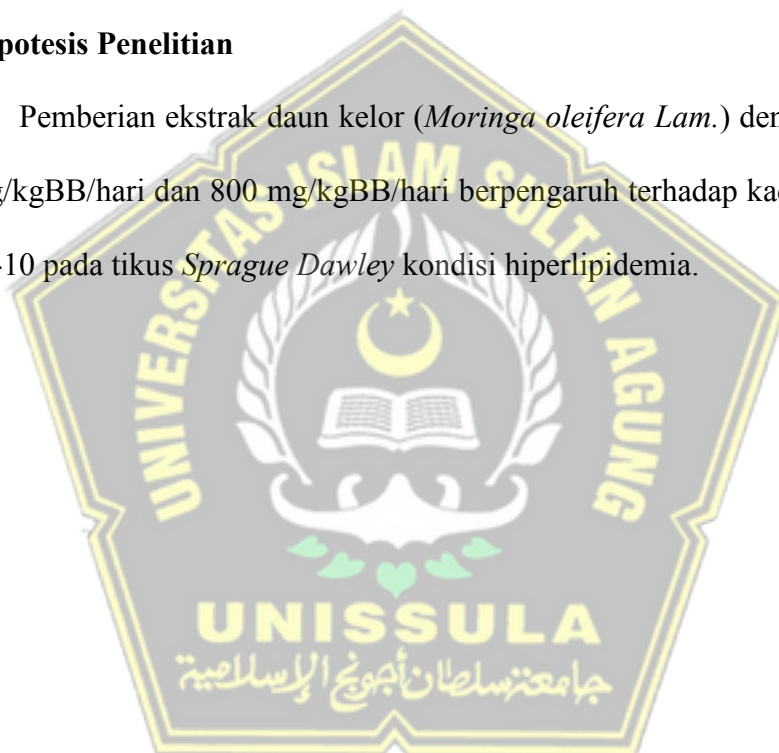
3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis Penelitian

Pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dengan dosis 400 mg/kgBB/hari dan 800 mg/kgBB/hari berpengaruh terhadap kadar PDGF dan IL-10 pada tikus *Sprague Dawley* kondisi hiperlipidemia.

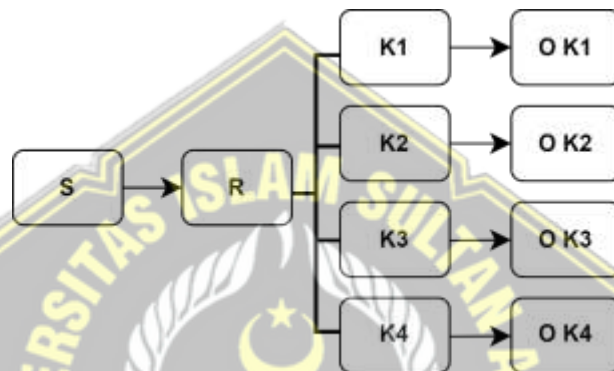


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

- Jenis penelitian : eksperimental
- Rancangan Penelitian : *post-test only control group design*



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

- S : Subjek penelitian
- R : Randomisasi alokasi menjadi 4 kelompok
- K1 : Kelompok kontrol negatif yang diinduksi diet tinggi lemak
- K2 : Kelompok kontrol positif yang diinduksi diet tinggi lemak dan diberi obat Standar (atorvastatin 5mg/kgBB)
- K3 : Kelompok perlakuan 1 yang diinduksi diet tinggi lemak dan diberi ekstrak daun kelor 400 mg/kgBB/hari
- K4 : Kelompok perlakuan 2 yang diinduksi diet tinggi lemak dan diberi ekstrak daun kelor 800 mg/kgBB/ hari

4.2. Populasi dan Teknik Pengambilan Sampel

4.2.1. Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini adalah tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang memenuhi kriteria inklusi diadaptasi, di Laboratorium IBL Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.2.2. Besar Sampel

WHO mengatakan bahwa sampel per kelompok minimal lima ekor dan ada cadangan 10% (1 ekor) untuk mencegah *loss of follow*. Dalam penelitian ini, total 24 sampel tikus Sprague Dawley jantan digunakan.

4.2.3. Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode pengambilan *simple random sampling*. Di antara 24 tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang memenuhi kriteria inklusi, empat kelompok acak sederhana dibentuk: satu kelompok kontrol positif, satu kelompok kontrol negatif, dan dua kelompok perlakuan.

4.2.4. Kriteria Inklusi

1. Tikus dalam keadaan aktif, sehat, dan aktifitas normal
2. Umur 2,5-3 bulan
3. Berat badan 240-260 gram.

4.2.5. Kriteria Eksklusi

Tikus yang tidak menjadi hiperlipidemia setelah diinduksi diet tinggi lemak.

4.2.6. Drop Out

Tikus mati saat penelitian berlangsung

4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel

- a. Variabel bebas : dosis ekstrak *Moringa oleifera*
- b. Variabel terikat : kadar PDGF dan IL-10

c. Variabel prakondisi : diet tinggi lemak

4.3.2. Definisi Operasional

1. Ekstrak *Moringa oleifera*

Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) adalah hasil ekstraksi dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Ekstrak daun kelor disediakan 2 macam dosis, yaitu 400 mg/kgBB/hari dan 800 mg/kgBB/hari. Pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium IBL Fakultas Kedokteran UNISSULA. Pemberian ekstrak daun kelor dilakukan 1x sehari, selama 14 hari.

Skala: Ordinal

2. Kadar PDGF

Kadar PDGF diperiksa dari sampel darah yang diambil dari vena orbita tikus pada hari ke-15 setelah pemberian perlakuan. Spesimen yang diperiksa adalah serum. Kadar PDGF dianalisis dengan teknik *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA), dengan *rat platelet-derived growth factor* ELISA Kit merk Bioenzy.

Satuan : picoogram/mililiter (pg/mL)

Skala: Ratio

3. Kadar Interleukin-10 (IL-10)

Kadar IL-10 diperiksa dari sampel darah yang diambil dari vena orbita tikus pada hari ke-15 setelah pemberian perlakuan, dan dianalisis dengan teknik *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

(ELISA), dengan *rat inteleukin-10* ELISA Kit merk *Bioenzy*.

Spesimen yang diperiksa adalah serum.

Satuan : nanogram/mililiter (ng/mL)

Skala: Ratio

4.4. Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1. Alat

Alat yang digunakan untuk penelitian :

1. Set alat ekstraksi maserasi
2. *Rotary evaporator*
3. Blender
4. Spuit dan sonde tikus
5. *Swing sentrifuge*
6. Pipa kapiler hematokrit
7. Mikropipet
8. Micropipet tip uk 100 μ L dan 10 μ L
9. Tabung Vial 1,5mL

4.4.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian :

1. Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.),
2. Etanol 70%
3. Pakan tikus standar
4. Diet tinggi lemak dengan pakan tikus merk BR549
5. Aquades,

6. Kloroform,
7. *Rat PDGF ELISA kit*
8. *Rat IL-10 ELISA kit*
9. Atorvastatin

4.5. Prosedur Penelitian

4.5.1. Cara Pembuatan Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera Lam.*)

Daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) sebanyak 1000gram dicacah, didehidrasi pada suhu 50-60°C dan dihaluskan menjadi bubuk kering. Bubuk kering diekstraksi melalui proses maserasi dengan etanol 70% dalam suhu ruang. Larutan yang sudah selesai diekstraksi disaring, diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator*.

4.5.2. Penetapan Dosis

1. Dosis Atorvastatin

Atorvastatin merupakan obat standar hiperlipidemia pada hewan coba, dan digunakan sebagai obat pilihan utama pada manusia⁶⁰. Pada tikus, dosis yang diberikan adalah 5 mg/kgBB/hari.⁶² Pada penelitian terdahulu, atorvastatin sudah dapat mempengaruhi kadar lipid darah pada tikus saat pemberian hari ke-14.¹⁶

2. Dosis Ekstrak Daun Kelor

Dosis pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) ditentukan berdasarkan penelitian terdahulu. Pada penelitian sebelumnya, dosis daun kelor 400 mg/kgBB terbukti memiliki efek

hipokolesterolemia.¹² Pada penelitian ini, diberikan perlakuan dengan dosis daun kelor 400 mg/kgBB/hari dan 800 mg/kgBB/hari.

