



## Pemanfaatan Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*, Lam.) sebagai Sumber Terapi Preventif dan Kuratif pada Pasien Perlemakan Hati dengan Sindrom Metabolik

Tiara Mahza Wardhani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

### ABSTRAK

Menurut *The International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2015, *sindrom metabolik* ditemukan pada 25% populasi orang dewasa dunia dan diperkirakan akan terus meningkat. Sindrom metabolik menyebabkan peningkatan produk metabolik seperti trigliserida dan tetesan lemak hepatic yang berujung pada perlemakan hati. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui efek *Moringa oleifera*, Lam. sebagai sumber terapi preventif dan kuratif pada pasien perlemakan hati dengan sindrom metabolik. Tinjauan pustaka ini ditulis berdasarkan artikel yang dikumpulkan melalui beberapa mesin pencari ilmiah dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil studi didasarkan literatur yang telah teruji validitasnya dan relevan dengan kajian analisis pembahasan. Setelah data yang diperlukan terkumpul, dilakukan pengolahan data dengan menyusun secara sistematis dan logis. *Moringa oleifera*, Lam. menghambat TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan IL-10 sehingga bersifat hepatoprotektif. Selain itu, *Moringa oleifera*, Lam. menghambat lipogenesis melalui jalur Nf-kb yang ditandai turunnya LDL-R, SRB1c, DGAT2, PPARy dan peningkatan sensitivitas sekresi insulin sehingga menghambat perlemakan hati. *Moringa oleifera*, Lam. Dapat digunakan sebagai sumber terapi preventif dan kuratif pada pasien perlemakan hati dengan sindrom metabolik.

**Kata Kunci:** *Moringa oleifera*, Kelor, Trigliserida, Perlemakan hati, Sindrom Metabolik

### ABSTRACT

Based on *The International Diabetes Federation* research in 2015, *metabolic syndrome* found in 25% of the adult population in the world. *Metabolic syndrome* increases metabolic end products like triglyceride and steatosis which is causing non-alcoholic fatty liver. This literature review aimed to determine the effect of *Moringa oleifera*, Lam. as the source of preventive and curative therapy in the non-alcoholic fatty liver with metabolic syndrome. This literature review is based on journals and articles collected from search engines with some inclusion and exclusion criteria. Only valid and relevant works of literature consider as the preference. *Moringa oleifera*, Lam. has hepatoprotective effect by inhibits TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan IL-10. *Moringa oleifera*, Lam. also inhibits fatty liver disease by inhibits lipogenesis through the Nf-kb pathway marked by decreasing LDL-R, SRB1c, DGAT2, PPARy, and increasing insulin sensitivity. *Moringa oleifera*, Lam. is useful for the natural source of preventive and curative therapy in the non-alcoholic fatty liver with metabolic syndrome.

**Keywords:** *Moringa oleifera*, Triglycerida, Fatty Liver Disease, Metabolic Syndrome

### PENDAHULUAN

Menurut *The International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2015, perubahan pola hidup masyarakat modern mengakibatkan 25% populasi orang dewasa dunia menderita sindrom metabolik. Jumlah ini diperkirakan akan

terus mengalami peningkatan sebesar 104% selama 25 tahun ke depan.<sup>[1,2,3]</sup> Sindrom metabolik merupakan kumpulan gejala meliputi: intoleransi glukosa, hipertensi, obesitas sentral, peningkatan trigliserida dan penurunan *high density lipoprotein* (HDL) dalam darah.<sup>[4]</sup> Sindrom metabolik merupakan faktor risiko utama



penyakit tidak menular seperti penyakit kardiovaskular, diabetes melitus tipe 2, penyakit ginjal kronis, perlemakan hati, dan kanker yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas tinggi.<sup>[5]</sup>

Salah satu kriteria sindrom metabolik adalah trigliserida berlebih (hipertrigliseridemia). Komponen lemak ini disintesis oleh hepar dan dikemas sebagai *very low density lipoprotein* (VLDL) yang disekresikan ke pembuluh darah.<sup>[3]</sup> Hipertrigliseridemia menginduksi adhesi molekul kemoatraktan yang menyebabkan kerusakan endotel dan merekrut monosit ke endotel yang rusak sehingga terjadi inflamasi dan stres oksidatif.<sup>[6]</sup> Trigliserida merupakan komponen lemak yang paling banyak ditemukan pada perlemakan hati atau steatosis. Risiko akumulasi lemak meningkat pada penderita diabetes melitus dan obesitas yang merupakan kriteria sindrom metabolik.<sup>[7]</sup> Semakin tinggi akumulasi lemak, maka akan semakin tinggi stres oksidatif pada hepar.<sup>[8]</sup>

