

RESEARCH STUDY

Versi Bahasa

OPEN ACCESS

Pemberian Serbuk Daun Kelor terhadap Perbaikan Profil Lipid dan Ketebalan Aorta pada Tikus Model Prediabetes Melitus

Moringa Leaf Powder Improves Lipid Profiles and Aortic Thickness in Wistar Rats Model of Prediabetes Mellitus

Ayuningtyas Dian Ariestiningsih^{1*}, Anggun Rindang Cempaka², Inggita Kusumastuty², Aladhiana Cahyaningrum³, Sindi Setiawati¹, Diandra Arintya¹, Ulul Azmi¹, Putri Salwa¹, Huzaifah Malahayati¹, Rizka Azhari Wibowo¹, Dian Handayani⁴

¹Program Studi Sarjana Ilmu Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

²Program Studi Profesi Dietisien, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

³Program Doktor Ilmu Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

⁴Program Studi Magister Ilmu Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

INFO ARTIKEL

Received: 12-06-2023

Accepted: 15-02-2024

Published online: 07-06-2024

*Koresponden:

Ayuningtyas Dian Ariestiningsih

ayudian.fk@ub.ac.id



DOI:

10.20473/amnt.v8i2.2024.278-289

Tersedia secara online:

<https://e-journal.unair.ac.id/AMNT>

Kata Kunci:

Prediabetes, Lemak, Aorta, Daun Kelor (*Moringa Oleifera*)

ABSTRAK

Latar Belakang: Konsumsi minuman dan makanan kemasan dengan kandungan tinggi fruktosa mengalami peningkatan beberapa tahun terakhir. Hal ini meningkatkan risiko terjadinya sindrom metabolik, meliputi resistensi insulin, gangguan profil lipid, dan peningkatan tekanan darah. Kandungan senyawa bioaktif dalam daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan diduga mampu memperbaiki metabolisme lemak dan glukosa darah.

Tujuan: Adapun tujuan penelitian ini adalah mengkaji pengaruh serbuk daun kelor dan kuersetin dalam pengendalian kondisi sindrom metabolik dengan mengidentifikasi profil lipid dan ketebalan aorta pada prediabetes mellitus (pre DM).

Metode: Penelitian ini menggunakan studi eksperimental dengan pendekatan *post test only control group design* dengan 35 tikus putih Wistar jantan (*Rattus Novergicus*) yang dikelompokkan menjadi 5 yaitu kelompok K0 (pakan standar), E1 (selama 16 minggu disonde fruktosa 66%), E2 (selama 12 minggu disonde fruktosa 66%), E3 (sonde fruktosa 66% + kuersetin 50 mg/kgBB), dan E4 (sonde fruktosa 66% + serbuk daun kelor 500 mg/kgBB). Metode pemeriksaan profil lipid melibatkan ekstraksi serum dan tes enzimatis, penimbangan digunakan untuk massa jaringan lemak putih, sementara aorta diperiksa dengan mikroskop cahaya dan analisis gambar histologi. Pengujian data menggunakan *One Way ANOVA*.

Hasil: Kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) (nilai *p-value* 0,000), total kolesterol (nilai *p-value* 0,004), dan ketebalan dinding aorta (nilai *p-value* 0,002) berbeda signifikan antarkelompok perlakuan dengan hasil terbaik secara berturut-turut yaitu pada kelompok E2, kelompok E1, dan kelompok K0. Tidak terdapat perbedaan kadar trigliserida, *Low Density Lipoprotein* (LDL) kolesterol, dan massa jaringan lemak putih yang signifikan antar kelompok perlakuan.

Kesimpulan: Pemberian serbuk daun kelor selama 4 minggu menunjukkan perbaikan profil lipid dan ketebalan dinding aorta pada kondisi prediabetes mellitus.

PENDAHULUAN

Globalisasi dan urbanisasi berdampak pada segala aspek kehidupan, utamanya terhadap perubahan kebiasaan makan dan gaya hidup. Hal ini sejalan dengan meningkatnya kejadian obesitas di masyarakat. Prevalensi obesitas di Indonesia meningkat pesat baik pada masyarakat dengan tingkat ekonomi tinggi hingga rendah dikarenakan adanya perubahan pola dan pilihan makan dari makanan tradisional ke produk olahan yang sering kali lebih tinggi lemak dan gula¹.

Di Indonesia, sebanyak 40,1% penduduk usia lebih dari 3 tahun memiliki kebiasaan mengonsumsi makanan manis lebih dari 1 kali sehari, sedangkan

sebanyak 61,27% memiliki kebiasaan mengonsumsi minuman manis lebih dari 1 kali sehari². Menurut Lumbuun dan Kodim (2017), konsumsi fruktosa yang tinggi dapat menyebabkan HDL menurun, LDL meningkat, hiperurisemia, hipertrigliserida, hipertensi, dan resistensi insulin yang dapat berakibat pada terjadinya Toleransi Glukosa Terganggu (TGT)³. Atom karbon untuk gliserol dan asil-KoA yang disediakan oleh fruktosa dapat menginduksi *de novo lipogenesis* (DNL). Hal ini akan menyebabkan terjadinya sintesis trigliserida dan peningkatan kadar lemak dalam hepar yang berdampak terhadap penurunan sensitivitas insulin⁴. Hal ini menandakan bahwa tingkat konsumsi minuman manis

yang tinggi dapat meningkatkan risiko terjadinya prediabetes dan jika dibiarkan akan menyebabkan individu menderita penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2).

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit degeneratif dengan tanda hiperglikemia serta dapat berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein⁵. Diabetes melitus terdiri dari beberapa jenis antara lain tipe 1, tipe 2, dan gestasional. Akan tetapi, 95% dari seluruh kasus diabetes di dunia merupakan DMT2⁶. Jumlah penyandang DM di Indonesia pada penduduk usia 15 tahun menurut data Riset Kesehatan Dasar meningkat menjadi 2%². Tahap awal gejala penyakit DM dikenal dengan prediabetes mellitus (pre DM) atau *Impaired Glucose Regulation* (IGR) yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah dari kadar normal, tetapi tidak cukup untuk menjadi DM yaitu kadar glukosa darah puasa sebesar 100-125 mg/dL, toleransi glukosa 140-199 mg/dL, dan/atau HbA1C 5,7-6,4%⁷⁻⁹.

Dislipidemia merupakan suatu kondisi adanya peningkatan kadar lemak dan kolesterol dalam darah yang disebabkan oleh metabolisme lipid tidak normal. Dislipidemia ditandai dengan penurunan kadar HDL, peningkatan LDL, kolesterol total, dan trigliserida¹⁰. Penyandang DMT2 yang mengalami dislipidemia menjadi salah satu prediktor sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular (CVD) pada DM⁶. Gangguan metabolik yang disebabkan oleh DMT2 menyebabkan lipolisis meningkat dan lipogenesis, sehingga meningkatkan jumlah VLDL yang selanjutnya diedarkan di sirkulasi darah sehingga kadar trigliserida dalam darah menjadi tinggi¹¹. Menurut Rantung *et al.* (2014), gangguan metabolik pada kondisi DMT2 akan menyebabkan aliran asam lemak bebas pada hati meningkat, kemudian akan menginduksi produksi trigliserida¹². Trigliserida akan disintesis menjadi VLDL yang kemudian akan menyebabkan tingginya kadar LDL di aliran darah. Hal ini dapat meningkatkan risiko penebalan dinding aorta hingga risiko penyakit aterosklerosis¹³.

Penatalaksanaan prediabetes, DMT2 dan faktor risikonya seperti gangguan profil lipid dapat diatasi dengan pemberian obat dan perubahan pola hidup. Pada era ini masyarakat banyak mengonsumsi obat anti diabetes sintesis. Namun penggunaan obat anti diabetes sintesis dapat menimbulkan efek samping bagi penderitanya. Oleh sebab itu, pangan fungsional dapat dijadikan bahan pengobatan alternatif yang relatif aman dan murah. Pangan fungsional lokal seperti daun kelor (*Moringa Oleifera*) dapat ditemukan dengan mudah di Indonesia. Kelor diketahui dapat memperbaiki kadar tekanan darah, glukosa darah, dan profil trigliserida¹⁴. Selain itu, senyawa bioaktif antioksidan dan antidiabetes di dalam daun kelor dilaporkan dapat memperbaiki kondisi hiperglikemia dan hiperkolesterolemia. Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Monika dan Lestariyana. (2014) bahwa kandungan kuersetin yang terdapat dalam daun kelor dapat menurunkan resistensi insulin dengan cara meningkatkan kadar hormon adiponektin yang diproduksi jaringan adiposa pada model hewan diabetes¹⁵. Tanaman kelor memiliki aktivitas antioksidan dan senyawa aktif yang tinggi terutama di bagian daunnya. Penelitian yang dilakukan oleh Putra *et al.* (2016) menyatakan bahwa kandungan

antioksidan pada daun kelor meliputi alkaloid, saponin, steroid/triterpenoid, tanin, fenolat, dan flavonoid¹⁶. Hasil penelitian Aborhyem *et al.* (2016) melaporkan bahwa daun kelor dapat memperbaiki profil lipid pada tikus hiperlipidemia melalui penurunan kadar kolesterol total, kadar LDL, dan kadar trigliserida dan peningkatan kadar HDL kolesterol sehingga dapat memperbaiki indeks atherogenik¹⁷.