4.5.3. Komposisi Diet Tinggi Lemak

Diet Tinggi Lemak yang digunakan adalah pakan tikus merk BR549, dengan komposisi :

Tabel 4.1. Komposisi Diet Tinggi Lemak⁶³

Komposisi	Kadar (%)
Air	13,0 (max)
Protein kasar	15,0 (min)
Lemak kasar	5,0 (min)
Serat kasar	9,0 (max)
Kalsium	0,7-1,2
Fosfor	0,5
Aflatoksin	60 µ/kg
Lisin	0,63
Mationin	0,25

4.5.4. Validasi Hiperlipidemia

Setelah semua tikus diberi induksi diet tinggi lemak selama 4 minggu, dilakukan validasi untuk memastikan semua tikus sudah menjadi tikus hiperlipidemia. Indikator validasi yang dinilai:

Tabel 4.2. Validasi Hiperlipidemia Tikus *Sprague Dawley*⁶²

Parameter	Mean ± SD	Median
Kolesterol total (mg/dL)	41,06 ± 14,9	42,8
Trigliserid (mg/dL)	21,74 ± 12,1	18,3
HDL (mg/dL)	22,79 ± 12,6	22,4
LDL (mg/dL)	13,75 ± 16,5	13,04

Tikus dapat disebut hiperlipidemia apabila sudah mencapai kadar kolesterol total >54mg/dL⁶⁴.

4.5.5. Persiapan Sebelum Perlakuan

1. Sebanyak 24 tikus jantan galur *Sprague Dawley* diadaptasikan selama 1 minggu;
2. Dilakukan pembagian kelompok secara random menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (K1), kontrol positif (K2), perlakuan 1 (K3) dan perlakuan 2 (K4);
3. Semua tikus mendapat induksi diet tinggi lemak selama 4 minggu;
4. Setelah selesai diinduksi, semua tikus diambil darah untuk dilakukan pengukuran kadar kolesterol total dan memastikan semua tikus tervalidasi hiperlipidemia;
5. Semua tikus menjadi tikus hiperlipidemia dan mendapat perlakuan sesuai dengan kelompok masing-masing:
 - a. Kelompok kontrol negatif (K1): plasebo (aquades 2cc yang diberikan melalui sonde)
 - b. Kelompok kontrol positif (K2): atorvastatin 5 mg/kgBB
 - c. Kelompok perlakuan 1 (K3): ekstrak daun kelor 400 mg/kgBB/hari
 - d. Kelompok perlakuan 2 (K4): ekstrak daun kelor 800 mg/kgBB/hari
6. Setelah dilakukan perlakuan sesuai kelompoknya selama 14 hari, semua tikus dipuasakan selama 12jam, dan diambil darahnya melalui *plexus vena retro-orbital*. Setelah itu semua tikus diterminasi.

4.5.6. Prosedur Pengambilan Sampel Sebagai Spesimen

1. Setelah tikus selesai mendapatkan perlakuan, semua tikus dipuasakan selama 12 jam
2. Pengambilan sampel darah dilakukan di *plexus vena retro-orbital* dengan pipa kapiler sebanyak $\pm 3\text{mL}$.
3. Darah tersebut disimpan di dalam tabung bersih tanpa antikoagulan

4.5.7. Preparasi Spesimen⁶⁵

1. Darah tikus yang diambil melalui *plexus vena retro-orbital* kemudian ditampung di dalam tabung
2. Darah didiamkan di suhu ruang selama 15-30 menit
3. Sentrifugasi pada 1000-2000 RPM selama 10 menit
4. Serum darah tikus kemudian dipisahkan dan dapat langsung dilakukan analisis kadar IL-10 dan PDGF.

4.5.8. Pemeriksaan Kadar PDGF⁶⁶

1. Sebelum digunakan, simpan semua reagen, larutan standar, dan sampel pada suhu ruangan. Tes dilakukan di suhu ruangan.
2. Menentukan jumlah *well-strip* yang diperlukan untuk pemeriksaan.
3. Menambahkan 50 μL standar ke dalam sumur standar.
4. Menambahkan 40 μL sampel ke dalam sumur sampel, menambahkan 10 μL antibodi anti-PDGF ke dalam sumur sampel, dan kemudian ditambahkan 50 μL *streptavidin-horseradish peroxidase* (HRP) ke dalam sumur sampel dan sumur standar (sumur kontrol kosong tidak termasuk di dalamnya). Menggabungkan

secara merata. Tutup pelat dengan sealer. Pelat diinkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C.

5. Melepaskan *sealer* dan cuci pelat dengan *buffer* pembersih lima kali. Untuk setiap siklus pencucian, rendam sumur dengan larutan pencuci 300 μL selama 30 detik hingga 1 menit.
6. Menambahkan 50 μL larutan substrat A ke setiap sumur, dan kemudian tambahkan 50 μL larutan substrat B ke setiap sumur. Pelat yang ditutup dengan sealer baru diinkubasi selama sepuluh menit pada suhu 37°C dalam kegelapan. Kemudian, menambahkan 50 μL larutan penghenti ke setiap sumur; warna biru akan segera berubah menjadi kuning. Selanjutnya, dalam waktu sepuluh menit setelah penambahan larutan penghenti, gunakan pembaca mikropelat yang diatur pada 450 nm untuk mengukur kerapatan optik (nilai OD) setiap sumur.

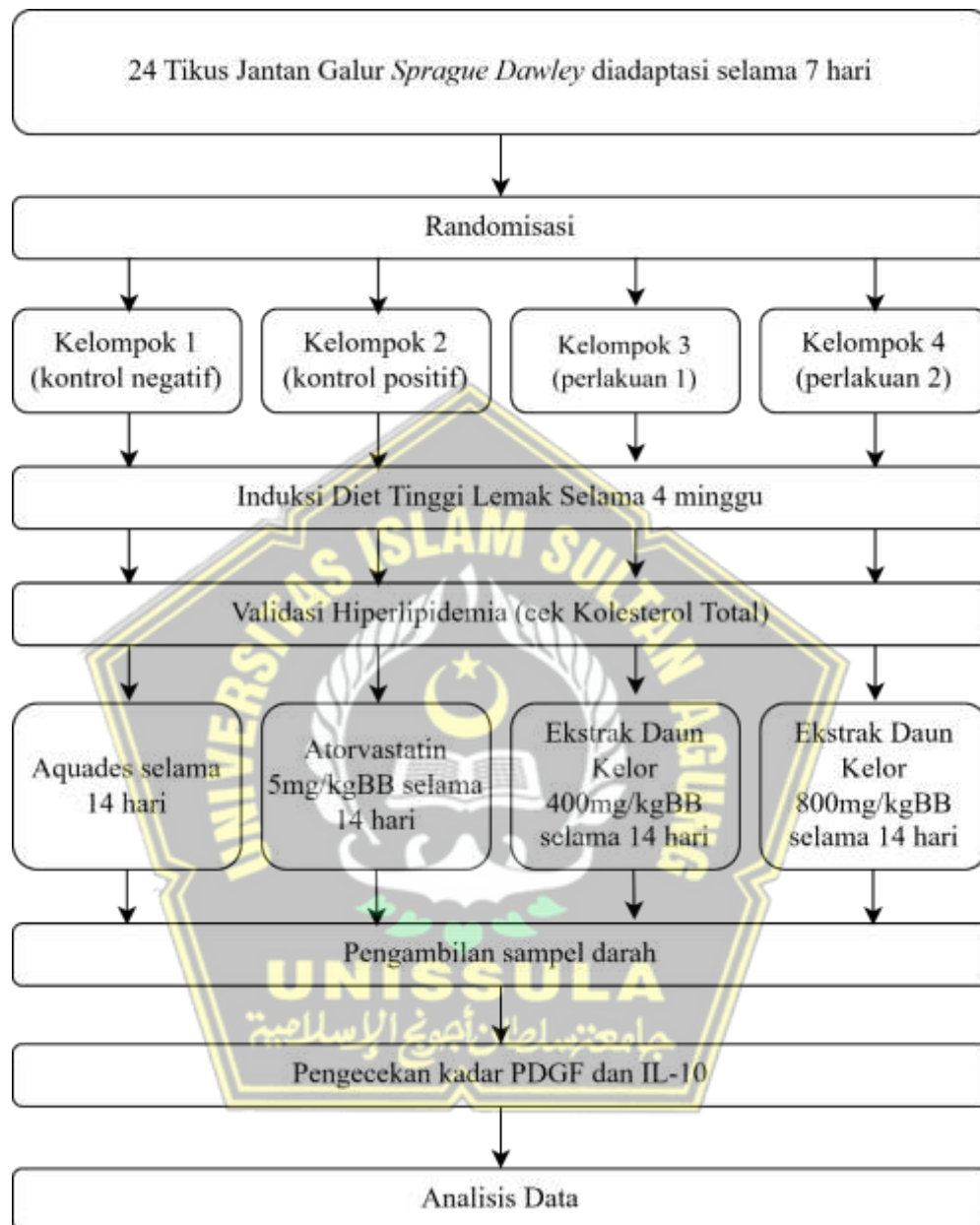
4.5.9. Pemeriksaan Kadar IL-10⁶⁷

1. Sebelum digunakan, simpan semua reagen, larutan standar, dan sampel pada suhu ruangan. Tes dilakukan di suhu ruangan.
2. Menentukan jumlah *well-strip* yang diperlukan untuk pemeriksaan.
3. Menambahkan 50 μL standar ke dalam sumur standar.
4. Menambahkan 40 μL sampel ke dalam sumur sampel, menambahkan 10 μL antibodi anti-IL-10 ke dalam sumur sampel, dan kemudian ditambahkan 50 μL *streptavidin-horseradish peroxidase* (HRP) ke dalam sumur sampel dan sumur standar (sumur

kontrol kosong tidak termasuk di dalamnya). Menggabungkan secara merata. Tutup pelat dengan *sealer*. Pelat diinkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C.