*Moringa oleifera*, Lam. atau tanaman kelor adalah tanaman yang dapat dikonsumsi dengan berbagai variasi nutrisi yang tersebar di akar, batang, daun, bunga, buah, dan biji.<sup>[6,9]</sup> Melalui studi analisis fitokimia, *Moringa oleifera*, Lam. mengandung tanin, saponin, flavonoid (kuersetin dan kaempferol), asam fenol, alkaloid,  $\beta$ -sitosterol, karotenoid, terpenoid, dan isotiosianat yang memiliki aktivitas antioksidan dan mampu meregulasi metabolisme lemak serta glukosa darah.<sup>[9,10]</sup> Kandungan flavonoid, tanin, saponin, dan  $\beta$ -sitosterol berperan mengurangi akumulasi TG berlebih di dalam tubuh.<sup>[6]</sup> Aktivitas antihiperglikemia ditunjukkan oleh isotiosianat, asam fenol, flavonoid, dan terpenoid.<sup>[11]</sup> Efek antiobesitas disebabkan adanya kandungan karotenoid, alkaloid, flavonoid, dan isotiosianat pada ekstrak akar tanaman kelor.<sup>[12]</sup>

Penanganan sindrom metabolik yang ada seperti metformin dan statin dinilai masih kurang efektif. *Moringa oleifera*, Lam. mengandung berbagai senyawa

kimia, terutama asam fenol yang berfungsi untuk mengurangi stres oksidatif dan inflamasi akibat akumulasi lemak. Hal ini menunjukkan bahwa *Moringa oleifera*, Lam. berpotensi menjadi sumber terapi sindrom metabolik. Namun, penelitian mengenai tanaman kelor dan korelasinya dengan sindrom metabolik masih terbatas di Indonesia. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pengaruh pemberian ekstrak akar *Moringa oleifera*, Lam. terhadap kadar trigliserida dan gambaran histologi perlemakan hati pada tikus model sindrom metabolik.

## METODE

Tinjauan pustaka ini ditulis berdasarkan artikel yang dikumpulkan melalui beberapa search engine ilmiah, seperti Google Scholar, Pubmed dan Science-Direct. Kriteria inklusi yang digunakan berupa artikel, jurnal, dan buku pembelajaran serta merupakan hasil penelitian atau pemaparan para ahli. Sedangkan kriteria eksklusi berupa artikel yang bersifat opini tanpa menyertakan nama penulis. Data diperoleh melalui internet, jurnal ilmiah, dan berbagai sumber terpercaya seperti Nature Journal.

Penulisan karya ilmiah ini menggunakan metode studi pustaka yang didasarkan atas hasil studi terhadap berbagai literatur yang telah teruji validitasnya, berhubungan satu sama lain, relevan dengan kajian tulisan serta mendukung uraian atau analisis pembahasan. Setelah data yang diperlukan terkumpul, dilakukan pengolahan data dengan menyusun secara sistematis dan logis. Metode dasar yang digunakan dalam menyusun karya tulis ini yaitu metode eksposisi yang merupakan pemaparan dari suatu mekanisme, dengan tulisan yang bersifat deskriptif sehingga diperoleh kesimpulan berupa gagasan baru dari literatur yang telah dikumpulkan sebelumnya.



## PEMBAHASAN

Sindrom metabolik diartikan sebagai kumpulan gejala fisiologis, biokimia, dan metabolik yang saling berhubungan dan secara langsung meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes melitus tipe 2, penyakit ginjal kronis, perlemakan hati, dan beberapa kanker yang berkaitan dengan regulasi metabolik.<sup>[5]</sup> Komplikasi sindrom metabolik secara signifikan menurunkan kualitas hidup pasien dan memiliki dampak besar bagi sosio-ekonomi, selain itu juga menimbulkan dampak berupa morbiditas dan mortalitas yang tinggi.<sup>[13]</sup>

Beberapa faktor yang menyebabkan penyakit metabolik adalah stres kronik, kelainan genetik, resistensi insulin, lemak permukaan, dislipidemia atherogenik, disfungsi endotelial, peningkatan tekanan darah, maupun hiperkoagulasi darah.<sup>[13]</sup> Sindrom metabolic dikaitkan dengan inflamasi kronis seperti peningkatan Tumor necrosis factor  $\alpha$ , Interleukin-1 (IL-1), IL-6, leptin, dan penurunan kadar adiponektin.<sup>[14]</sup>

Berdasarkan panduan dari *National Heart, Lung, and Blood Institute* NHLBI dan *American Heart Association* (AHA), diagnosis sindrom metabolik dapat ditegakkan apabila pasien mengalami minimal tiga dari lima kondisi berikut: Gula darah puasa  $\geq 100$  mg/dL atau mendapatkan terapi hiperglikemia, tekanan darah  $\geq 130/85$  mm Hg atau menerima terapi hipertensi, trigliserid  $\geq 150$  mg/dL atau menerima terapi obat untuk hipertrigliseridemia, HDL-C  $< 40$  mg/dL pada pria atau  $< 50$  mg/dL pada wanita atau menerima terapi obat untuk mengurangi LDL-C, lingkaran pinggang  $\geq 102$  cm pada pria atau  $\geq 88$  cm pada wanita Asia.<sup>[2]</sup>