Penelitian mengenai pengaruh kelor seperti bagian biji, buah, akar, fraksi air, dan ekstrak daun terhadap perbaikan profil lipid dan ketebalan aorta tikus Wistar jantan sudah dilakukan sebelumnya. Akan tetapi, penelitian mengenai pengaruh pemberian serbuk daun kelor terhadap perbaikan profil lipid dan ketebalan aorta pada tikus Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi fruktosa belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang dan uraian tersebut, peneliti tertarik menilai efektivitas serbuk daun kelor (*Moringa Oleifera*) dan kuersetin dalam memperbaiki profil lipid dan ketebalan aorta tikus Wistar jantan yang diinduksi dengan diet tinggi fruktosa.

METODE

Penelitian ini merupakan *true experimental study* dengan pendekatan *post-test-only control group design* secara *in vivo*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian Hewan Coba dan Laboratorium Patologi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang untuk pemeliharaan dan pembedahan hewan coba serta untuk pengukuran profil lipid. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September 2021 hingga Februari 2022, yang dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram dengan nomor 182/UN18.F7/ETIK/2021.

Sampel penelitian dikelompokkan menjadi 5 dengan jumlah sampel sebanyak 5 ekor di tiap kelompok ditambah dengan cadangan 2 ekor untuk masing-masing kelompok. Besaran sampel dihitung berdasarkan rumus Frederer (1991). Kelompok perlakuan terdiri dari kelompok K0 (Kelompok Kontrol Normal), E1 (Kelompok Kontrol DMT2), E2 (Kelompok Kontrol Prediabetes), E3 (Kelompok Intervensi Kuersetin), dan E4 (Kelompok Intervensi Serbuk Daun Kelor). Setelah dilakukan adaptasi selama 7 hari, dilakukan randomisasi sampel yang kemudian dipuasakan selama 12 jam untuk diukur kadar glukosa darah sebelum diinduksi diet tinggi fruktosa. Kemudian untuk kelompok E1, E2, E3, dan E4 diberikan pakan standar AIN-93 M dan diet tinggi fruktosa 66% dengan cara disonde. Sebelum dilakukan pembedahan, sampel diukur kadar glukosa darahnya untuk memastikan sampel dalam kondisi Diabetes Melitus untuk kelompok E1 dan Prediabetes untuk kelompok E2.

Dosis fruktosa yang diberikan adalah 9 g/kg BB/hari dengan konsentrasi 66%. Dosis serbuk daun kelor sebesar 500 mg/kgBB dan dosis kuersetin sebesar 50 mg/kg BB dengan konsentrasi 4%. Penelitian Romero-Nava (2017) menunjukkan bahwa pemberian fruktosa sebesar 66% dapat menghasilkan peningkatan glukosa darah, kolesterol, LDL, dan trigliserida¹⁸. Berdasarkan penelitian Villarruel-Lopez (2018), pemberian serbuk daun kelor sebesar 500 mg/kg BB pada tikus diabetes diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah¹⁹. Pemberian serbuk daun kelor dilakukan melalui sonde

sehingga perlu dilarutkan dengan aquades sebelum diberikan kepada hewan coba.

Daun kelor yang digunakan diperoleh dari perkebunan kelor di Kecamatan Selaparang, Kota Mataram, Lombok, Provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB) yang telah dinyatakan bebas dari hama dan telah dilakukan determinasi di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Mataram. Daun kelor yang telah dideterminasi selanjutnya dilakukan uji fitokimia untuk mengetahui golongan senyawa yang terkandung di dalam serbuk daun kelor. Uji fitokimia serbuk daun kelor dilakukan di Laboratorium Penelitian Terpadu Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana, Bali. Berdasarkan hasil uji fitokimia, serbuk daun kelor yang digunakan memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, tannin, dan fenol. Kandungan fitokimia yang paling tinggi yaitu polifenol dengan rata-rata $864,09 \pm 8,91$ mgGAE/100 g, sedangkan kuersetin sebesar $30,33 \pm 4,82$ mg/g.

Bahan pemeliharaan hewan coba berupa pakan AIN-93M, minum sesuai keinginan, fruktosa dengan konsentrasi 66%, dan sekam. Bahan untuk pemeriksaan terdiri dari kuersetin sediaan dari Sigma. dan serbuk daun kelor dari provinsi NTB, bahan sebagai pendukung pemeliharaan hewan coba seperti sarung tangan, alkohol, dan tisu kering. Bahan untuk pemeriksaan profil lipid diantaranya reagen dan serum darah. Alat pemeliharaan dan induksi hewan coba yang digunakan untuk penelitian diantaranya yaitu kandang hewan botol minum, timbangan digital merk Tanita-KD 100, dan sonde lambung untuk pemberian larutan fruktosa dan kelor. Alat yang digunakan untuk pembuatan serbuk daun kelor yang terdiri dari neraca digital dengan ketelitian 0,001 mg, blender, serta ayakan dengan ukuran 104 mesh. Pengambilan sampel darah menggunakan alat tabung serum tutup merah, tabung hemtokrit, tabung reaksi, alat injeksi dan alat penunjang laboratorium lainnya seperti glukometer, spektrofotometer, sentrifuge, tabung reaksi, pisau bedah, mikropipet, tip, penangas air, dan alat injeksi 5 cc.

Tahap pertama yaitu melakukan determinasi daun kelor dari NTB sebagai bahan untuk melakukan intervensi, yang dilanjutkan dengan pembuatan serbuk daun kelor disertai menghitung kadar air, kadar abu, dan melakukan uji fitokimia terhadap flavonoid serta uji kandungan asam amino. Tahap kedua dilakukan dengan memberikan diet tinggi fruktosa 66% dosis 9 g/kg BB pada tikus Wistar jantan selama 12 minggu untuk membuat tikus model prediabetes. Pemeriksaan yang digunakan untuk menetapkan bahwa tikus mengalami prediabetes yaitu pemeriksaan kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) dan Glukosa Darah 2 Jam Post Prandial (GD2JPP) dengan metode *Point Off Care Test* (POCT) yaitu sampel darah diambil dari vena lateralis ekor tikus, hasilnya dinyatakan dalam satuan mg/dL. Tahap ketiga merupakan tahap pemberian diet tinggi fruktosa untuk membuat tikus model DMT2 (E1), dan melakukan intervensi dengan memberi serbuk daun kelor selama 4 minggu (E4) dan

kuersetin sebagai gold standart selama 4 minggu (E3). Pemberian diet tinggi fruktosa pada tahap 3 merupakan kelanjutan dari tahap dua, yaitu tikus kelompok perlakuan yang dikondisikan menjadi prediabetes (E1, E3, dan E4) dilanjutkan pemberian diet tinggi fruktosa yang diberikan selama 4 minggu. Tahap keempat merupakan tahap terakhir yaitu melakukan uji terhadap parameter dari variabel terikat untuk mengetahui efek intervensi serbuk daun kelor dan kuersetin.

Data kadar profil lipid tikus diperoleh melalui tahapan menganastesi tikus Wistar terlebih dahulu dengan cara diinjeksi menggunakan ketamin, kemudian menggunakan spuit darah tikus diambil dari jantung. Sampel darah yang sudah diambil kemudian dimasukkan ke dalam *Vacutainer yellow top* dan dengan kecepatan 5000 rpm disentrifugasi selama 10 menit untuk memperoleh serum yang digunakan sebagai bahan uji parameter profil lipid. Massa jaringan lemak putih dan ketebalan organ aorta diambil setelah tikus di-*euthanasia*. Massa jaringan lemak putih diukur dengan mengambil lemak putih bagian *visceral* (lemak epididimal, perirenal, dan omental) dan lemak bagian subkutan (lemak inguinal). Kemudian masing-masing bagian diletakkan pada cawan petri dan ditimbang menggunakan neraca. Total massa lemak putih didapatkan dengan menjumlahkan berat lemak *visceral* dan lemak subkutan. Untuk ketebalan aorta, organ aorta tikus diambil kemudian organ difiksasi selama 24 jam menggunakan larutan formalin, kemudian dibuat sediaan histologis, dan diwarnai dengan *Hematoxylin-Eosin* (HE) sesuai dengan prosedur standar yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pengamatan gambaran histologi aorta menggunakan mikrometer dilakukan untuk melihat penebalan dinding aorta. Preparat diamati di bawah mikroskop cahaya menggunakan perbesaran 400 kali yang terhubung dengan *software Image Pro*. Pengukuran ketebalan dinding aorta dengan prosedur menarik garis tegak lurus pada tunika intima garis terdalam hingga tunika adventisia garis terluar. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) versi 22. Uji *Shapiro-Wilk* dilakukan untuk mengetahui normalitas, dilanjutkan uji variansi homogenitas. Uji *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan *Post Hoc Tukey* untuk mengetahui perbedaan antarkelompok perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Asupan pakan tikus diperoleh dengan metode *food weighing* atau penimbangan makanan, yaitu pakan yang diberikan pada masing masing tikus dalam satu hari ditimbang terlebih dahulu dan dicatat, selanjutnya apabila terdapat pakan yang tidak termakan habis (sis) ditimbang kembali dan dicatat, kemudian dihitung selisih asupannya. Data peningkatan berat badan didapatkan dari perbedaan berat badan akhir dan awal perlakuan. Rerata asupan pakan dan perubahan berat badan hewan coba disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rerata Asupan Pakan dan Peningkatan Berat Badan Hewan Coba pada Setiap Kelompok Perlakuan