5. Melepaskan *sealer* dan cuci pelat dengan *buffer* pembersih lima kali. Untuk setiap siklus pencucian, rendam sumur dengan larutan pencuci minimal 0,35 ml *wash buffer* selama 30 detik hingga 1 menit.
6. Menambahkan 50 µL larutan substrat A ke setiap sumur, dan kemudian tambahkan 50 µL larutan substrat B ke setiap sumur. Pelat yang ditutup dengan sealer baru diinkubasi selama sepuluh menit pada suhu 37°C dalam kegelapan. Kemudian, menambahkan 50 µL larutan penghenti ke setiap sumur; warna biru akan segera berubah menjadi kuning. Selanjutnya, dalam waktu sepuluh menit setelah penambahan larutan penghenti, gunakan pembaca mikroplat yang diatur pada 450 nm untuk mengukur kerapatan optik (nilai OD) setiap sumur.

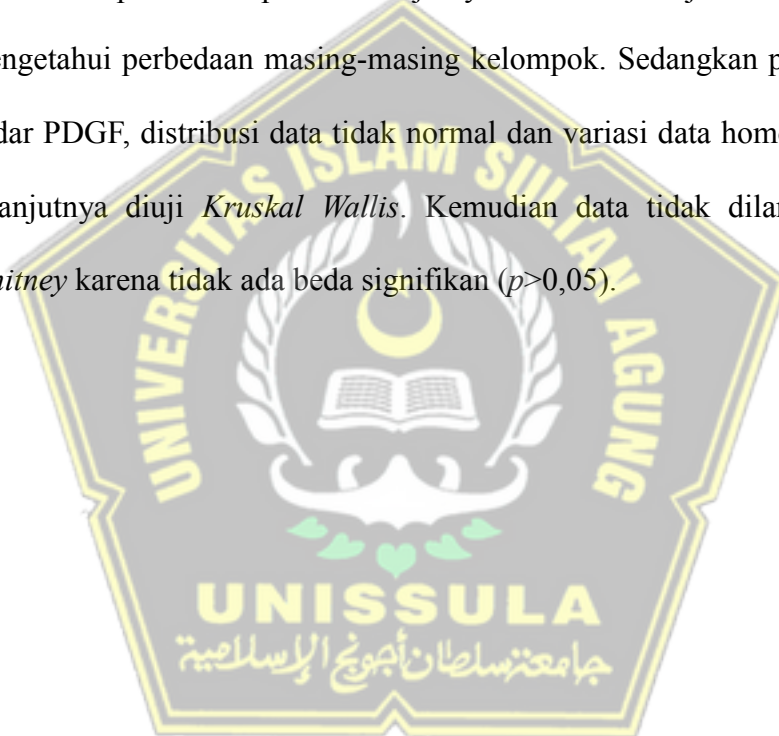
4.6. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

4.7. Analisa Data

Data yang sudah didapat dianalisis menggunakan program SPSS. Data uji deskriptif, kemudian dilakukan uji normalitas data dengan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas variasi data dengan uji *Levene*. Hasil kadar IL-10 didapatkan hasil data distribusi normal dan variasi data homogen, selanjutnya dilakukan uji *One Way Anova*. Signifikansi $p < 0,05$, maka terdapat perbedaan bermakna pada keempat kelompok. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok. Sedangkan pada data hasil kadar PDGF, distribusi data tidak normal dan variasi data homogen sehingga selanjutnya diuji *Kruskal Wallis*. Kemudian data tidak dilanjutkan *Mann Whitney* karena tidak ada beda signifikan ($p > 0,05$).



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian untuk melihat pengaruh ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar IL-10 dan PDGF ini dilakukan di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) UNISSULA, menggunakan tikus *Sprague Dawley* jantan yang diinduksi diet tinggi lemak. Jumlah tikus yang digunakan adalah 24 ekor tikus sesuai dengan kriteria. Penelitian ini terdiri dari 4 kelompok dengan 1 kelompok kontrol negatif, 1 kelompok kontrol positif, dan 2 kelompok perlakuan. Semua kelompok mendapatkan induksi diet tinggi lemak selama 4 minggu, kemudian dicek kadar kolesterol total untuk validasi hiperlipidemia. Setelah dipastikan semua tikus menjadi hiperlipidemia, semua tikus mendapat perlakuan sebagai berikut, kelompok kontrol negatif (K1) mendapat aquades yang disondekan, kelompok kontrol positif (K2) mendapat atorvastatin 5mg/kgBB/hari dan 2 kelompok perlakuan (K3 dan K4) mendapat ekstrak daun kelor masing-masing 400 mg/kgBB/hari dan 800 mg/kgBB/hari. Semua perlakuan dilakukan selama 2 minggu. Setelah itu semua tikus diambil sampel darah untuk dicek kadar kolesterol total, dan serum darah tikus dicek kadar PDGF dan IL-10 dengan metode ELISA.

5.1. Hasil Penelitian

5.1.1. Kandungan Ekstrak Daun Kelor

Ekstraksi Daun Kelor dilakukan dengan metode maserasi dengan etanol 70%. Kandungan ekstrak diidentifikasi dengan metode GC-MS di

Laboratorium Kimia Fisik Prodi Kimia FMIPA ITB. Data kandungan ekstrak daun kelor bisa dilihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1. Kandungan Ekstrak Daun Kelor dengan Metode GC-MS

No	Nama Senyawa	Kategori	Kadar (%)
1.	<i>5-o-acetyl-thio-octyl-beta-l-rhamnofura</i>	Glikosida rantai panjang	30,05
2.	<i>2-Dimethyl(trimethylsilylmethyl)-silyloxymethyltetrahy</i>	Organosilikon	17,03
3.	<i>2-Furancarboxaldehyde, 5-(hydroxymethyl)-</i>	Senyawa furan	14,16
4.	<i>Benzeneacetoneitrile, 4-hydroxy-</i>	Senyawa fenolik	12,07
5.	<i>2,3-Dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one</i>	Flavonoid prekursor	6,57
6.	<i>Dodecanoic acid (CAS) Lauric acid</i>	Asam lemak	6,13
7.	<i>Tetradecanoic acid</i>	Asam lemak jenuh	4,45
8.	<i>Hexadecanoic acid (CAS) Palmitic acid</i>	Asam lemak jenuh	3,46
9.	<i>Octadec-9-enoic acid</i>	Asam lemak tak jenuh	1,48
10.	<i>2-Furanmethanol</i>	Senyawa furan	0,65
11.	<i>Heptadecene-(8)-carbonic acid-(1)</i>	Asam lemak tak jenuh	0,58
12.	<i>2(3H)-Furanone, dihydro- (CAS) Butyrolactone</i>	Senyawa lakton	0,47
13.	<i>1,2-Benzenedicarboxylic acid, diethyl ester (CAS) Ethyl phthalate</i>	Asam dikarboksilat	0,31
14.	<i>1H-Indene-1-carboxylic acid, 1-ethyl-2,3-dihydro-3,3 dimethyl-, methyl ester (CAS)</i>	Ester karboksilat	0,31
15.	<i>4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol</i>	Senyawa fenolik	0,30
16.	<i>Octadecanoic acid</i>	Asam lemak jenuh	0,28
17.	<i>Acetic acid, 3-(6,6-dimethyl-2-methylenecyclohex-3-enylidene)-1-methylbutyl ester</i>	Terpenoid	0,24
18.	<i>1,2,2,3-Tetramethylcyclopent-3-enol</i>	Terpenoid	0,21
19.	<i>Megastigmatrienone</i>	Terpenoid	0,20
20.	<i>2-acetyl-2-hydroxy-.gamma.-butyrolactone</i>	Lactone	0,18
21.	<i>Fumaric acid, ethyl 2-methylallyl ester</i>	Ester fumarate	0,14
22.	<i>Butanoic acid, 3-oxo-, hexyl ester</i>	Ester rantai Panjang	0,11
23.	<i>3-Hexenoic acid, 3-methyl-, methyl ester</i>	Ester asam lemak	0,09
24.	<i>Pyrazine, 2,6-dimethyl- (CAS) 2,6-Dimethylpyrazine</i>	Senyawa heterosiklik	0,09
25.	<i>.beta.-l-mannopyranose, 6-deoxy-1,2-o-(1-methoxyethylidene)-, diacetate</i>	Senyawa karbohidrat	0,08
26.	<i>Cyclopentanone, 2-ethyl-</i>	Ketone siklik sederhana	0,08