Peningkatan ambilan fruktosa ke dalam hepar, organ utama dalam metabolisme karbohidrat sederhana, secara signifikan meningkatkan lipogenesis dan trigliserid (TG) sintesis yang berasal dari gliserol dan acyl-TG dari katabolisme fruktosa. Diet tinggi kolesterol, akan

meningkatkan uptake kolesterol ke hepar yang berfungsi untuk mensintesis TG. Hal ini menyebabkan metabolik dislipidemia, yang terjadi karena produksi berlebih partikel atherogenik lipoprotein hepatic dan intestinal.<sup>[15]</sup> Lemak yang terakumulasi ini akan diedarkan ke seluruh jaringan, terutama otot dan hepar, akibatnya terjadilah obesitas sentral atau peredaran lemak yang mendominasi di area abdomen serta pelvis. Selain itu, peningkatan intake fruktosa akan menyebabkan resistensi insulin karena terganggunya fungsi sel beta pankreas. Fruktosa menghasilkan produk sisa seperti glyseraldehyde dan dihydroxyacetone phosphate yang menyebabkan disfungsi makrofag, memasuki dinding arteri. Hal ini akan menyebabkan terbentuknya plak dan trombosis sehingga menyebabkan gangguan kardiovaskular.<sup>[16]</sup>

### Patogenesis Sindrom Metabolik dan Disfungsi Hepar sebagai Organ Digestif

Lipid adalah komponen hidrofobik terbesar dalam tubuh. Lipid terdiri dari kolesterol, phospholipid, dan trigliserida (TG). Selain itu lipid juga terdiri dari lipoprotein yang meliputi *very low density lipoprotein* (VLDL), *low-density lipoprotein* (LDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), dan *high-density lipoprotein* (HDL).<sup>[17]</sup> Dislipidemia merupakan ketidak-seimbangan kadar lipid di dalam tubuh, bisa karena HDL yang terlalu rendah atau LDL dan TG terlalu tinggi. Dislipidemia kronik adalah penyebab utama aterosklerosis, gangguan vaskular yang berefek pada sirkulasi darah di arteri sentral, koroner, dan perifer. Hal ini dikarenakan iritasi endotel arteri karena level LDL tinggi yang menginduksi adhesi berlebihan molekul *chemoattraction* yang melukai endotel dan merekrut monosit sehingga terjadi inflamasi.<sup>[6]</sup>

Hepar merupakan organ yang paling berperan dalam metabolisme lipid. Hepar mengekstraksi kolesterol dari kilomikron intestinal dan mengeluarkan kembali ke intestinal bersama garam empedu. Organ



ini mensintesis TG dan kolesterol dan mengemas mereka sebagai VLDL yang disekresikan ke pembuluh darah. Melalui LDL reseptor (LDLR), hepar membersihkan LDL plasma dan IDL dari katabolisme HDL maupun VLDL. Kadar LDLR hepar dan kapasitasnya untuk membersihkan LDL plasma dihambat oleh *proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9* (PCSK9), plasma protein yang dihasilkan hepar.<sup>[6]</sup>

Hipertrigliseridemia merupakan salah satu kriteria dislipidemia yang merupakan penyebab utama dari penyakit kardiovaskular. Sindroma metabolik yang disebabkan karena hipertrigliseridemia menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara berkembang, berhubungan dengan perubahan gaya hidup dalam berbagai aspek, terutama karena intake kalori berlebihan dan aktivitas fisik minimal.<sup>[2,6]</sup>

Perlemakan hati adalah akumulasi trigliserida dan lemak lain di sel hepar. Jumlah asam lemak di hepar tergantung pada keseimbangan proses pembentukan dan penghancuran, perlemakan hati mungkin diikuti dengan inflamasi hepar dan kematian sel hepar atau steatohepatitis.<sup>[18]</sup> perlemakan hati non-alkoholik merupakan salah satu intervensi dislipidemia, sehingga diperlukan pemeriksaan lipid seperti TG dan LDL pada pasien perlemakan hati.<sup>[7]</sup>