Kelompok Perlakuan	Asupan Pakan (g)	Fruktosa (ml)	Total Energi (kkal)	Peningkatan Berat Badan (g)
K0	23,96 ± 4,75	0,00 ± 0,00	73,14 ± 14,50	17,83 ± 25,16
E1	28,09 ± 5,25	3,26 ± 0,20	94,58 ± 16,47	52,17 ± 22,33
E2	23,60 ± 8,13	3,35 ± 0,52	81,09 ± 25,99	31,17 ± 37,12
E3	25,03 ± 4,14	3,04 ± 0,14	85,47 ± 12,86	46,17 ± 23,03
E4	26,80 ± 5,03	3,07 ± 0,17	90,12 ± 15,77	48,33 ± 28,22
<i>p-value*</i>	0,611	0,000	0,294	0,211

K0: Pakan standar; E1: Pakan standar, fruktosa 66% 16 minggu; E2: Pakan standar, fruktosa 66% 12 minggu; E3: Pakan standar, fruktosa 66% 16 minggu, kuersetin selama 4 minggu; E4: Pakan standar, fruktosa 66% 16 minggu, serbuk daun kelor 4 minggu, *uji statistik *One Way ANOVA*

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata asupan makanan dan energi total tertinggi pada perlakuan E1, sedangkan terendah pada kelompok E2. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan $p=0,611$ ($p>0,05$), maka tidak ada perbedaan signifikan rerata asupan pakan antarkelompok perlakuan yang diamati. Tidak terdapat perbedaan rerata total energi yang signifikan antarkelompok perlakuan. Asupan pakan pada kelompok diabetes atau kelompok perlakuan dengan diet tinggi fruktosa 66% (E1) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol (K0) namun secara statistik tidak berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan terkait diet tinggi fruktosa dengan dosis yang diberikan pada kelompok E1 memberikan pengaruh terhadap asupan pakan hewan coba meski tidak signifikan. Penambahan induksi fruktosa pada kelompok E1 dibandingkan kelompok K0 menyebabkan total asupan energi untuk kelompok E1 lebih tinggi daripada kelompok K0. Pemberian diet tinggi fruktosa memberikan efek secara fisiologis dan mempengaruhi kerusakan metabolik seperti terjadi peningkatan insulin, trigliserida, dan perkembangan perlemakan hati²⁰. Pemberian fruktosa 66% selama 2 minggu menyebabkan mRNA reseptor insulin di otot rangka dan hati secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan tikus yang diberi diet chow standar²¹, sehingga pada penelitian ini digunakan diet tinggi fruktosa 66%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar glukosa darah puasa tikus pre DM yaitu 124 ± 8 mg/dL dan kadar GDP tikus DMT2 yaitu $298,67 \pm 23,86$ mg/dL, sedangkan kadar GD2JPP pada kelompok tikus pre DM adalah $152 \pm 18,36$ mg/dL dan kadar GD2JPP pada kelompok tikus DMT2 yaitu $325,17 \pm 33,98$ mg/dL. Kadar glukosa darah ini berbeda nyata dengan kelompok tikus sehat yang tidak diberikan diet tinggi fruktosa, yaitu kadar GDP tikus sehat yaitu $79,67 \pm 7,37$ mg/dL dan GD2JPP yaitu $102,33 \pm 4,32$ mg/dL.

Pakan yang digunakan memiliki kandungan zat gizi protein, lemak, dan karbohidrat secara berurutan sebesar 5,65%, 2,12%, dan 65,89%. Berdasarkan proporsi tersebut menunjukkan bahwa lebih dari 50% pakan terdiri dari karbohidrat. Asupan karbohidrat berlebih akan menyebabkan beberapa masalah kesehatan salah satunya adalah DMT2. Hal tersebut karena karena

karbohidrat yang berlebih akan menyebabkan tingginya kadar glukosa dalam tubuh karena karbohidrat diserap oleh tubuh dalam bentuk glukosa sehingga dapat meningkatkan sekresi dari hormon insulin. Konsumsi karbohidrat dalam jumlah berlebih dapat menyebabkan pengubahan karbohidrat menjadi lemak di dalam tubuh yang terjadi di hati. Kelebihan asupan lemak dapat disimpan dalam bentuk trigliserida kemudian dipecah menjadi gliserol dan asam lemak bebas. Akumulasi lemak dalam bentuk trigliserida dapat menyebabkan adanya peningkatan berat badan²².

Tabel 1 menunjukkan bahwa peningkatan berat badan tertinggi terdapat pada kelompok E1, sedangkan peningkatan berat badan terendah terdapat pada kelompok K0. Uji normalitas menghasilkan nilai $p=0,929$ ($p>0,05$), distribusi data normal. Uji homogenitas menghasilkan nilai $p=0,716$ ($p>0,05$), menunjukkan data homogen. Hasil uji *ANOVA* menunjukkan nilai $p=0,204$ ($p>0,05$), artinya perubahan berat badan tikus tidak berbeda secara signifikan antarkelompok perlakuan. Meskipun perubahan berat badan antarkelompok perlakuan tidak berbeda secara statistik, namun terjadi peningkatan berat badan pada semua kelompok di akhir penelitian. Peningkatan berat badan kelompok diabetes atau kelompok yang diberi diet tinggi fruktosa 66% (E1) lebih tinggi daripada kelompok kontrol atau kelompok yang tidak diberi diet tinggi fruktosa 66% (K0). Hal ini menandakan bahwa diet tinggi fruktosa memengaruhi kenaikan berat badan hewan coba.

Fruktosa tidak memicu terjadinya produksi leptin dan insulin sehingga menimbulkan rasa lapar dan keinginan untuk mengonsumsi lebih banyak makanan sumber energi²³. Kelompok yang diberikan diet normal memiliki peningkatan berat badan yang rendah dikarenakan asupan energi yang dikonsumsi juga rendah jika dibandingkan dengan kelompok diet tinggi fruktosa tinggi lemak. Simpanan lemak maupun protein akan dipecah melalui proses glukoneogenesis pada kondisi tubuh kekurangan energi. Cadangan lemak maupun protein semakin menipis jika hal tersebut terjadi terus-menerus sehingga menyebabkan berat badan dapat menurun²⁴.

Tabel 2. Rerata Kadar Kolesterol Total, Triglisierida, LDL, dan HDL Serum Hewan Coba Setiap Kelompok Perlakuan

Kelompok Perlakuan	Triglisierida (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Kadar Kolesterol Total (mg/dL)
K0	37,17 ± 14,40	31,98 ± 3,24 ^b	13,7 ± 4,12	64,00 ± 7,04 ^b
E1	54,83 ± 12,25	13,28 ± 1,63 ^a	18,33 ± 5,32	38,83 ± 11,79 ^a
E2	31,00 ± 22,57	34,22 ± 4,63 ^b	15,03 ± 5,32	50,50 ± 8,12 ^a
E3	51,67 ± 32,46	23,23 ± 7,93 ^{ab}	17,65 ± 4,39	53,67 ± 11,38 ^a
E4	47,33 ± 13,38	32,95 ± 7,52 ^b	18,32 ± 4,29	49,50 ± 9,83 ^a
<i>p-value*</i>	0,251	0,000	0,153	0,004

K0: Pakan standar, E1: Pakan standar, fruktosa 66% 16 minggu, E2: Pakan standar, fruktosa 66% 12 minggu, E3: Pakan standar, fruktosa 66% 16 minggu, kuersetin selama 4 minggu, E4: Pakan standar, fruktosa 66% 16 minggu, serbuk daun kelor 4 minggu, *uji statistik *One Way ANOVA*, data adalah *mean* ± standar deviasi, “a,b,ab” menunjukkan perbedaan dalam kelompok ($p < 0,05$)

Tabel 2 menunjukkan hasil nilai rata-rata dan deviasi standar untuk setiap parameter menggunakan uji deskriptif. Hasil ini menunjukkan bahwa kelompok E2, yang merupakan kelompok kontrol prediabetes dengan diet tinggi fruktosa, memiliki rerata kadar triglisierida yang paling rendah. Di sisi lain, kelompok E1, yang merupakan kelompok kontrol DMT2 dengan diet tinggi fruktosa, memiliki rerata kadar triglisierida yang tertinggi. Rerata kadar triglisierida tidak berbeda secara signifikan dari kelima kelompok perlakuan berdasarkan uji *One Way ANOVA*. Penelitian Masnunah (2019) menunjukkan hasil yang sejalan bahwa tidak terdapat perbedaan pada kelompok nondiabetes mellitus, kelompok DM tanpa ekstrak daun kelor, dan kelompok perlakuan DM yang diberi daun kelor sebanyak 200 mg/kg BB; 400 mg/kg BB; 600 mg/kg BB²⁵.