Sumber : data primer, 2024

Dari tabel 5.1. dapat diketahui bahwa kandungan terbanyak *5-O-acetyl-thio-octyl-beta-l-Rhamnofuranoside* yaitu sebanyak 30,05%. Hasil GC-MS juga mendeteksi adanya kandungan senyawa fenolik, yaitu *Benzeneacetonitrile*, *4-hydroxy-* (12,07%) dan *(4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol)* (0,3%). Selain fenolik, terdapat kandungan flavonoid, yaitu *2,3-Dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one*. Fenolik dan flavonoid memiliki manfaat sebagai antioksidan. Terdapat kandungan yang berfungsi sebagai antioksidan, yaitu senyawa terpenoid, yaitu *Acetic acid*, *3-(6,6-dimethyl-2-methylenecyclohex-3-enylidene)-1-methylbutyl ester* (0,24%), *1,2,2,3-Tetramethylcyclopent-3-enol* (0,21%), dan *Megastigmatrienone* (0,2%).

5.1.2. Hasil Pengukuran Berat Badan

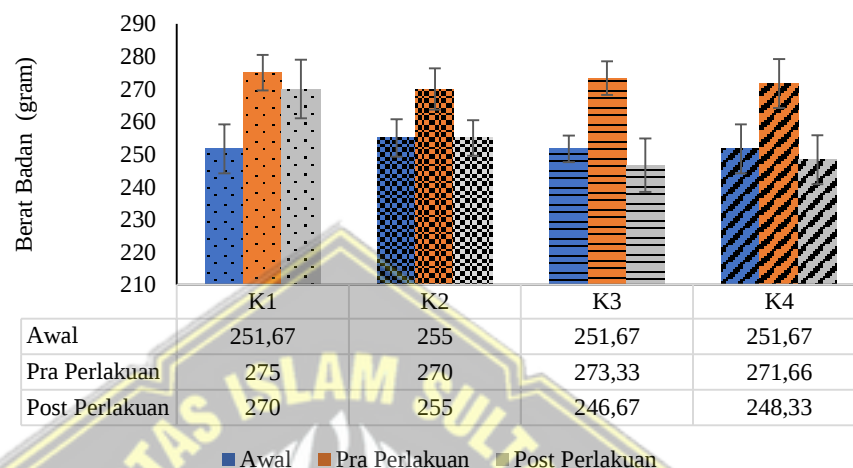
Pengukuran berat badan dilakukan saat awal, setelah dilakukan induksi diet tinggi lemak (pra perlakuan) dan setelah dilakukan perlakuan selama 2 minggu. Data yang didapat tersaji dalam tabel 5.2.

Tabel 5.2. Hasil Pengukuran Berat Badan

	<i>Mean ± SD (gram)</i>		
	Awal	Pra Perlakuan	Post Perlakuan
K1	251,67 ± 7,52	275,00 ± 5,47	270,00 ± 8,94
K2	255,00 ± 5,77	270,00 ± 6,32	255,00 ± 5,47
K3	251,67 ± 4,08	273,33 ± 5,16	246,67 ± 8,16
K4	251,67 ± 7,52	271,66 ± 7,52	248,33 ± 7,52

Data pada tabel 5.2. menunjukkan semua kelompok tikus memiliki berat badan awal sesuai dengan kriteria inklusi, dan dapat mengendalikan berat badan sebagai variabel pengganggu. Setelah dilakukan induksi dengan diet tinggi lemak, terdapat kenaikan berat badan pada seluruh

kelompok tikus, yang relatif sama antar kelompoknya. Kemudian dilakukan perlakuan pada masing-masing kelompok selama 2 minggu, dan terjadi penurunan berat badan.



Gambar 5.1. Grafik perbandingan berat badan tikus awal, pra perlakuan dan post perlakuan dari berbagai kelompok perlakuan.

Data ditampilkan mean $\pm$ SD (n=6).

Pengukuran berat badan awal ditetapkan sebagai *baseline*. Kondisi pra perlakuan dilakukan saat tikus tervalidasi hiperlipidemia. Berat badan post perlakuan menunjukkan adanya penurunan di semua kelompok, terbanyak di K3.

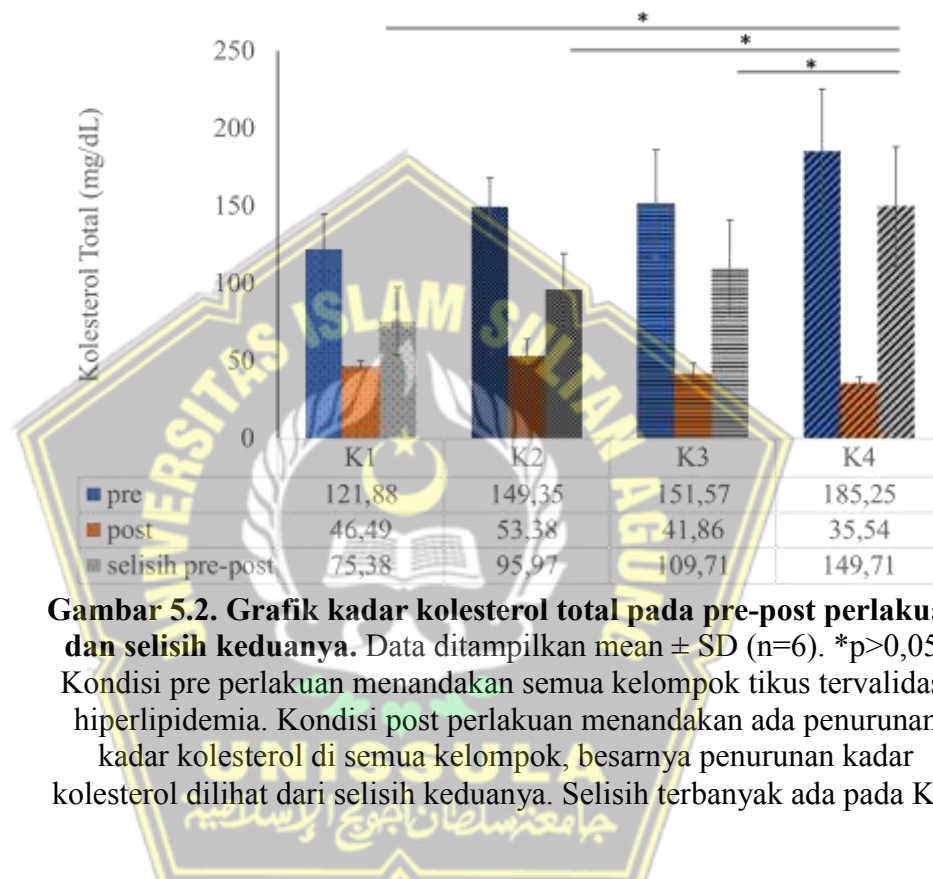
5.1.3. Hasil Validasi Hiperlipidemia

Tabel 5.3. Data Deskriptif Kolesterol

Kelompok	Mean $\pm$ SD (mg/dL)		
	Pre Perlakuan	Post Perlakuan	Selisih
K1	121,88 $\pm$ 22,82	46,49 $\pm$ 3,17	75,38 $\pm$ 21,96
K2	149,35 $\pm$ 19,20	53,38 $\pm$ 10,49	95,97 $\pm$ 23,22
K3	151,57 $\pm$ 34,53	41,86 $\pm$ 6,69	109,71 $\pm$ 31,26
K4	185,25 $\pm$ 40,23	35,54 $\pm$ 3,80	149,71 $\pm$ 38,27

Data penelitian pada tabel 5.3. menunjukkan bahwa rerata semua kelompok pada kondisi pra perlakuan sudah melebihi kadar kolesterol, yaitu lebih dari 54 mg/dL.⁶⁴ Kondisi pra perlakuan adalah saat semua tikus telah mendapat induksi diet tinggi lemak selama 4 minggu. Setelah

perlakuan, terjadi penurunan kadar kolesterol di semua kelompok, dan data selisih kadar kolesterol dapat dilihat pada kolom selisih di tabel 5.3. Gambaran kadar kolesterol pre-post perlakuan dan selisih keduanya dapat dilihat pada Gambar 5.2.