Patofisiologi perlemakan hati dan sindrom metabolik dipengaruhi oleh diet, pola hidup, dan inflamasi.<sup>[19]</sup> Resistensi insulin berperan besar dalam terjadinya sindrom metabolik dan meningkatkan sitokin pro-inflamasi sehingga dapat mengarah ke perlemakan hati. Pada pasien perlemakan hati non-alkoholik dengan dislipidemia terdapat peningkatan enzim fibrinolisis ditandai dengan peningkatan PAI-1, peningkatan inflamasi yang ditandai dengan kenaikan C-reactive protein yang diinduksi oleh IL-6 di hepar, dan disfungsi endothelial yang ditandai dengan kenaikan von Willebrand Factor (vWF).<sup>[20]</sup> Pemeriksaan histopatologi

diperlukan untuk mengetahui adanya perlemakan hati dengan beberapa kriteria khusus seperti: steatosis, infiltrasi sel netrofil dan mononuklear, *ballooning degeneration*, dan fibrosis.<sup>[18]</sup>

Resistensi insulin sistemik menurunkan kadar adiponektin dan meningkatkan konsentrasi leptin, sedangkan di sisi lain tidak terjadi lipolisis adiposit, meskipun konsentrasi insulin tinggi dan asam lemak bebas meningkat. Peningkatan kadar glukagon juga dilaporkan pada pasien dengan perlemakan hati. Peningkatan perbandingan insulin/glukagon meningkatkan glikogenolisis dan glukoneogenesis di hepar, hal ini meningkatkan produksi glukosa hepar dan resistensi insulin di jaringan hepar sendiri. Beberapa hormon yang disekresikan oleh seluruh gastrointestinal yang mengatur metabolisme glukosa dan lipid, serta intake makanan kemungkinan juga terlibat dalam hal ini. Sekresi GLP-1 yang tidak seimbang dan penurunan level reseptor GLP-1 ditemukan pada pasien dengan perlemakan hati yang nantinya akan menyebabkan ketidakseimbangan metabolisme glukosa dan lipid. Hepar juga mensekresikan beberapa hepatokine, seperti SeP yang nantinya akan meningkatkan resistensi insulin dan meningkatkan produksi LDL yang menyebabkan aterosklerosis dan stres oksidatif. Jaringan lemak mensekresi *adipokine-like leptin dan adiponectin* yang merupakan modulator inflamasi, oksidasi asam lemak, resistensi insulin, dan sekresi insulin.<sup>[19,20]</sup>

Perlemakan hati dapat terjadi di semua umur dan jenis kelamin. perlemakan hati merupakan penyakit hepar paling sering di Amerika Serikat, termasuk 8% di antaranya adalah remaja. Risiko ini meningkat pada usia lanjut karena defek fungsi transport mitokondria, sehingga terjadi penurunan fungsi retikulum endoplasma halus dan metabolisme oksidasi etanol CYP2E1-dependen. Apabila tidak ditangani, steatosis (perlemakan hepar) dapat mengarah





menjadi steatohepatitis dan berkembang menjadi fibrosis hepatis dan sirosis, sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien.<sup>[18]</sup>

### **Pengobatan Sindrom Metabolik dengan perlemakan hati**

Pengobatan sindrom metabolik mengutamakan upaya preventif dan perubahan pola hidup pada pasien. Pengobatan ini merupakan kombinasi antara terapi farmakologis dan non farmakologis. Tatalaksana non farmakologis meliputi: menghindari penyebab dari steatosis hepar, screening faktor risiko, menghindari molekul hepatotoksin seperti alkohol, aktivitas fisik rutin, mengurangi berat badan apabila memenuhi kriteria diagnosis obesitas, dan operasi pembedahan.<sup>[21]</sup>

Metformin merupakan pengobatan pilihan karena dapat menurunkan kadar asam lemak bebas sekaligus menurunkan kadar gula darah, sayangnya obat ini memiliki banyak efek samping seperti asthenia, myalgia, dan hipoglikemia.<sup>[22]</sup> Selain itu, angiotensin juga merupakan obat yang digunakan pada perlemakan hati. Angiotensin meningkatkan aminotransaminase yang akan menginduksi fibrosis, selain itu tidak terdapat perubahan histologis signifikan. Selain angiotensin, terdapat alternatif Ursodeoxycholic acid (UDCA) yang memiliki aktivitas anti-inflamatori, *immune-modulating*, dan anti-apoptosis yang digunakan pada penyakit liver kronis, akan tetapi pengobatan ini tidak berimbas ke kadar molekul biokimia maupun histopatologi hepatosit. Terapi probiotik merupakan salah satu alternatif terapi terbaru yang dikatakan dapat menurunkan kadar TNF $\alpha$ , akan tetapi belum diketahui efeknya terhadap gambaran histopatologis. Pengobatan lain yang bertujuan untuk menurunkan kadar lipid plasma seperti statin bersifat kontraindikasi terhadap seseorang dengan kerusakan hepar.<sup>[23]</sup>

Oleh karena itu, diperlukan adanya tembusan untuk menemukan pengobatan

perlemakan hati dengan sindrom metabolik. *Moringa oleifera*, Lam. Adalah alternatif terbaru yang harus diteliti lebih lanjut dikarenakan efeknya yang signifikan baik secara kadar biokimia maupun histologis. Selain itu, tanaman ini memiliki toksisitas rendah dan efek samping minimal.