Kadar triglisierida hasil penelitian ini sebesar 20 – 101 mg/dL, termasuk dalam rentang normal. Hal ini disebabkan oleh salah satu faktor seperti asupan energi atau lemak yang memiliki peran dalam meningkatkan kadar triglisierida serum. Makanan sumber lemak jenuh yang dikonsumsi dalam jumlah berlebih dapat menyebabkan lipogenesis juga meningkat serta asam lemak bebas yang selanjutnya berikatan dengan gliserol yang akan membentuk triasilgliserol. Peningkatan sintesis triglisierida dalam hepar terjadi pada kondisi asupan lemak yang meningkat, hal ini akan menyebabkan kadar triglisierida darah mengalami peningkatan.

Kelompok kontrol negatif (K0) memiliki nilai lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif (E2) yang hal ini tidak sesuai dengan teori bahwa tikus dengan DM yang diakibatkan resistensi insulin akan mengalami peningkatan triglisierida. Insulin merupakan inhibitor dari hormon sensitif lipase dan meningkatkan aktivitas Lipoprotein Lipase (LPL). Kadar insulin pada DM berkurang sehingga aktivitas hormon sensitif lipase akan meningkat yang menyebabkan lipolisis sedangkan untuk aktivitas LPL akan menurun sehingga menyebabkan hidrolisis dari kadar triglisierida menurun²⁵.

Kadar triglisierida yang dimiliki oleh kelompok E1 paling tinggi disebabkan oleh kelompok ini hanya diberikan fruktosa saja tanpa pemberian perlakuan yang lain. Fruktosa pada proses glikolisis dapat melalui jalan

pintas dengan dikatalisis oleh enzim fruktokinase akan membentuk fruktosa 1-fosfat. D-gliseraldehid dan dihidroksi aseton fosfat akan terbentuk dari pemecahan fruktosa 1-fosfat oleh aldolase B melalui enzim gliserol dehidrogenase. Kemudian direduksi menjadi gliserol dengan bantuan enzim gliserolkinase difosforilasi menjadi gliserol-3-fosfat. Gliserol-3-fosfat diubah menjadi diasilgliserol 3-fosfat pada proses esterifikasi dengan asam lemak bebas fatty acyl-CoA sebagai prekursor pembentukan triglisierida²⁶.

Konsumsi fruktosa dalam jangka lama dapat meningkatkan massa lemak dan juga meningkatkan stres oksidatif pada sel endotel yang dapat menyebabkan kenaikan tekanan darah, risiko obesitas, dan resistensi insulin²⁷. Ketiadaan insulin dapat menyebabkan peningkatan triglisierida. Selain itu, resistensi insulin dapat meningkatkan produksi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang mengarah pada pembentukan partikel sisa aterogenik yang kaya akan triglisierida dan LDL²⁸.

Kelompok E3 memiliki rerata triglisierida tertinggi kedua setelah kelompok E1. Penelitian Pitoyo (2012) menunjukkan hasil yang berbeda bahwa terjadi penurunan secara signifikan untuk kelompok yang diberikan kuersetin dosis 50 mg/kg BB dibanding kelompok kontrol obesitas²⁹. Faktor yang kemungkinan dapat terjadi apabila efek kuersetin tidak berpengaruh terhadap penurunan triglisierida karena kuersetin sebagai senyawa aktif obat memiliki masalah kelarutan dalam air yang berpengaruh pada bioavailabilitas yang rendah di dalam tubuh³⁰.

Adapun kelompok E4 memiliki rata-rata triglisierida yang berada di tengah-tengah, artinya tidak tinggi dan tidak rendah. Hal ini memiliki kesimpulan bahwa terjadi penurunan triglisierida yang kurang maksimal yang dapat disebabkan oleh proses ekstraksi yang dilakukan dengan pelarut air kurang optimal dalam menarik senyawa bioaktif pada daun kelor dibandingkan dengan proses ekstraksi dengan menggunakan pelarut etanol³¹.

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata kadar HDL serum tertinggi pada kelompok E2 dan dilanjutkan dengan kelompok E4 (diberikan intervensi daun kelor),

sedangkan kelompok kontrol DMT2 (E1) memiliki kadar HDL terendah. Hal ini menunjukkan bahwa serbuk daun kelor yang diberikan dapat meningkatkan kadar HDL serum tikus. Berdasarkan hal ini, kelompok E2 memiliki kadar HDL terbaik. Hal tersebut dikarenakan pada kelompok E2 durasi pemberian fruktosa paling singkat dibandingkan pada kelompok E1, E3, dan E4. Uji *Kruskal Wallis* menghasilkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$), menunjukkan perbedaan kadar HDL serum antarkelompok perlakuan. Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan bahwa serbuk daun kelor secara signifikan memiliki pengaruh pada kadar HDL hewan coba. Penelitian Saryono (2017) sejalan dengan penelitian ini yaitu daun kelor yang diberikan dalam dosis tunggal dapat meningkatkan rerata kadar HDL diduga karena kandungan vitamin C dan senyawa flavonoid di dalamnya³².

Rerata HDL serum pada kelompok E4 yang tinggi disebabkan oleh pemberian serbuk daun kelor selama masa perlakuan yaitu selama 4 minggu (28 hari). Serbuk daun kelor varietas NTB dalam penelitian ini memiliki kandungan antioksidan seperti alkaloid, flavonoid, tannin, dan kuersetin. Kandungan alkaloid yang ada pada daun kelor dapat memediasi penurunan lemak dalam darah (hipolipidemik) dengan cara meningkatkan regulasi aktivitas enzim lipolitik atau dengan merangsang ekskresi kolesterol menjadi asam empedu melalui feses sehingga akan meningkatkan kadar HDL¹⁷.

Kandungan flavonoid yang ada pada daun kelor dapat mencegah proses oksidasi LDL dan menghambat aktivasi enzim HMG Co-A Reduktase yang akan mengakibatkan penghambatan pembentukan mevalonat dari HMG Co-A yang akan membentuk kolesterol sehingga dapat meningkatkan kadar HDL^{33,34}. Kandungan tanin berfungsi dalam menghambat enzim HMG-CoA reductase yang berperan dalam proses pembentukan kolesterol. Hal tersebut menyebabkan penurunan pembentukan Apo-B100 dan peningkatan reseptor LDL sehingga terjadi penurunan kolesterol LDL dan VLDL³⁵.

Kuersetin dapat menghambat peroksidasi lipid dengan cara pelekatan ion logam yang berperan dalam pembentukan ROS dengan cara menetralkan radikal bebas. Selain itu bentuk kuersetin-3-O-glukosida dapat meningkatkan ekspresi reseptor LDL sehingga berfungsi memperbaiki profil lipid melalui penurunan kadar LDL, trigliserida, kolesterol total, dan meningkatkan HDL³⁶. Jumlah kuersetin yang digunakan dalam penelitian ini adalah 50 mg/kg BB, hal ini mengacu pada penelitian sebelumnya bahwa dosis minimal yang menimbulkan efek bermakna pada penurunan kadar glukosa darah adalah 50 mg/kgBB setiap hari melalui sonde per oral. Pada penelitian ini efektifitas kuersetin dalam meningkatkan HDL tidak signifikan dibandingkan serbuk daun kelor yang terbukti dari rerata kadar HDL pada kelompok E4 yang lebih tinggi daripada kelompok E3. Hal ini disebabkan oleh kandungan antioksidan selain kuersetin seperti alkaloid, tannin, dan flavonoid yang banyak terdapat di serbuk daun kelor.

Rendahnya rerata serum HDL pada kelompok E1 menunjukkan bahwa kadar HDL pada kondisi diabetes mellitus mengalami penurunan yang disebabkan oleh perubahan metabolisme lemak akibat adanya gangguan resistensi insulin yang menyebabkan hormon lipase di

jaringan adiposa menjadi aktif dan berakibat pada peningkatan proses lipolisis trigliserida. Hal tersebut dapat menyebabkan asam lemak bebas meningkat secara berlebihan, kemudian akan diubah menjadi trigliserida dan menjadi bagian VLDL di hati sehingga menghasilkan VLDL yang kaya akan trigliserida. VLDL tersebut lalu akan mengalami proses pertukaran dengan kolesterol ester dari HDL sehingga menghasilkan HDL yang kaya akan trigliserida tetapi kurang kolesterol ester yang akhirnya menyebabkan penurunan dari HDL serum karena mudah untuk dikatabolisme oleh ginjal^{37,38}.

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata kadar LDL serum tertinggi hingga terendah secara berurutan adalah kelompok E1, E4, E3, E2, dan K0. Hasil uji *One Way ANOVA* didapatkan nilai $p=0,153$ ($p>0,05$), artinya tidak berbeda secara signifikan rerata kadar LDL serum antar kelompok. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor dosis 300, 500, dan 700 mg/kg BB/hari pada tikus putih jantan yang diinduksi diet tinggi lemak tidak memberikan pengaruh pada rasio kadar kolesterol LDL plasma darah³⁹. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh stres karena penggunaan sonde. Kelompok E3 dan E4 mendapatkan 2 kali sonde yakni fruktosa serta kuersetin atau kelor. Menurut Budiyo dan Candra (2013) keadaan stres dapat menyebabkan sintesis trigliserida dan sekresi VLDL meningkat yang diikuti oleh peningkatan LDL dan penurunan HDL⁴⁰.