Gambar 5.2. Grafik kadar kolesterol total pada pre-post perlakuan dan selisih keduanya. Data ditampilkan mean $\pm$ SD (n=6). *p>0,05. Kondisi pre perlakuan menandakan semua kelompok tikus tervalidasi hiperlipidemia. Kondisi post perlakuan menandakan ada penurunan kadar kolesterol di semua kelompok, besarnya penurunan kadar kolesterol dilihat dari selisih keduanya. Selisih terbanyak ada pada K4.

Gambar 5.2. ini dapat dilihat bahwa K4 memiliki selisih paling banyak antara kelompok pre-post perlakuan, yaitu 149,71. Hal ini menandakan bahwa penurunan kadar kolesterol paling baik pada K4. Sedangkan selisih pre-post perlakuan paling sedikit adalah K1, yaitu sebanyak 75,38.

5.1.4. Hasil Kadar IL-10

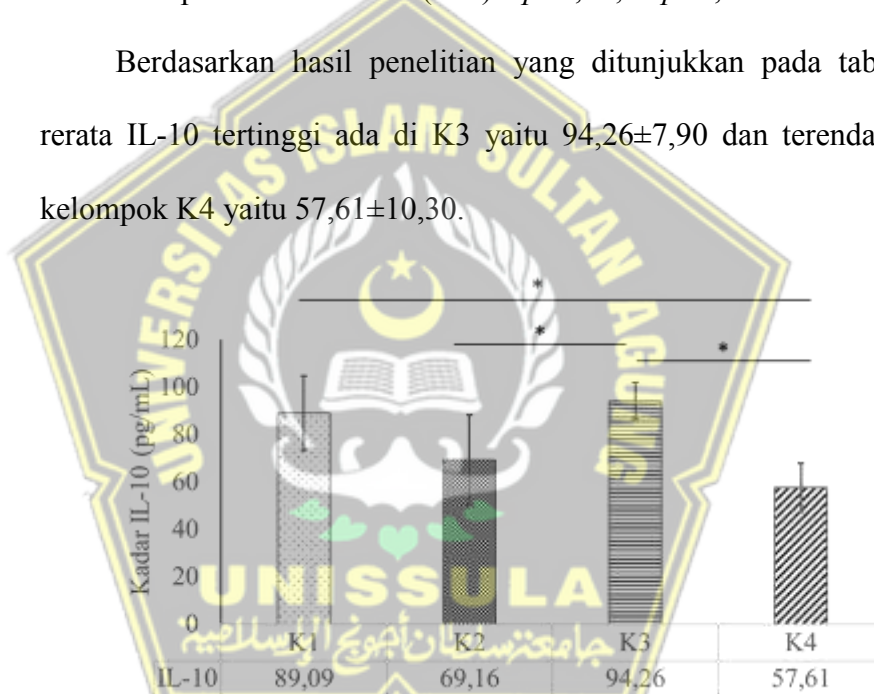
Data kadar IL-10 pada penelitian ini digambarkan dari Tabel 5.4.

Tabel 5.4. Hasil Analisis Deskriptif Kadar IL-10

Kelompok	Mean $\pm$ SD (pg/mL)	Uji <i>Shapiro-Wilk</i>	Uji <i>Levene</i>	Uji <i>One-Way Anova</i>
K1	89,09 $\pm$ 15,76	0,605*		
K2	69,16 $\pm$ 18,99	0,258*		
K3	94,26 $\pm$ 7,90	0,479*	0,099*	<0,001**
K4	57,61 $\pm$ 10,30	0,294*		

Data ditampilkan *mean* $\pm$ SD (n=6). * $p>0,05$; ** $p<0,05$

Berdasarkan hasil penelitian yang ditunjukkan pada tabel 5.4, rerata IL-10 tertinggi ada di K3 yaitu 94,26 $\pm$ 7,90 dan terendah pada kelompok K4 yaitu 57,61 $\pm$ 10,30.



Gambar 5.3. Grafik rerata kadar IL-10 pada berbagai kelompok perlakuan. Data ditampilkan *mean* $\pm$ SD (n=6). * $p>0,05$

Kadar IL-10 pada K3 (ekstrak daun kelor 400mg/kgBB/hari) tertinggi, diikuti K1 (aquades), K3 (atorvastatin) dan K4 (ekstrak daun kelor 800mg/kgBB/hari). Uji *Post Hoc* menunjukkan ada perbedaan signifikan pada K1-K4, K2-K3 dan K3-K4.

Data kadar IL-10 diuji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* dan didapatkan hasil ($p>0,05$) yang artinya data berdistribusi normal. Data ini kemudian diuji homogenitasnya dengan *Levene Test* dan didapatkan hasil ($p>0,05$). Selanjutnya data dapat disebut sebagai data parametrik

dan dapat diuji menggunakan *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan hasil ($p < 0,001$), yang berarti terdapat perbedaan signifikan setidaknya pada dua kelompok. Untuk menganalisis perbandingan signifikan tersebut dilakukan uji *Post Hoc Tuckey* (Tabel 5.7.).

Tabel 5.5. Hasil Uji Post Hoc Tuckey Kadar IL-10 antar Kelompok

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Signifikansi
K1	K2	0,095
	K3	0,917
	K4	0,004*
K2	K3	0,026*
	K4	0,493
K3	K4	0,001*

* $p < 0,05$

Tabel 5.7 menunjukkan bahwa terdapat beberapa kelompok yang berbeda signifikan, yaitu pada kelompok K1-K4, K2-K3 dan K3-K4. Sedangkan kelompok lain tidak ada beda signifikan karena nilai $p > 0,05$.

5.1.5. Hasil Kadar PDGF

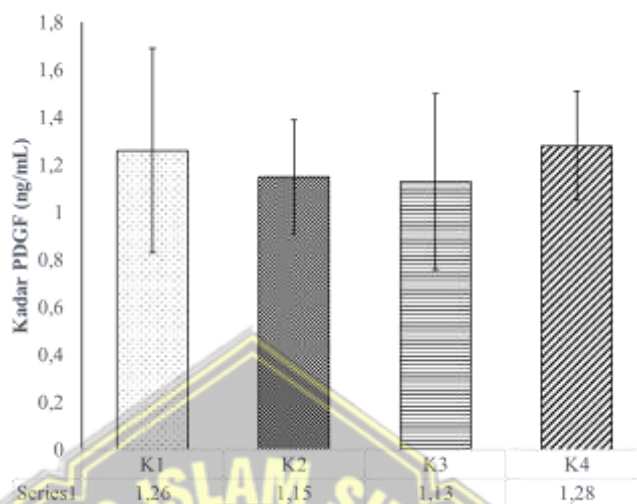
Pada penelitian ini, kadar PDGF diukur dari serum darah tikus *Sprague Dawley* yang sudah diberi perlakuan selama 2 minggu. Hasil analisis deskriptif kadar PDGF dapat dilihat pada Tabel 5.8.

Tabel 5. 6. Hasil Analisis Deskriptif Kadar PDGF

Kelompok	Mean $\pm$ SD (ng/mL)	Uji Shapiro-Wilk	Uji Levene	Uji Kruskal-Wallis
K1	1,26 $\pm$ 0,43	0,536*	0,705*	0,449
K2	1,15 $\pm$ 0,24	0,613*		
K3	1,13 $\pm$ 0,37	0,015		
K4	1,28 $\pm$ 0,23	0,355*		

Data ditampilkan mean $\pm$ SD (n=6). * $p > 0,05$

Kadar PDGF tertinggi terdapat pada K4 dengan $1,28 \pm 0,23$ dan terendah pada K3 yaitu $1,13 \pm 0,37$.



Gambar 5.4. Grafik rerata kadar PDGF post perlakuan pada berbagai kelompok

Kadar PDGF pada K4 (ekstrak daun kelor 800mg/kgBB/hari) tertinggi, diikuti K1 (aquades), K3 (atorvastatin) dan K4 (ekstrak daun kelor 400mg/kgBB/hari). Uji *Kruskall Wallis* tidak terdapat beda signifikan antar kelompok.

Data kadar PDGF diuji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* dan didapatkan K3 ($p < 0,05$) sehingga dapat diartikan bahwa distribusi data tidak normal. Data ini kemudian diuji homogenitasnya dengan *Levene Test* dan didapatkan hasil ($p > 0,05$), artinya varian data homogen. Selanjutnya data dapat diuji dengan *Kruskall-Wallis* karena tidak memenuhi syarat parametrik. Dari hasil uji *Kruskall-Wallis* didapatkan hasil ($p > 0,001$), yang berarti tidak ada perbedaan signifikan di semua kelompok data yang diuji.