### ***Moringa oleifera*, Lam. Kemampuannya Memodulasi Sindrom Metabolik**

*Moringa oleifera*, Lam. atau kelor adalah tanaman yang dapat dikonsumsi dengan berbagai variasi nutrisi yang tersebar di akar, batang, daun, bunga, buah, dan biji.<sup>[6]</sup> Tumbuhan ini berasal dari India dan sekarang tersebar di hampir seluruh negara tropis dan subtropis, seperti Indonesia. Tanaman ini dapat mencapai pertumbuhan 8 meter pada tahun pertama dengan perkembangbiakan biji. Hampir semua bagian dari tumbuhan ini aman dikonsumsi, beberapa cara tradisional mengonsumsinya menjadi sayur atau teh, kecuali biji yang memiliki toksisitas lebih tinggi dibandingkan bagian lainnya. Nutrisi paling banyak terkandung di bagian daun, kemudian diikuti dengan bagian akar. Melalui *tasting test*, 73% partisipan setuju bahwa rasa dari *Moringa oleifera*, Lam. dapat diterima sebagai makanan.<sup>[24]</sup>

Melalui studi analisis fitokimia, *Moringa oleifera* kaya akan potassium, kalsium, karbohidrat, fosfor, zat besi, vitamin A dan D, asam amino esensial, dan antioksidan seperti  $\beta$ -carotene, vitamin C, dan flavonoid.<sup>[6]</sup> *Moringa oleifera*, Lam. telah dikembangkan sejak lama sebagai tanaman obat tradisional. Tanaman ini memiliki kemampuan anti-mikrobal, anti-kanker anti-septik, anti-diabetik, anti-epilepsi, anti-paralisis, anti-viral, anti-inflamatori, serta anti-asetilkolin.<sup>[25]</sup>

Ekstraksi *Moringa oleifera*, Lam. telah dilakukan dengan berbagai senyawa, seperti methanol, etanol, eter, dan air. Dari keempat metode, ekstrak etanol memiliki toksisitas paling rendah, yaitu 17,8 g/kg BB sehingga paling aman dikonsumsi.

Selain itu, senyawa phytochemical yang ditemukan di ekstrak etanol lebih banyak dibandingkan dengan metode lain. Senyawa yang ditemukan berupa tannin, steroid dan triterponoid, saponin, alkaloid, anthraquinon, dan *reducing agent*.<sup>[25]</sup>

Salah satu cara ekstraksi *Moringa oleifera*, Lam. dilakukan dengan 90% ethanol (ethanol:air, 90:10) di botol aspirator selama tiga hari dengan temperature ruangan dan terus-menerus dikocok. Residu yang terbentuk disaring untuk kemudian dikondensasi dengan evaporator 40°C. Hasilnya kemudian dibekukan atau dikeringkan pada suhu -20°C.<sup>[6]</sup>

Tabel 1 menunjukkan kadar lipid plasma pada hewan coba *Rattus norvegicus* tanpa perlakuan serta pemberian *Moringa oleifera*, Lam. pada dosis tinggi dan rendah. Dari kedua tabel, ditemukan adanya penurunan kadar lipid pada tikus yang diberi perlakuan daripada tikus kontrol. Kandungan flavonoid dan saponin yang terdapat di *Moringa*

*oleifera*, Lam. mampu meningkatkan HDL (*High density lipoprotein*) dan menurunkan LDL (*Low density lipoprotein*) serta VLDL (*Very low density lipoprotein*) pada individu dengan hiperkolestolemia. Aktivitas ini ditunjukkan melalui inhibisi ekspresi gen LDL-R atau (Low density lipid reseptor) yang menurun melalui pemberian *Moringa oleifera*, Lam. Baik dalam dosis tinggi maupun dosis rendah. Flavonoid dan saponin menurunkan absorpsi kolestrol dengan cara inhibisi *cholesterol micellar solubility*.<sup>[11,26]</sup>

Pada tabel 2, terdapat perbandingan kadar kolestrol seperti LDL, HDL, dan TG pada hewan percobaan setelah diberi perlakuan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa. Setelah 16 minggu perlakuan, didapatkan kadar profil lemak dengan diet *Moringa oleifera*, Lam. lebih rendah dibandingkan pemberian metformin. Pada kombinasi keduanya, didapatkan hasil yang lebih optimal.