Kadar LDL serum tertinggi terdapat pada kelompok E1. Kondisi hiperglikemia pada diabetes akan meningkatkan kadar LDL yang disebabkan oleh gangguan metabolisme lemak. Gangguan tersebut dapat menyebabkan hormon lipase menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida meningkat pada jaringan adiposa, akibatnya asam lemak bebas yang dihasilkan berlebih. Peningkatan kadar asam lemak bebas akan menyebabkan oksidasi LDL densitas rendah yang bersifat aterogenik⁴¹.

Kadar LDL pada kelompok E3 dan E4 lebih rendah jika dibandingkan kelompok E1. Adanya penurunan kadar LDL serum pada tikus yang diberikan intervensi daun kelor disebabkan oleh kandungan senyawa antioksidan yang terdapat pada serbuk daun kelor tersebut. Flavonoid dapat menghambat penyerapan fruktosa pada GLUT 2 pada mukosa usus yang bersifat nonkompetitif⁴². Menurut Umarudin *et al.* (2012), tanin diduga berperan sebagai penghambat oksidasi LDL⁴³. Antioksidan juga dapat berperan sebagai inhibitor lipoprotein lipase pada metabolisme lemak, sehingga jumlah trigliserida dalam hepar dan lipolisis menurun⁴⁴.

Penurunan kadar LDL serum pada kelompok tikus yang diberikan kuersetin disebabkan oleh kelompok hidroksil aromatik yang berperan sebagai *scavenger* kuat dalam melawan ROS maupun radikal bebas lainnya serta kemampuan meningkatkan aktivitas enzim endogen misalnya SOD, CAT, dan GSH-Px. Kuersetin dan polifenol yang terdapat dalam daun kelor mampu memperbaiki kondisi dislipidemia melalui peningkatan ekspresi PPAR- γ dan penurunan SREBP-1c pada hepar tikus sehingga sintesis trigliserida menurun. Diperkirakan kuersetin dapat menjadi ligan yang mampu mengikat reseptor tersebut sehingga memengaruhi resistensi insulin melalui kontrol transkripsi resistin atau gen sel adiposa lainnya⁴⁵.

Rerata kadar kolesterol total pada Tabel 2 tertinggi pada kelompok K0, sedangkan terendah pada

kelompok E1. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa rerata kadar kolesterol total serum antar kelompok perlakuan berbeda signifikan dengan nilai $p=0,004$ ($p<0,05$). Uji *Post Hoc* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara kelompok perlakuan K0 dengan perlakuan lainnya secara signifikan yang ditunjukkan dari notasi berbeda pada tiap perlakuan. Berdasarkan hasil uji statistik dapat diketahui bahwa kadar kolesterol total serum pada kelompok kontrol (K0) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok DMT2(E1). Perbedaan kadar kolesterol antara kelompok K0 dengan E1 tidak sejalan dengan penelitian Susanti dkk.⁴⁵ yang menyatakan diet tinggi fruktosa 60% selama 8 minggu dapat meningkatkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida secara signifikan pada tikus.

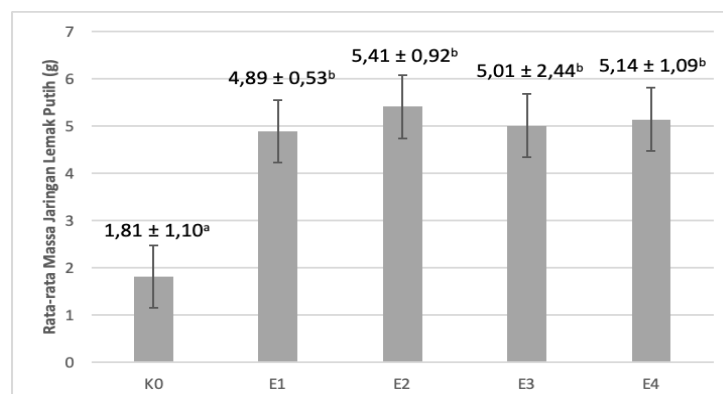
Profil lipid pada hewan coba yang diberi diet tinggi fruktosa dapat menyebabkan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, dan kadar protein total meningkat⁴⁶. Kadar kolesterol total serum meningkat karena metabolisme fruktosa yang difosforilasi oleh enzim fruktokinase menjadi fruktosa 1-fosfat kemudian diubah menjadi dihidroksi aseton fosfat dan gliseraldehid 3-fosfat membentuk gliserol 3-fosfat dan asetil-KoA. Asetil-KoA yang diubah dari asetil-KoA kemudian berikatan dengan gliserol 3-fosfat membentuk trigliserida²³. Kadar trigliserida yang meningkat dapat menyebabkan peningkatan katabolisme HDL. Kadar HDL yang rendah akan menyebabkan peningkatan kolesterol total dalam darah. Hal ini dipengaruhi oleh kolesterol yang beredar di dalam darah tidak kembali ke hepar⁴.

Kadar kolesterol total serum pada kelompok K0 yang tinggi dapat dipengaruhi oleh faktor tidak adanya pre-test sehingga kadar kolesterol total serum sebelumnya tidak diketahui. Kemungkinan besar yang menyebabkan kadar kolesterol total serum kelompok kontrol (K0) lebih tinggi dibandingkan kelompok DMT2(E1) karena kadar kolesterol total serum kelompok K0 sudah tinggi sebelum dilakukan penelitian. Kadar kolesterol total serum pada kelompok E4 (kelompok yang diintervensi serbuk daun kelor) lebih rendah yaitu $49,50 \pm 12,26$ mg/dl dibandingkan dengan kelompok E2 yaitu $50,50 \pm 8,12$ mg/dl. Hal ini berarti adanya penurunan

kolesterol total serum pada kelompok E4 meskipun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok E2 dan E4.

Beberapa faktor yang diduga dapat memengaruhi menurunnya kadar kolesterol total serum yaitu hewan coba diberi diet tinggi fruktosa selama 28 hari dengan bersamaan intervensi serbuk daun kelor, akibatnya terjadi ketidakseimbangan asupan fruktosa yang berpotensi meningkatkan kolesterol total serum dengan asupan antioksidan, sehingga peningkatan kadar kolesterol total serum tidak dapat dicegah⁴⁷. Faktor lain yang memengaruhi penurunan kadar kolesterol total serum yang tidak signifikan yaitu lamanya waktu intervensi serbuk daun kelor dan dosis pemberian serbuk daun kelor. Faktor dosis memengaruhi penurunan kadar kolesterol total serum dibuktikan oleh penelitian Zuhdi Falla *et al.* (2016) yang mengungkapkan bahwa hewan coba yang diinduksi diet aterogenik dengan intervensi air ekstrak daun kelor 600 mg/kg BB dapat menurunkan kolesterol total serum namun tidak signifikan⁴⁷. Peningkatan dosis dapat berpotensi dalam menurunkan kolesterol total serum karena kadar antioksidan yang terkandung bertambah banyak sehingga dapat menghambat pembentukan kolesterol⁴⁷. Penurunan kadar kolesterol yang tidak signifikan juga dipengaruhi oleh aktivitas senyawa antioksidan yang terkandung dalam serbuk daun kelor rendah.

Senyawa dalam daun kelor yang berfungsi sebagai antioksidan diantaranya flavonoid, polifenol, tanin dan kuersetin. Daun kelor meregulasi sistem metabolisme dengan menghambat lipogenesis melalui jalur *Nf-kb* dan meningkatkan sensitivitas sekresi insulin sehingga proses pembentukan kolesterol seperti LDL, VLDL dan TG dapat dihambat⁴⁸. Senyawa flavonoid di dalam daun kelor diketahui dapat menghambat HMG-KoA reduktase sehingga mampu menurunkan kolesterol total serum. HMG-KoA reduktase merupakan enzim yang membantu dalam proses pembentukan kolesterol di hati⁴⁹. Tanin dapat menyebabkan turunnya kadar kolesterol total serum melalui mekanisme peningkatan ekskresi asam empedu⁵⁰.



Gambar 1. Rerata Massa Jaringan Lemak Putih

Rerata massa jaringan lemak putih tikus yang tersaji pada Gambar 1 menunjukkan bahwa kelompok terendah terdapat pada kelompok kontrol (K0), sedangkan tertinggi terdapat pada kelompok kontrol prediabetes (E2). Hasil uji beda menunjukkan $p = 0,010$ (p

$< 0,05$), dapat diartikan terdapat perbedaan rerata massa jaringan lemak putih antarkelompok perlakuan yang signifikan. Hasil uji lanjut menunjukkan bahwa kelompok kontrol normal (K0) memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok lainnya.