5.2. Pembahasan

Kandungan ekstrak daun kelor pada penelitian ini diuji dengan metode GC-MS dan didapatkan berbagai senyawa, yaitu polisakarida (15,28%), vitamin (14,07%), polifenol (12,68%), ester-asam lemak tak jenuh (17,03%), ester-asam lemak (14,57%) dan terpenoid (2,35%). Kandungan ekstrak daun kelor yang memiliki efek hipolipidemik dan sebagai antioksidan adalah polifenol⁴⁶, termasuk di dalamnya flavonoid dan asam fenolik⁶⁸. Kandungan polifenol sebanyak 5,3% sudah dapat menurunkan kadar trigliserid dan LDL-C pada kondisi diabetes⁶⁹. Kombinasi dari polisakarida dan flavonoid (10,88%) memiliki efek hipolipidemik dan hipoglikemia⁷⁰, sedangkan pada penelitian ini didapatkan kandungan polifenol pada ekstrak daun kelor sebanyak 12,68%, hal ini menyebabkan ekstrak daun kelor menurunkan kadar kolesterol total lebih banyak daripada kelompok lain.

Saat menguji kadar kolesterol total, selisih kadar kolesterol pre-post perlakuan pada K3 dan K4 lebih banyak daripada K2. Hal tersebut dapat diartikan bahwa daun kelor dapat menurunkan kadar kolesterol lebih banyak daripada atorvastatin. Sejalan dengan penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa ekstrak daun kelor (100 µg/mL) terbukti dapat menurunkan kolesterol melalui aktivitas HMG-COA *reductase*, bahkan setara jika dibandingkan dengan pravastatin (0,4 µg/mL)⁷¹. Penelitian lain membuktikan bahwa kombinasi atorvastatin, *Moringa oleifera* dan *Allium sativum* dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL, *Body Mass Index* (BMI) dan meningkatkan HDL, jika dibandingkan kelompok yang diterapi

salah satu dari atorvastatin saja, atorvastatin dengan *Moringa oleifera* atau atorvastatin dengan *Allium sativum*.⁷² Salah satu kandungan ekstrak daun kelor yaitu fraksi Polisakarida terbukti dapat meningkatkan efek hipolipidemik dengan meningkatkan kapasitas ikatan dengan asam empedu.⁷³ Asam empedu berperan penting mempertahankan homeostasis kolesterol dan mencegah penumpukan kolesterol dan trigliserid di dalam sirkulasi darah. Kombinasi ekstrak daun kelor polisakarida dan flavonoid terbukti dapat meningkatkan potensi hipolipidemik dan hipoglikemik.⁷⁰

IL-10 diproduksi oleh makrofag sebagai sitokin anti-inflamasi. Pemberian diet tinggi lemak dapat meningkatkan kolesterol dan menurunkan secara signifikan kadar IL-10 jika dibandingkan dengan kelompok sehat⁷⁴. Hal ini terjadi karena adanya gangguan mikrobiota usus dan perubahan permeabilitas usus yang terjadi bersamaan saat terjadi inflamasi sistemik⁷⁴, sehingga dapat menyebabkan meningkatnya sitokin pro-inflamasi. Pada penelitian ini, hasil kolesterol post perlakuan pada semua kelompok sudah terjadi penurunan kadar kolesterol total, hingga mencapai kadar kolesterol normal. Penurunan kadar kolesterol ini disebabkan karena pemberian diet tinggi lemak dihentikan selama perlakuan. Diet tinggi lemak menjadi pemicu terjadinya modifikasi epigenetik yang menyebabkan terjadinya akumulasi lipid⁷⁵.

Epigenetik memainkan peran penting pada berbagai penyakit metabolik, termasuk hiperlipidemia⁷⁶. Berbeda dengan mutasi genetik, modifikasi epigenetik bersifat reversibel dan tidak merubah susunan basa

DNA⁷⁷. Faktor diet tinggi lemak yang dihentikan pemberiannya akan menyebabkan modifikasi epigenetik tidak terjadi, sehingga sekresi kolesterol kembali normal.

Pada penelitian ini didapatkan data K1 ($89,09 \pm 15,76$) memiliki kadar IL-10 tertinggi kedua setelah K3 ($94,26 \pm 7,90$). Sedangkan K2 ($69,16 \pm 18,99$) yang diberi atorvastatin memiliki kadar IL-10 lebih rendah daripada K1. Hal ini berbeda dari penelitian yang membuktikan bahwa perbedaan dosis atorvastatin dapat meningkatkan kadar IL-10⁷⁸. Pemberian atorvastatin dengan dosis 40mg/hari selama 12 minggu dapat meningkatkan kadar IL-10, daripada pemberian atorvastatin 10mg/hari. Pada penelitian tersebut peningkatan kadar IL-10 pada pemberian atorvastatin 40mg/hari meningkat hampir 3x di bulan pertama dan hampir 7x di bulan ke-3 dibandingkan *baseline*.⁷⁸ Akan tetapi pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran kadar IL-10 pra perlakuan, sehingga kadar IL-10 tidak bisa dibandingkan dengan kadar IL-10 *post* perlakuan.

Pengecekan kadar IL-10 juga perlu dilakukan secara berkala, agar dapat dilihat kadar puncak IL-10 pada tiap kelompok perlakuan. Penelitian Harry dkk (2024) yang mengukur kadar IL-6 dan IL-10 setelah dilakukan pemberian radioiodine, terjadi kenaikan kadar IL-10 pada 0,25 jam awal, kemudian menurun dan terdapat *peak* kedua pada 48 jam setelah pemberian radioiodine.⁷⁹ Pada kasus trauma otak, IL-10 juga meningkat pada 5-6 jam post trauma⁸⁰.

Pada kasus hiperkolesterolemia juga terjadi peningkatan ekspresi PDGF-A dan PDGF-B pada sel mononuklear yang beredar.⁸¹ PDGF juga meningkat pada tikus yang dilukai di hari ke-5, kemudian turun di hari ke-10, berbeda dengan tikus dengan diabetes. Di hari ke-5 setelah dilukai kadar PDGF tidak ada peningkatan, baru setelah hari ke-20 terjadi lonjakan PDGF.⁸² Hal ini terjadi karena penyakit kronis seperti diabetes memiliki persinyalan faktor pertumbuhan yang kurang responsif.⁸³ Ekspresi PDGF dilaporkan meningkat pada kasus aterosklerosis, terutama PDGF-A dan B.⁸⁴

Atorvastatin terbukti dapat menghambat modulasi fenotipe sel polos pembuluh darah (VSMCs) yang diinduksi dengan PDGF-BB dan dapat merangsang *Akt signaling pathway*.⁸⁵ Kadar PDGF pada penelitian ini tidak berbeda signifikan pada keempat kelompok. Hal ini terjadi karena kadar puncak PDGF 24-72 jam *post injury*, dan mulai kembali ke kadar normal dalam 5-10 hari jika tidak ada kerusakan sel yang sedang berlangsung.

Pada penelitian ini terdapat keterbatasan, yaitu tidak dilakukannya pengukuran kadar IL-10 dan PDGF sebelum dilakukannya perlakuan, sehingga tidak dapat membandingkan perubahan yang terjadi pada variabel bebas. Kadar IL-10 dan PDGF diuji pada hari ke-15, sedangkan *peak* kadar IL-10 terjadi pada 5-6 hari *post trauma* dan *peak* kadar PDGF pada hari ke-5 *post trauma*.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan :

1. Pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) dengan dosis 400 mg/kgBB/hari dan 800 mg/kgBB tidak berpengaruh terhadap kadar PDGF.
2. Pemberian ekstrak daun kelor dengan dosis 400 mg/kgBB/hari dan 800 mg/kgBB berpengaruh terhadap kadar IL-10.
3. Perbedaan rerata kadar PDGF pada semua kelompok tidak signifikan, sedangkan rerata kadar IL-10 tertinggi pada kelompok ekstrak daun kelor dosis 400 mg/kgBB/hari.