Tabel 1. Profil Plasma Lipid pada *Rattus norvegicus* kontrol, diet rendah *Moringa oleifera* Lam. (10%) dan tinggi *Moringa oleifera* Lam. (15%)

Parameter	Control	Low Moringa	High Moringa
Total cholesterol (mg/dL)	294.6 ± 167.0 <sub>a</sub>	192.9 ± 84.7 <sup>a</sup>	251.6 ± 70.3 <sup>a</sup>
VLDL cholesterol (mg/dL)	11.0 ± 2.9 <sup>a</sup>	10.6 ± 5.0 <sup>a</sup>	11.9 ± 4.0 <sup>a</sup>
LDL cholesterol (mg/dL)	244.5 ± 166.4 <sub>a</sub>	155.0 ± 73.9 <sup>a</sup>	187.7 ± 73.4 <sup>a</sup>
HDL cholesterol (mg/dL)	39.1 ± 28.3 <sup>a</sup>	27.4 ± 24.2 <sup>a</sup>	52.0 ± 30.3 <sup>a</sup>
Triglycerides (mg/dL)	55.9 ± 13.9 <sup>a</sup>	53.6 ± 24.7 <sup>a</sup>	59.5 ± 18.9 <sup>a</sup>
Glucose (mg/dL)	158.4 ± 16.5 <sup>a</sup>	154.4 ± 23.4 <sup>a</sup>	164.6 ± 18.9 <sup>a</sup>
ALT (IU/L)	239.3 ± 144.6 <sub>a</sub>	109.4 ± 43.7 <sup>b</sup>	141.9 ± 73.6 <sup>b</sup>
AST (IU/L)	552.9 ± 479.4 <sub>a</sub>	276.9 ± 146.5 <sub>a</sub>	299.4 ± 195.1 <sub>a</sub>

Tabel 2. Perbedaan kadar marker metabolik dan inflamasi pada *Rattus norvegicus* dengan metformin, *Moringa oleifera* lam., dan kombinasi

	8 weeks	16 weeks				
	HCHF	CS	HCHF	HCHF + MET	HCHF+ MOR	HCHF+ (MET+MOR)
FBG mmol/l	7.1±0.1	5.4±0.4	9.6±0.7*	7.1±0.5#	7.3±0.3#	7.2±0.5#
Fasting insulin $\mu$ mol/l	12.8±0.7	8.9±0.6	15.4±0.8*	10.7±0.4#	11.0±0.6#	9.9±0.5#
HOMA-IR	4.0±0.5	2.1±0.3	6.5±0.7*	3.4±0.2#	3.5±0.2#	3.2±0.3#
Adiponectin pg/ml	29±1.5	66±1.9	20±1.4*	37±2#	41±2#	44±1.8#@
Leptin pg/ml	362.3±15	79.5±3.2	371.7±9*	230.2±15.7#	246.7±8.8#	194.8±9.9#@
TNF- $\alpha$ pg/ml	5.9±0.4	2.7±0.1	7.8±0.3*	6.1±0.3#	5.6±0.3#	4.8±0.5#@
TG mg/dl	133.7±11.7	106.7±13.3	175.2±11.4*	148.5±11.4#	142.0±7.1#	127.3±8.5#@
TC mg/dl	166.7±14	112.7±5	168.3±10.3*	240.7±11.1#	156.0±10.1#	143.2±9.7#@
HDL mg/dl	36.8±3.3	57.2±5.7	25.3±2.4*	37.6±1.6#	44.2±5.6#	49.5±3.8#@
LDL mg/dl	102.5±33.6	42.7±2.3	182.8±10.3*	148.0±3.3#	99.8±5.6#	83.8±12.3#@
ASTU/ml	23.7±1.6	9.3±0.8	39.0±1.5*	23.2±0.7#	21.0±1.1#	18.8±0.7#@
ALTU/ml	16.0±0.9	7.0±0.9	22.7±1.4*	17.0±0.9#	14.7±0.8#	10.2±1.2#@

HCHF = high carbohydrate high fat

MOR= moringa oleifera

CS= corn starch

MET= metformin

\* difference from CS at 16 weeks,

# difference from HCHF at 16 weeks,

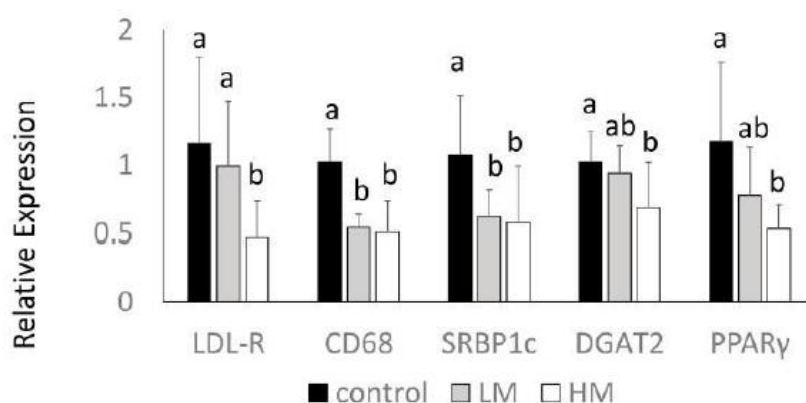
Selain itu, pada pemeriksaan histopatologi didapatkan hasil perbaikan dan penekanan inflamasi hepar lebih baik dengan perlakuan *Moringa oleifera*, Lam. Hal ini membuktikan bahwa *Moringa oleifera*, Lam. memiliki efektivitas lebih baik sebagai terapi perlemakan hati dengan sindrom metabolik dibandingkan metformin.<sup>[27]</sup>