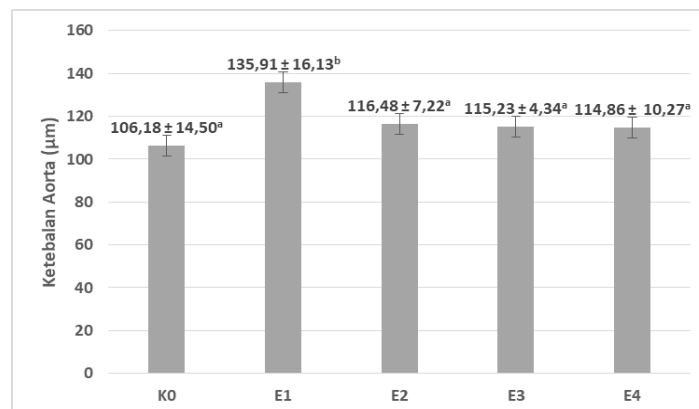
Massa jaringan lemak antara kelompok kontrol (K0) berbeda dengan kelompok lainnya (E1, E2, E3, dan E4). Hal ini diduga terjadi karena perbedaan dalam konsumsi fruktosa. Kelompok kontrol normal tidak diberikan fruktosa, sedangkan kelompok lainnya diberi intervensi 66% fruktosa dengan dosis 9 mg/kg BB. Diet tinggi fruktosa dapat meningkatkan akumulasi jaringan lemak putih pada manusia dan hewan coba. Hasil ini sejalan pada penelitian Bursac *et al.* (2014) bahwa terdapat peningkatan akumulasi jaringan lemak putih visceral pada tikus yang mengonsumsi 60% fruktosa selama 9 minggu dibandingkan dengan tikus yang mengonsumsi diet normal⁵¹.

Asupan fruktosa yang tinggi dapat memengaruhi faktor sistemik yang terlibat dalam peningkatan jaringan lemak putih. Beberapa faktor sistemik yang berperan yaitu peningkatan asupan energi fruktosa yang dimediasi oleh resistensi leptin, kerja antagonis *glucagon-like peptide-1 receptor* (GLP-1R) di otak, dan peradangan jaringan lemak putih visceral⁵². Hasil ini menunjukkan bahwa konsumsi 66% fruktosa (9 mg/kg BB) meningkatkan massa jaringan lemak putih tikus.

Jaringan lemak putih adalah jaringan adiposa yang dominan pada manusia dan berhubungan dengan diabetes dan penyakit kardiovaskular. Jaringan lemak putih membentuk sebagian besar lemak tubuh dan peran utamanya dalam penyimpanan kelebihan trigliserida

makanan dapat berkembang melalui hipertrofi seluler saat terjadi obesitas⁵³. Jaringan lemak yang mengalami peningkatan ukuran sel (hipertrofi) menyebabkan retikulum endoplasma sel mengalami hipoksia lokal, adiposit mati, dan infiltrasi makrofag. Hal ini menyebabkan peningkatan sekresi sitokin proinflamasi yang mengakibatkan inflamasi lokal dan sistemik sehingga mengganggu persinyalan insulin pada resistensi insulin⁵⁴.

Pemberian kuersetin dan serbuk daun kelor tidak mempengaruhi massa jaringan lemak putih pada tikus yang diberi diet tinggi fruktosa karena tidak ada perbedaan massa jaringan lemak putih pada tikus kelompok E1, E2, E3, dan E4. Hal ini dapat disebabkan oleh aktivitas antioksidan daun kelor yang digunakan tergolong antioksidan lemah (> 500 ppm), yaitu dengan nilai IC_{50} $1312,99 \pm 10,04$ ppm. Nilai IC_{50} yang semakin rendah menunjukkan aktivitas antioksidannya yang semakin kuat. Nilai IC_{50} serbuk daun kelor lebih tinggi pada penelitian ini apabila dibandingkan dengan penelitian Ardiansyah (2021) yaitu daun kelor dari Kabupaten Cianjur yang telah diekstrak menunjukkan nilai IC_{50} sebesar $81,35 \pm 0,57$ ppm, menunjukkan golongan antioksidan kuat⁵⁵. Aktivitas antioksidan daun kelor yang lemah dapat menjadi penyebab massa jaringan lemak antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak berbeda.



Gambar 2. Rerata Ketebalan Dinding Aorta

Gambar 2 menunjukkan bahwa rerata ketebalan aorta tikus tertinggi ditemukan pada kelompok kontrol diabetes (E1), sedangkan kelompok kontrol (K0) menunjukkan nilai terendah. Uji *One Way ANOVA* menghasilkan $p = 0,002$ ($p < 0,05$), dapat diartikan rerata ketebalan aorta antarkelompok perlakuan terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil uji lanjut dapat diketahui bahwa kelompok kontrol diabetes (E1) memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok lainnya.

Ketebalan dinding aorta pada kelompok E1 cenderung lebih besar daripada E2 dimana intervensi fruktosa pada kelompok E1 dilakukan dengan waktu yang lebih lama yaitu selama 19 minggu dibandingkan dengan E2 selama 15 minggu. Hasil penelitian Yoo *et al.* (2017) menunjukkan tikus yang diintervensi dengan larutan fruktosa 30% selama 8 minggu dapat menginduksi penambahan total berat lemak dan ketebalan dinding tunika media aorta secara signifikan yang dapat menyebabkan disfungsi endotel⁵⁶.

Dinding aorta yang mengalami penebalan merupakan tahap lanjutan setelah pembentukan sel busa (*foam cell*) yang berasal dari menumpuknya lipid intrasel di dinding arteri saat kondisi aterosklerosis. Oksidasi NADH atau NADPH pada sel menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang merangsang endotelium untuk mengekspresikan molekul adhesi misalnya *vascular cell adhesion molecule-1* dan *intercellular adhesion molecule-1*. Lalu monosit menginfiltrasi sel endotel. Makrofag terbentuk setelah monosit masuk ke dinding intima arteri melalui mediasi MCSF (*macrophage-colony stimulating factor*). MCSF juga mengekspresikan *scavenger reseptor* sehingga terjadi fagositasi makrofag mengubah LDL teroksidasi menjadi sel busa^{57,58}.

Inflamasi yang terjadi akan semakin berat karena MCSF yang punya peran dalam pembentukan sel busa mampu merangsang pengeluaran sitokin proinflamasi diantaranya TNF- α , IFN- γ , dan lymphotoxin. Mediator fibrogenik serta *platelet derived growth factor* juga

dihasilkan setelah monosit masuk ke dinding arteri yang akan menyebabkan migrasi serta proliferasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima. Lesi terbentuk dari fatty streak atau bercak lemak yang disertai dengan adanya migrasi dan proliferasi sel otot polos yang terstimulasi akibat dari *growth factor* seperti *platelet derived growth factor*. Akumulasi yang terjadi pada matriks ekstraseluler seperti kolagen, jaringan ikat fibroblas, dan juga serat elastin pada tunika intima berperan dalam terjadinya penebalan dinding aorta^{59,60}. Meskipun tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap asupan fruktosa antarkelompok perlakuan, dapat diketahui kerusakan metabolik internal tetap terjadi pada kelompok tikus yang diberikan diet tinggi fruktosa 66%. Hal ini sejalan dengan penelitian Febrianingsih (2019) yang menyatakan bahwa tidak semua tikus mengalami obesitas, tetapi karena asupan energi bersumber dari fruktosa dapat menyebabkan metabolik internal terganggu yaitu berupa pembentukan sel busa maupun penebalan dinding aorta pada tikus²⁰.

Kelompok E3 yang diberikan intervensi kuersetin selama 4 minggu menunjukkan hasil penebalan dinding aorta yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok E4 (diberikan intervensi daun kelor selama 4 minggu). Hal ini membuktikan bahwa intervensi kuersetin cenderung lebih menurunkan ketebalan aorta tikus yang diabetes dibandingkan dengan intervensi daun kelor. Salah satu antioksidan yang dapat mencegah aterosklerosis antara lain alkaloida maupun flavonoid seperti kuersetin. Tikus yang diberi intervensi kuersetin menunjukkan plak aterosklerotik lebih sedikit, sehingga hal ini menunjukkan bahwa kuersetin dapat menghambat pembentukan daerah aterosklerotik di aorta tikus dengan diet tinggi fruktosa. Terbukti bahwa kuersetin mampu menghambat proliferasi dari berbagai reseptor faktor pertumbuhan dan pada jalur ROS serta transkripsi gen yang menginduksi peradangan pada sel endotel yang merupakan penyebab dari penebalan dinding aorta⁶¹.

Penurunan ketebalan aorta pada tikus yang diberikan intervensi daun kelor dibuktikan pada penelitian sebelumnya bahwa daun kelor (*Moringa Oleifera*) memiliki efek antioksidan yakni sebagai modulator sel inflamasi. Hal ini dibuktikan oleh penelitian terdahulu oleh Randriamboavonjy *et al.* (2019) yaitu tikus hipertensi yang diintervensi daun kelor 750 mg/kgBB selama 4 minggu dapat menurunkan ketebalan dinding aorta tikus secara signifikan melalui peningkatan bioavailabilitas NO⁶². Kelompok perlakuan yang diberikan kuersetin dan daun kelor mengalami penurunan ketebalan aorta karena antioksidan dalam daun kelor (*Moringa Oleifera*) dapat memicu penurunan penyerapan kolesterol dan penurunan reaksi inflamasi kemudian menghambat aterosklerosis sehingga tebal dinding pembuluh darah aorta akan berkurang⁶³.