6.2. Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya :

1. Perlu dilakukan pengukuran kadar IL-10 dan PDGF sebelum dilakukan perlakuan.
2. Perlu ditambahkan kelompok sehat tanpa diberi perlakuan, sebagai acuan kadar IL-10 dan PDGF.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan menggunakan isolate kandungan ekstrak daun kelor.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tianxiao Liu, Dong Zhao, Yue Qi. Global Trends in the Epidemiology and Management of Dyslipidemia. *J Clin Med*. 2022;11(21):6377.
2. Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan. Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 dalam Angka [Internet]. Indonesia: Kemenkes; 2023. Available from: https://drive.google.com/file/d/1rjNDG_f8xG6-Y9wmhJUnXhJ-vUFevVJC/view
3. WHO. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization; 2024 Aug. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. Moien Ab Khan, Muhammad Jawad Hashim, Halla Mustafa, May Yousif Baniyas, Shaikha Khalid Buti Mohamad Al Suwaidi, Rana AlKatheeri, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. 2020 Jul 23;12(7):e9349.
5. Tim Lobstein, Jaynaide Powis, Rachel Jackson-Leach. World Obesity Atlas 2024. Holborn, London: World Obesity Federation; 2024.
6. Clebak KT, Dambro AB. Hyperlipidemia: An Evidence-based Review of Current Guidelines. *Cureus*. 2025 Feb 11;12(3):e7326.
7. Agam B. Bansal, Manouchkathe Cassagnol. HMG-CoA Reductase Inhibitors [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542212/>
8. Massimiliano Ruscica, Nicola Ferri, Maciej Banach, Cesare R Sirtori, Alberto Corsini. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2023 Jan 18;118(17):3288–304.
9. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2556–64.
10. Hyun M, Choi BG, Seo HS, Lee E, Choi SY, Xu S, et al. Risk of increased insulin resistance with statin therapy for non-dyslipidemic asians. *Atherosclerosis*. 2015 Jul 1;241(1):e196–7.
11. Nur Zahirah Abd Rani, Khairana Husain, Endang Kumolosasi. Moringa Genus: A Review of Phytochemistry and Pharmacology. *Front Pharmacol*. 2018 Feb 16;
12. Shahinaz A Helmy, Nashwa F S Morsy, Shahenda M Elaby, Mohammed A A Ghaly. Hypolipidemic Effect of Moringa oleifera Lam Leaf Powder and its Extract in Diet-Induced Hypercholesterolemic Rats. *J Med Food*. 2017 Aug;20(8):755–62.
13. Jagat Pal Yadav, Ankit Kumar Singh, Maria Grishina 5, Prateek Pathak, Amita Verma, Vikas Kumar, et al. Insights into the mechanisms of diabetic wounds: pathophysiology, molecular targets, and treatment strategies through conventional and alternative therapies. *Inflammopharmacology*. 2024 Feb;32(1):149–228.

14. Moichela FT, Adefolaju GA, Henkel RR, Opuwari CS. Aqueous leaf extract of *Moringa oleifera* reduced intracellular ROS production, DNA fragmentation and acrosome reaction in Human spermatozoa in vitro. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13903.
15. D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5732956.
16. Kessler B, Rinchai D, Kewcharoenwong C, Nithichanon A, Biggart R, Hawrylowicz CM, et al. Interleukin 10 inhibits pro-inflammatory cytokine responses and killing of *Burkholderia pseudomallei*. *Sci Rep*. 2017 Feb 20;7(1):42791.
17. Folestad E, Kunath A, Wågsäter D. PDGF-C and PDGF-D signaling in vascular diseases and animal models. *Molecular Aspects of Medicine*. 2018 Aug 1;62:1–11.
18. Rosyidah NE, Budhy TI. The Role Of *Moringa* Leaf Extract (*Moringa Oleifera*) On Interleukin-10 Levels In Chronic Inflammation Of The Dermis Of White Wistar Rats (*Rattus Norvegicus*). *JBP*. 2022 Mar 24;24(1):23–8.
19. Gondo HK. *Moringa* Leaf Powder (*Moringa oleifera*) Decrease of Inflammation Plasma Cytokine of Pregnant Rats with Diabetes Mellitus. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021 Nov 1;9(A):1043–6.
20. Onwe P. E, Folawiyo M. A, Anyigor-Ogah C.S., Uche J. E, Balogun M. E, Umahi G., et al. Extracts of *Moringa oleifera* a sure bet for Hyperlipidemia management. *Jornal of Pharmacy and Biological Science*. 2015 Oct;10(5):28–32.
21. Zi-Jun Sha, Cai-Feng Li, Shi-Huan Tang, Hong-Jun Yang, Yi Zhang, Zhi-Yong Li, et al. Efficacy and mechanism of new resource medicinal materia *Moringa oleifera* leaves against hyperlipidemia. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2021 Jul;46(14):3465–77.
22. Ze-Bei Zhang, Cheng-Chao Ruan, Jing-Rong Lin, Lian Xu, Xiao-Hui Chen, Ya-Nan Du, et al. Perivascular Adipose Tissue–Derived PDGF-D Contributes to Aortic Aneurysm Formation During Obesity. *American Diabetes Associations*. 2018;67(8):1549–60.
23. Alina Scridon. Platelets and Their Role in Hemostasis and Thrombosis-From Physiology to Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 23;23(21):12772.
24. Gerald Litwack. Growth Factors and Cytokines. In: *Human Biochemistry*.
25. Platelet-derived growth factor. In: Wikipedia [Internet]. [cited 2024 Apr 20]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Platelet-derived_growth_factor
26. Abo-Elsoud RAEA, Ahmed Mohamed Abdelaziz S, Attia Abd Eldaim M, Hazzaa SM. *Moringa oleifera* alcoholic extract protected stomach from bisphenol A-induced gastric ulcer in rats via its anti-oxidant and anti-inflammatory activities. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 Sep;29(45):68830–41.
27. Carl-Henrik Heldin. Platelet-Derived Growth Factor. In: *Encyclopedia of Cancer*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2017. p. 3603–6.

28. Po-Han Chen, Xiaoyan Chen, Xiaolin He. Platelet-derived growth factors and their receptors: structural and functional perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct;1834(10):2176–86.
29. C H Heldin, B Westermark. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev*. 1999 Oct;79(4):1283–316.
30. Dan Li, Le-Tian Huang, Cheng-Pu Zhang, Qiang Li, Jia-He Wang. Insights Into the Role of Platelet-Derived Growth Factors: Implications for Parkinson's Disease Pathogenesis and Treatment. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jul;
31. O Evrora, J Buschmann. In vitro and in vivo effects of PDGF-BB delivery strategies on tendon healing: a review. *Eur Cell Mater*. 2017 Jul;34:15–39.
32. Carlos López-Otín, Maria A Blasco, Linda Partridge, Manuel Serrano, Guido Kroemer. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan 19;186(2):243–78.
33. Dan Ni Xiang, Yi-Fan Feng, Jing Wang, Xi Zhang, Jing-Jing Shen, Rong Zou. Platelet-derived growth factor-BB promotes proliferation and migration of retinal microvascular pericytes by up-regulating the expression of CXCR4 chemokine receptor type 4. *Spandidos Publications*. 2019 Nov;18(5):4022–30.
34. Ahamad J, Ali F, Sayed M, Ahmad J, Nollet L. Basic Principles and Fundamental Aspects of Mass Spectrometry. In: *Mass Spectrometry in Food Analysis*. 2022. p. 3–17.
35. Farhana Jasmine, Justin Shinkle, Mekala Sabarinathan, Habibul Ahsan, Brandon L Pierce, Muhammad G Kibriya. A Novel Pooled-Sample Multiplex Luminex Assay for High-Throughput Measurement of Relative Telomere Length. *Am J Hum Biol*. 2018 Mar 12;30(4).
36. Jane C. Deng, Theodore J. Standiford. Interleukin-10. In: *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Elsevier; 2022. p. 295–302.
37. Kevin N Couper, Daniel G Blount, Eleanor M Riley. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol*. 2008 May;180(9):5771–7.
38. Dror S Shouval, Jodie Ouahed, Amlan Biswas, Jeremy A Goettel, Bruce H Horwitz, Christoph Klein, et al. Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and humans. *Adv Immunol*. 122:177–210.
39. Valentina Carlini, Douglas M Noonan, Eslam Abdalalem, Delia Goletti, Clementina Sansone, Luana Calabrone, et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Front Immunol*. 2023 Jun;14.
40. Ruolan Bai, Luyan Tao, Bingxue Li, Aihua Liu, Xiting Dai, Zhenhua Ji, et al. Using cytometric bead arrays to detect cytokines in the serum of patients with different types of pulmonary tuberculosis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019 Jan;
41. Lu Luo, Meixi Liu, Yunhui Fan, Jingjun Zhang, Li Liu, Yun Li, et al. Intermittent theta-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NFκB/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):141.