Low density lipid reseptor (LDL-R) hepar adalah reseptor utama yang memegang mekanisme pembuangan LDL-C dari plasma yang diatur oleh serat dalam

kinerjanya. Pada grafik di atas, didapatkan perbedaan signifikan pada hewan percobaan dengan perlakuan tinggi *Moringa oleifera*, Lam. Sedangkan SRBP-1c merupakan komponen yang mengatur sintesis asam lemak dan trigliserid. Pada grafik tersebut, didapatkan hasil yang menurun ketika hewan percobaan diberi perlakuan berupa *Moringa oleifera*, Lam. Dengan begitu, tumbuhan kelor mampu meregulasi kadar kolesterol dalam tubuh, terutama LDL dan TG melalui kedua reseptor ini.<sup>[26]</sup>

Tabel 3. Profil Sitokin Hepar pada *Rattus norvegicus* kontrol, diet rendah *Moringa oleifera* Lam. (10%) dan tinggi *Moringa oleifera* Lam. (15%)

Parameter	Control	Low Moringa	High Moringa
IL-1 $\beta$ (ng/g)	196.4 ± 49.2 <sup>a</sup>	180.3 ± 40.9 <sup>a,b</sup>	143.1 ± 31.5 <sup>b</sup>
IL-6 (ng/g)	30.1 ± 3.7 <sup>a</sup>	27.5 ± 4.9 <sup>a</sup>	37.3 ± 16.4 <sup>a</sup>
IL-10 (ng/g)	233 ± 54 <sup>a</sup>	208 ± 42 <sup>a,b</sup>	160 ± 38 <sup>b</sup>
IFN $\gamma$ (ng/g)	194.4 ± 20.5 <sup>a</sup>	173.4 ± 39.2 <sup>a,b</sup>	153.4 ± 42.3 <sup>b</sup>
MCP-1 (ng/g)	11.4 ± 1.1 <sup>a</sup>	10.3 ± 1.2 <sup>a</sup>	21.9 ± 21.7 <sup>a</sup>
TNF $\alpha$ (ng/g)	31.1 ± 4.9 <sup>a</sup>	27.4 ± 4.4 <sup>a</sup>	35.6 ± 19.3 <sup>a</sup>



Gambar 1. Ekspresi gen LDL-R, CD68, SRBP1c, DGAT2, PPAR $\gamma$  pada *Rattus norvegicus* kontrol (hitam), diet rendah *Moringa oleifera* Lam. (Abu-abu) dan tinggi *Moringa oleifera* Lam. (putih)

Kolesterol bebas yang bersifat toksik pada hepatosit menginduksi sitokin pro-inflamatorik yang diikuti dengan peningkatan produksi sitokin dan kemokin. Pada grafik di atas, variabel kontrol memiliki kadar kolesterol bebas 41% lebih tinggi daripada hewan dengan perlakuan yang dibuktikan dengan tingginya kadar sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, dan IFN $\gamma$ , serta tingginya kadar *macrophage marker* CD68. Hal ini membuktikan bahwa peningkatan kolesterol bebas menginduksi terjadinya inflamasi hepatosit. *Moringa oleifera*, Lam. menghambat transkripsi sitokin proinflamasi dengan cara meninaktivasi jalur NF- $\kappa$ B.<sup>[11,26]</sup>

Penurunan kadar trigliserid hepar berhubungan dengan ekspresi DGAT2. DGAT2 adalah mikrosom kunci yang terlibat dalam sintesis trigliserid. Quercetin yang merupakan salah satu jenis flavonoid menurunkan sintesis TG di Caco-2-cel melalui reduksi aktivitas DGAT2.<sup>[26]</sup> Kandungan quercetin dan kaempferol di tumbuhan ini menyebabkan *Moringa oleifera*, Lam. memiliki aktivitas antioksidan tinggi di hepatosit sehingga dapat mencegah serta mengurangi inflamasi pada hepatosit. Tumbuhan ini juga memiliki kemampuan mengurangi

carbon tetrachloride yang menginduksi fibrosis hepatosit dan mengontrol kenaikan serum aminotransferase aktivitas dan level globulin. *Moringa oleifera*, Lam. juga mampu melindungi hepar melalui hambatan paparan radiasi ion dengan meningkatkan enzim antioksidan dan menghambat nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) translokasi ke nukleus hepatosit. Selain itu, kandungan antioksidan pada *Moringa oleifera*, Lam. mampu menurunkan sitokin pada sel hepar seperti IL-1, IL-6, dan IL-10 sehingga dapat meminimalisir inflamasi.<sup>[11, 26]</sup>