KESIMPULAN

Penelitian ini memberikan kesimpulan bahwa serbuk daun kelor (*Moringa Oleifera*) yang diberikan sebesar 500 mg/kg BB pada hewan coba tikus *Wistar* jantan tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap asupan pakan, perubahan berat badan, kadar trigliserida, LDL, dan massa jaringan lemak putih, dan berpengaruh pada peningkatan kadar HDL serta penurunan total

kolesterol dan ketebalan aorta. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis serbuk daun kelor dan lama masa perlakuan yang tepat untuk memengaruhi kadar trigliserida, LDL, dan massa jaringan lemak putih. Selain itu untuk melarutkan serbuk daun kelor disarankan menggunakan etanol dibandingkan air karena pelarut etanol dapat mengekstrak lebih banyak zat aktif yang terdapat pada tanaman sehingga intervensi yang diberikan dapat menunjukkan adanya perbedaan antara kelompok yang diberi serbuk daun kelor dengan kelompok yang tidak diberi serbuk daun kelor.

Kelebihan dalam penelitian ini adalah menggunakan model hewan induksi yang fenotipnya mirip dengan penyakit manusia dan variabel yang mudah dikontrol serta dalam pemeliharannya tidak membutuhkan ruangan yang luas. Penelitian ini juga dapat mencakup penemuan informasi baru, kontribusi terhadap ilmu pengetahuan, pemecahan masalah, pengembangan kebijakan, dan meningkatkan pemahaman tentang suatu fenomena. Selain itu, penelitian juga dapat meningkatkan keterampilan analitis dan metodologis peneliti. Penelitian ini memiliki kekurangan yaitu memerlukan durasi waktu relatif lama dan dosis pemberian fruktosa yang tinggi sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya diare maupun kematian pada hewan coba (tikus).

ACKNOWLEDGEMENT

Penulis utama dan koresponding author berkontribusi dalam penentuan ide penelitian, bertanggung jawab terhadap pelaksanaan penelitian, dan penulisan manuskrip. Anggota peneliti pertama sampai dengan ke empat berkontribusi dalam penentuan ide penelitian, identifikasi teknis metode penelitian, dan bertanggung jawab terhadap pelaksanaan penelitian. Anggota peneliti ke lima sampai dengan ke sepuluh bertugas dalam proses pemeliharaan dan perawatan hewan coba, pencatatan kondisi hewan sebelum dan selama perlakuan serta pengumpulan data dan analisis parameter penelitian. Penulis utama dan koresponding author adalah kontributor dalam pengembangan ide dasar penelitian dan pemilik payung penelitian besar terkait peran daun kelor terhadap perbaikan kondisi DM. Seluruh penulis berperan serta dalam melakukan finalisasi manuskrip dengan aktif.

Konflik Kepentingan dan Sumber Pendanaan

Semua penulis tidak memiliki *conflict of interest* terhadap artikel ini. Penelitian ini didanai oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi yang telah membiayai penelitian ini melalui Hibah Penelitian Pemula (HPP) Tahun 2022.

Kontribusi Penulis

ADA, ARC, IK, DH: penentuan ide penelitian, identifikasi teknis metode penelitian, dan bertanggung jawab terhadap pelaksanaan penelitian; AC, SS, DA, UA, PS, HM, RAW: proses pemeliharaan dan perawatan hewan coba, pencatatan kondisi hewan sebelum dan selama perlakuan serta pengumpulan data dan analisis parameter penelitian.

REFERENSI

1. Setyawati, V. A. V. & Rimawati, E. Pola Konsumsi Fast Food dan Serat sebagai Faktor Gizi Lebih pada Remaja. *Unnes Journal of Public Health* **5**, 275-284 (2016).
2. Kemenkes. Laporan Risetdas 2018 Nasional. (2018).
3. Lumbuun, N. & Kodim, N. Pengaruh Konsumsi Fruktosa pada Minuman Kemasan terhadap Toleransi Glukosa Terganggu pada Kelompok Usia Dewasa Muda di Perkotaan Indonesia. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia* **1**, 19-23 (2017).
4. Kuswandari, L. S. Pengaruh Pemberian Diet High Fat High Fructose Modifikasi Ain-93M Terhadap Jumlah Sel Beta dan Histopatologi Pankreas Tikus Sprague Dawley Jantan Model Obesitas. (Universitas Brawijaya, 2019).
5. Refdanita, Musnelina, L., Teodhora & Aprianis, H. U. Gambaran Terapi Diabetes dengan Penyakit Penyerta Hiperlipidemia di Rumah Sakit. *Jurnal Endurance* **6**, 103–113 (2021).
6. Association, A. D. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* **43**, (2020).
7. Pham, N. M., Eggleston K. Prevalence and Determinants of Diabetes and Prediabetes among Vietnamese Adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2-9 (2016)
8. Yudkin, J. S., Montori, V. M. The Epidemic of Pre-diabetes: The Medicine and The Politics. *BMJ*. 1-6 (2014).
9. World Health Organisation. Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. *World Health Organisation. GenevaSwitzerland*. 25-36 (2006).
10. Pekerti, A. C., Kurniasari, F. N. & Kusumastuty, I. Jus Jambu Merah dan Jeruk Siam Menurunkan Trigliserida pada Wanita Dislipidemia. *Indonesian Journal of Human Nutrition* **6**, 1-9 (2019).
11. Wari, A. T., Muhlishoh, A., Nurzihan, N. C. Hubungan Indeks Glikemik dan Beban Glikemik Makanan Terhadap Kadar LDL Dan RLPP Pasien Diabetes Mellitus Tipe-2. (Universitas Kusuma Husada Surakarta, 2022).
12. Rantung, A. A., Umboh, A. & Mantik, M. F. J. Hubungan Hiperkolesterolemia dengan Obesitas pada Siswa SMP Eben Haezar Manado. *e-Clinic* **2**, (2014).
13. Alhakmani, F., Kumar, S. & Khan, S. A. Estimation of Total Phenolic Content, In-Vitro Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of Flowers of Moringa Oleifera. *Asian Pac J Trop Biomed* **3**, 623-627 (2013).
14. Adawiyah, R., Sartika, F. & Arfianto, F. Potensi Ekstrak Akar Kalakai (Stenochlaena palutris Bedd) sebagai Antihiperlipidemia yang Diuji Secara In Vivo. *Jurnal Pharmascience* **7**, 62-71 (2020).
15. Monika, A. & Lestariana, W. Pengaruh Pembeian Kombinasi Kuersetin dan Glibenklamid terhadap Kadar Kolesterol LDL pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2. *JKKI* **6**, 27–36 (2014).
16. Dwika, W., Putra, P., Agung, A., Oka Dharmayudha, G. & Sudmartini, L. M. Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Etanol Daun Kelor. *Indonesia Medicus Veterinus Oktober* **5**, 464-473 (2016).
17. Aborhyem, S., Ismail, H., Agamy, N. & Tayel, D. Effect of Moringa Oleifera on Lipid Profile in Rats. *Journal of High Institute of Public Health* **46**, 8–14 (2016).
18. Romero-Nava, R., Zhou, D., Garcia, N., Ruiz-Hernandez, A., Si, Y., Sanchez-Munoz, F., et al. Evidence of Alterations in The Expression of Orphan Receptors GPR26 and GPR39 Due to The Etiology of The Metabolic Syndrome. *Journal of Receptors and Signal Transduction* **37**, 1-8 (2017).
19. Villarruel-López, A., Lopez-de la Mora, D. A., Vazquez-Paulino, O. D., Puebla-Mora, A.G., Torres-Vitela, M. R., Guerrero-Quiroz, L. A., et al. Effect of Moringa Oleifera Consumption on Diabetic Rats. *BMC Complement Altern Med* **18**, (2018).
20. Febrianingsih, E. Pengaruh Pemberian Diet High Fat High Fructose Aorta Tikus Sprague Dawley Jantan Model Obesitas. (Universitas Brawijaya, 2019).
21. Catena, C., Giacchetti, G., Novello, M., Colussi, G., Cavarape, A., Sechi, L. A. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance in Rats with Fructose-induced Hypertension. *Am J Hypertens* **16**, 973-978 (2003).
22. Siregar NS. Karbohidrat. *Jurnal Ilmu Keolahragaan* **13**, 38–44 (2014).
23. Rahmawati, Y. W., Ulfa, E. U. & Rachmawati, E. Pengaruh Ekstrak Metanol Daun Kayu Kuning (Arcangelisia flava (L.) Merr) terhadap Histopatologi Aorta Tikus Wistar Hiperlipidemia. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan* **4**, 241–248 (2016).
24. Astuti, I. L. P. Pengaruh Pemberian Diet High Fat High Fructose Modifikasi AIN-93M terhadap Kadar Serum Trigliserida dan Low Density Lipoprotein pada Tikus (Rattus Norvegicus) Galur Sprague Dawley Jantan. (Universitas Brawijaya, 2019).
25. Masnunah. Efek Ekstrak Daun Kelor (Moringa Oleifera) Terhadap Kadar Trigliserida Tikus Jantan Galur Sprague Dawley Diabetes Melitus yang Diinduksi Streptozotocin. (Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, 2019).
26. Horton, J. D., Goldstein, J. L. & Brown, M. S. SREBPs: Activators of The Complete Program of Cholesterol and Fatty Acid Synthesis in The Liver. *Journal of Clinical Investigation* **109**, 1125–1131 (2002).
27. Haris, S. & Tambunan, T. Hipertensi pada Sindrom Metabolik. *Sari Pediatri* **11**, 257-263 (2016).
28. Hassing, H. C., Surendran, R. P., Mooij, H. L., Stroes, E. S., Nieuwdorp, M., Dallinga-Thie, G. M. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* **1821**, 826–832 (2012).
29. Pitoyo, F. L. H. & Fatmawati, H. The Effect of Quercetine to Reduced Trigliceride and Blood Glucose Level in Animal Model Diet-Induced Obesity. *Jurnal Medika Planta* **1**, 36–46 (2012).
30. Cahyani, M. Formulasi dan Uji Pelepasan