42. Ashutosh Pareek, Malvika Pant, Madan Mohan Gupta, Pushpa Kashania, Yashumati Ratan, Vivek Jain, et al. *Moringa oleifera*: An Updated Comprehensive Review of Its Pharmacological Activities, Ethnomedicinal, Phytopharmaceutical Formulation, Clinical, Phytochemical, and Toxicological Aspects. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 20;24(3):2098.
43. A Dudi Krisnadi. *Kelor Super Nutrisi*. Kelorina.com; 2015.
44. Shivali Kharoliwal, Surabhi Shrivastava. A Detailed Review On Taxonomy And Propagation Of *Moringa Oleifera* With Some Phytochemical Properties. 2024 Jul 7;12(7):1977–83.
45. Fidrianny I, Kanapa I, Singgih M. Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa Tree*: An Overview. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021 Jan 1;11:10776–89.
46. Sidney J Stohs, Michael J Hartman. Review of the Safety and Efficacy of *Moringa oleifera*. *Phytother Res*. 2015 Jun;29(6):796–804.
47. Marcus F. Hill, Bruno Bordon. *Hyperlipidemia*. StatPearls Publishing; 2023.
48. Eisuke Amiya. Interaction of hyperlipidemia and reactive oxygen species: Insights from the lipid-raft platform. *World J Cardiol*. 2016 Dec;8(12):689–94.
49. So Mi Jemma Cho, Ho Jae Lee, Jee Seon Shim, Bo Mi Song, Hyeon Chang Kim. Associations between age and dyslipidemia are differed by education level: The Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) cohort. *Lipids Health Dis*. 2020 Jan;19(1):12.
50. Seyedeh Negar Assadi. What are the effects of psychological stress and physical work on blood lipid profiles? *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(18).
51. Zhiguo Guo, Qasim Ali, Muhammad Abaidullah, Zimin Gao, Xinying Diao, Boshuai Liu, et al. High fat diet-induced hyperlipidemia and tissue steatosis in rabbits through modulating ileal microbiota. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022 Nov;106(21):7187–207.
52. Jeremy Stewart, Tracy McCallin, Julian Martinez, Sheebu Chacko, Shabana Yusuf. *Hyperlipidemia*. *Pediatr Rev*. 2020 Aug;41(8):393–402.
53. Michael J Morgan, Zheng-gang Liu. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Res*. 2011 Jan;21(1):103–15.
54. Ting Liu, Lingyun Zhang, Donghyun Joo, Shao-Cong Sun. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2.
55. Xiaokang Jia, Wen Xu, Lei Zhang, Xiaoyan Li, Ruirui Wang, Shuisheng Wu. Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Aug;
56. Peter Cronin, Susan A Joyce, Paul W O'Toole, Eibhlís M O'Connor. Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021 May;13(5):1655.
57. Zilu Cheng, Li Zhang, Ling Yang, Huikuan Chu. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct;
58. Vancheswaran Gopalakrishnan, Beth A Helmink, Christine N Spencer, Alexandre Reuben, Jennifer A Wargo. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 33(4):570–80.

59. Panagiotis D Papadopoulos, Christina Tsigalou, Pipitsa N Valsamaki, Theocharis G Konstantinidis, Chrysoula Voidarou, Eugenia Bezirtzoglou. The Emerging Role of the Gut Microbiome in Cardiovascular Disease: Current Knowledge and Perspectives. *Biomedicines*. 2022 Apr;10(5):948.
60. Lilly Su, Rea Mittal, Devyani Ramgobin, Rahul Jain, Rohit Jain. Current Management Guidelines on Hyperlipidemia: The Silent Killer. *J Lipids*. 2021 Jul;
61. Sha ZJ, Li CF, Tang SH, Yang HJ, Zhang Y, Li ZY, et al. Efficacy and mechanism of new resource medicinal materia *Moringa oleifera* leaves against hyperlipidemia. *Europe PMC*. 2021 Jul 1;46(14):3465–77.
62. Shehani L Delwatta, Mangala Gunatilake, Vera Baumans, Melanie D Seneviratne, Manjula L B Dissanayaka, Siyani S Batagoda, et al. Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Sprague-Dawley rats at the Animal House, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka. *Animal Model Exp Med*. 2018 Nov;1(4):250–4.
63. Pakan Tikus Merk BR594. 2024.
64. John B Smith, Soesanto Mangkoewidjojo. *Pemeliharaan Pembiakan Dan Penggunaan Hewan Percobaan Di Daerah Tropis*. UI; 1988.
65. Henry JB. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. WB Saunders Company. 1979;1:60.
66. Rat platelet-derived growth factor ELISA Kit. Bioenzy, Indonesia; 2024.
67. Rat Interleukin 10 ELISA Kit. Bioenzy, Indonesia; 2024.
68. Ma ZF, Ahmad J, Zhang H, Khan I, Muhammad S. Evaluation of phytochemical and medicinal properties of *Moringa (Moringa oleifera)* as a potential functional food. *South African Journal of Botany*. 2020 Mar 1;129:40–6.
69. Yujiao Tang, Eun-Ju Choi, Weon Cheol Han, Mirae Oh, Jin Kim, Ji-Young Hwang, et al. *Moringa oleifera* from Cambodia Ameliorates Oxidative Stress, Hyperglycemia, and Kidney Dysfunction in Type 2 Diabetic Mice. *Journal of Medicinal Food*. 2017;20(5):1–9.
70. Yanqin Yang, Lianzhu Lin, Mouming Zhao, Xinyi Yang. The hypoglycemic and hypolipemic potentials of *Moringa oleifera* leaf polysaccharide and polysaccharide-flavonoid complex. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022 Jun 15;210:518–29.
71. Acharaporn Duangjai, Kornkanok Ingkaninan, Nanteetip, Limpeanchob. Potential mechanisms of hypocholesterolaemic effect of Thai spices/dietary extracts. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*. 2011;25(4):341–52.
72. Amna Sarfraz, Muhammad Imran Hussain, Ramisha Ibtisam, Annum Maha, Saher Asghar, Khizra Zubair, et al. Synergistic effect of *Moringa oleifera* and *Allium sativum* on BMI and lipid profile: A randomized controlled trial. *Pak J Pharm Sci*. 2023 Sep;36(5):1591–5.
73. Yanqing Yang, Mouming Zhao, Lianzhu Lin. Effects of extraction methods on structural characteristics and bile acid-binding capacities of *Moringa oleifera* leaf polysaccharide fractions. *International Journal of Food Science and Technology*. 2019 Oct 24;55(4):1539–46.

74. Larisse Longo, Jéssica Tonin Ferrari, Pabulo Henrique Rampelotto, Gustavo Hirata Dellavia, Amanda Pasqualotto, Claudia P Oliveira, et al. Gut Dysbiosis and Increased Intestinal Permeability Drive microRNAs, NLRP-3 Inflammasome and Liver Fibrosis in a Nutritional Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Adult Male Sprague Dawley Rats. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2020;13:351–68.
75. Kibibi J. W. The Role of Epigenetics in Obesity-Driven Hyperlipidemia: Understanding Gene-Environment Interactions. *IAAJSR*. 2024 Sep 24;11(3):27–31.
76. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, Lin X, Shan SK, Guo B, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Sig Transduct Target Ther*. 2023 Mar 2;8(1):1–27.
77. CDC. Epigenetics, Health, and Disease [Internet]. Genomics and Your Health. 2025 [cited 2025 Feb 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/genomics-and-health/epigenetics/index.html>
78. C Hernández, G Francisco, A Ciudin, P Chacón, B Montoro, G Llaverias, et al. Effect of atorvastatin on lipoprotein (a) and interleukin-10: A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2011 Apr;37(2):124–30.
79. Harry Nugroho Eko Surniyantoro, Abinawanto, Anom Bowolaksono, Mukh Syaifudin, Fadhilah Fadhilah, Retno Lestari, et al. IL-6 and IL-10 Levels in Rats Blood Plasma as Immune Responses Post Radioiodine (I-131) Administration. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2024;25(3):1017–23.
80. Helmy A, Antoniadou CA, Guilfoyle MR, Carpenter KLH, Hutchinson PJ. Principal component analysis of the cytokine and chemokine response to human traumatic brain injury. *PLoS One*. 2012;7(6):e39677.
81. J S Mondy, V Lindner, J K Miyashiro, B C Berk, R H Dean, R L Geary. Platelet-derived growth factor ligand and receptor expression in response to altered blood flow in vivo. 1997 Sep;81(3):320–7.
82. Deborah L. Doxey, May C. Ng, Russell E. Dill, Anthony M. Iacopino. Platelet-Derived Growth Factor Levels in Wounds of Diabetic Rats. *Pergamon*. 1995;57(11):1111–23.
83. Clément Mercier, Tristan Brazeau, Jérémy Lamoureux, Elizabeth Boisvert, Stéphanie Robillard, Valérie Breton, et al. Diabetes Impaired Ischemia-Induced PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) Signaling Actions and Vessel Formation Through the Activation of Scr Homology 2-Containing Phosphatase-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Sep;41(9):2469–82.
84. Elaine W Raines. PDGF and cardiovascular disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004 Aug;15(4):237–54.
85. Shuang Chen, Baoqin Liu, Dehui Kong, Si Li, Chao Li, Huaqin Wang, et al. Atorvastatin calcium inhibits phenotypic modulation of PDGF-BB-induced VSMCs via down-regulation the Akt signaling pathway. *PLoS One*. 2015 Apr 15;10(4).