- Kuersetin Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* L.) pada Mikroemulsi dalam Basis Gel Menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Fase Minyak. (Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, 2017).
31. Wardani, E., Sunaryo, H., Sopiani, M. Z. & Fatahillah, M. Aktivitas Antihipertrigliserida dan Antihiperlipidemia Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam.) pada Tikus Hipertrigliserida Diabetes. *Media Farmasi* **12**, 199–212 (2015).
32. Handayani, S., Saryono & Hernayanti. Efek Daun Alpukat (*Persea Americana* M.) dan Daun Kelor (*Moringa Oleifera* L.) terhadap Peningkatan Kadar HDL Pada Model Tikus Putih Hiperlipidemia. *Jurnal Keperawatan Soedirman* **12**, 47–55 (2017).
33. Utami, T. B. Aktivitas Penghambat Enzim HMG-CoA Reduktase dan Peroksidasi Lipid dari Sepuluh Tanaman Indonesia Secara Ex Vivo. (Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, 2017).
34. Satrianawaty, L. D., Sumarno, T. M. & Prabowo, S. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) Terhadap Kadar Kolesterol Hdl Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar Hiperlipidemia dengan Induksi Aloksan. *Jurnal Medical Hang Tuah* **17**, 30–43 (2019).
35. Agustina, D. & Murwani R, H. Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (*Carica Papaya* L.) Terhadap Rasio Kolesterol LDL:HDL Tikus Sprague Dawley Dislipidemia. *Journal of Nutrition College* **2**, 302–311 (2013).
36. Lin M, Zhang J, & Chen X. Bioactive flavonoids in *Moringa Oleifera* and Their Health-promoting Properties. *J Funct Foods* **47**, 469–479 (2018).
37. Malau, S. R. Hubungan Kadar Glukosa Darah Puasa dengan Profil Lipid pada Diabetes Melitus Tipe 2. (Universitas HKBP Nommensen Medan, 2014).
38. Pratiwi, W. R., Hediningsih, Y. & Isworo, J. T. Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Kadar HDL (High Density Lipoprotein) Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Labora Medika* **5**, 29–34 (2021).
39. Maulana, A. R., Seto, P. & Rahmat, B. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap Rasio Kadar LDL/HDL Kolesterol pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Dislipidemia. (Universitas Mataram, 2017).
40. Wahyu, B. & Aryu, C. Perbedaan Kadar Kolesterol Total dan Trigiserida sebelum dan setelah Pemberian Sari Daun Cincau Hijau (*Premna Oblongifolia* Merr) pada Tikus Dislipidemia. *Journal of Nutrition College* **2**, 118–125 (2013).
41. Putri, S. R. & A, D. I. Obesitas sebagai Faktor Resiko Peningkatan Kadar Triglisierida. *Jurnal Majority* **4**, 78–82 (2015).
42. Wulandari, L., Nugraha, A. S. & Azhari, N. P. Penentuan Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Daun Kepundung (*Baccaurea racemosa* Muell.Arg.) secara In Vitro. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* **7**, 60–68 (2020).
43. Umarudin, Susanti, R. & Yuniastuti, A. Efektifitas Ekstrak Tanin Seledri Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Hiperkolesterolemi. *Unnes Journal of Life Science* **1**, 78–85 (2012).
44. Zulviyati. Uji Aktivitas Antioksidan dan Antihiperlipidemia Ekstrak Daun Kepuh (*Sterculia foetida*): Metode DPPH dan Hambatan Lipase In Vitro. (Universitas Jember, 2015).
45. Susanti, N., Rahmawati, E. & Kristanti, R. A. Efek Diet Tinggi Fruktosa terhadap Profil Lipid Tikus *Rattus Rattus norvegicus* Strain Wistar. *Journal of Islamic Medicine* **3**, 26–35 (2019).
46. Rajesh, R. & Venugopal, S. High Fructose Diet-induced Metabolic Syndrome and The Functional Abnormalities in The Liver and Kidney oOf Wistar Albino Rats. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* **11**, 156–159 (2020).
47. Zuhdi, F. Pengaruh Pemberian Ekstrak Air (*Moringa Oleifera* Lam.) terhadap Kadar Kolesterol Total dan Triglisierida Serum Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar yang Diberi Diet Aterogenik. (Universitas Brawijaya, 2016).
48. Wardhani, T. M. Pemanfaatan Tanaman Kelor (*Moringa Oleifera* Lam.) sebagai Sumber Terapi Preventif dan Kuratif pada Pasien Perlemakan Hepar dengan Sindrom Metabolik. *SCRIPTA SCORE Scientific Medical Journal* **1**, 1–12 (2020).
49. Maryani, P. E., Ulfa, E. U. & Rachmawati, E. Pengaruh Ekstrak Metanol Daun Kayu Kuning (*Arcangelisia flava* (L.) Merr.) terhadap Kadar Kolesterol Total dan Triglisierida Tikus Hiperlipidemia. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan* **4**, 241–248 (2016).
50. Zulviana, E., Rahman, N. & Supriadi, S. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Kelor (*Moringa Oleifera*) Terhadap Penurunan Kadar Kolestrol pada Darah Hewan Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Akademika Kimia* **6**, 15–20 (2017).
51. Bursac, B. N., Vasiljevic, A. D., Nestorovic, N. M., Velickovic, N. A., Milutinovic, D. D. V., Matic, G. M., et al. High-fructose Diet Leads to Visceral Adiposity and Hypothalamic Leptin Resistance in Male Rats - Do Glucocorticoids Play A Role? *Journal of Nutritional Biochemistry* **25**, 1–9 (2014).
52. Burmeister, M. A., Ayala, J., Drucker, D. J. & Ayala, J. E. Central Glucagon-like Peptide 1 Receptor-induced Anorexia Requires Glucose Metabolism-mediated Suppression of AMPK and Is Impaired by Central Fructose. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **304**, 677–685 (2013).
53. Zwick, R. K., Guerrero-Juarez, C. F., Horsley, V. & Plikus, M. V. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metabolism* **27**, 68–83 (2018).
54. Item, F. & Konrad, D. Visceral Fat and Metabolic Inflammation: The Portal Theory Revisited. *Obesity Reviews* **13**, 30–39 (2012).
55. Ardiansyah, A. Aktivitas Antioksidan Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam) Segar dan Kering dengan Metode DPPH. (Universitas Bhakti Kencana, 2021).
56. Yoo, S. Y., Ahn, H. & Park, Y. K. High Dietary Fructose Intake on Cardiovascular Disease Related Parameters in Growing Rats. *Nutrients* **9**, 1–12 (2017).

57. Rocha, V. Z. & Libby, P. Obesity, Inflammation, and Atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* **6**, 399–409 (2009).
58. Bobryshev, Y. V., Ivanova, E. A., Chistiakov, D. A., Nikiforov, N. G. & Orekhov, A. N. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *Biomed Res Int* **2016**, 1-12 (2016).
59. Sakakura, K., Nakano, M., Otsuka, F., Ladich, E., Kolodgie, F. D., Virmani, R. Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. *Heart Lung and Circulation* **22**, 399–411 (2013).
60. Karakas, M. & Koenig, W. The Role of Inflammation in Atherosclerosis - An Update. *Der Kliniker* **39**, 140–146 (2010).
61. Halkos, M. E., Nicholas, J., Li, S. K., Burke, J. R. & Milner, R. Endovascular Management of Blunt Abdominal Aortic Injury. *Vascular* **14**, 223–226 (2006).
62. Randriamboavonjy, J. I., Heurtebise, S., Pacaud, P., Loirand, G. & Tesse, A. Moringa Oleifera Seeds Improve Aging-related Endothelial Dysfunction in Wistar Rats. *Oxid Med Cell Longev* **2019**, 1-8 (2019).
63. Chumark, P., Khunawat, P., Sanvarinda, Y., Phornchirasilp, S., Morales, N. P., Phivthong-Ngam, L., et al. The In Vitro and Ex Vivo Antioxidant Properties, Hypolipidaemic and Antiatherosclerotic Activities of Water Extract of Moringa Oleifera Lam. leaves. *J Ethnopharmacol* **116**, 439–446 (2008).