*Moringa oleifera*, Lam. Memiliki kemampuan hepatoprotektif dan menurunkan kadar plasma lipid *Rattus norvegicus* dengan diet tinggi lemak. Selain itu, *Moringa oleifera*, Lam. memiliki aktivitas regulasi kadar glukosa pada individu dengan diabetes mellitus dan memiliki kemampuan kardioprotektif dengan memodulasi aktivitas oksidasi beberapa enzim. Komponen bioaktif lainnya seperti nitrile, mustard oil glycosides, dan thiocarbamate yang ditemukan di *Moringa oleifera*, Lam. menunjukkan aktivitas menurunkan tekanan darah.<sup>[26]</sup>





## Dosis dan Toksisitas

Pada studi yang dilakukan dengan hewan coba *Rattus norvegicus*, didapatkan dua hasil dari fitoterapi menggunakan *Moringa oleifera*, Lam. Ekstraksi menggunakan air suling menunjukkan dosis aman pada range 400, 800, 1600, dan 2000 mg/kgBB pemberian secara oral. Perlakuan ini tidak memberikan efek akut maupun subakut (48 jam) seperti perubahan profil darah. Melalui pengamatan histopatologis dengan pewarnaan hematoksin eosin, tidak didapatkan adanya peningkatan pada testis atau ginjal, serta kerusakan jaringan seperti pada hepar. Pada penelitian lain dengan dosis 17, 170, dan 1700 mg/kgBB selama 21 hari didapatkan adanya peningkatan berat pada testis dan epididimis yang ditandai dengan adanya pembesaran diameter dan penebalan epitelium. Penelitian kedua ini menyimpulkan bahwa penggunaan ekstrak tanaman kelor meningkatkan spermatogenesis.<sup>[6]</sup>

Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, ekstrak *Moringa oleifera*, Lam. paling sering diberikan pada beberapa dosis pilihan, yaitu dosis 125 mg/kg atau 250 mg/kg atau 500 mg/kg, dan 750 mg/kg. Dari ketiga dosis ini, efek immunomodulator yang timbul akan maksimal pada dosis 750 mg/kg ekstrak daun, efek ini muncul pada 30 menit dan mencapai puncak saat 60 menit setelah diberikan.<sup>[28]</sup> Pada individu normal, tumbuhan ini tidak memiliki efek immunomodulator signifikan. Percobaan yang dilakukan pada *Rattus norvegicus* selama 60 hari menunjukkan bahwa ekstrak *Moringa oleifera*, Lam. Bersifat toksik pada dosis 3000 mg/kg atau 20 mg/mL, namun aman diberikan pada dosis  $\leq 1,000$  mg/kg.<sup>17</sup> Pemberian ekstraksi dengan pada dosis besar (3-4x dosis normal) akan menyebabkan kanker dan kerusakan organ, terutama hepar dan ren. Pemberian *Moringa oleifera*, Lam. tidak dianjurkan pada wanita hamil trimester

pertama karena dapat menyebabkan abortus.<sup>[29]</sup>

## KESIMPULAN

*Moringa oleifera*, Lam. merupakan tanaman yang tersebar luas di Negara tropis seperti Indonesia. Tanaman ini memiliki aktivitas immunomodulatorik melalui inhibisi terhadap TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan IL-10 sehingga bersifat hepatoprotektif. Selain itu, *Moringa oleifera*, Lam. mampu meregulasi system metabolik dengan menghambat lipogenesis melalui jalur Nf-kb dan peningkatan sensitivitas sekresi insulin sehingga menghambat pembentukan kolesterol seperti LDL, VLDL, maupun TG. Penghambatan lipogenesis ini akan menurunkan perlemakan hati yang ditunjukkan melalui gambaran histopatologis. Hambatan lipogenesis ini ditunjukkan dengan turunnya kadar LDL-R, SRB1c, DGAT2, PPARy yang menginduksi lipogenesis setelah pemberian ekstrak *Moringa oleifera*, Lam. Selain itu, pemberian ekstrak *Moringa oleifera*, Lam. menurunkan sitokin pro-inflamasi sehingga menghambat kerusakan sel hepar yang menyebabkan terjadinya disfungsi hepatosit secara signifikan. Di samping itu, *Moringa oleifera*, Lam. dapat dikonsumsi hingga dosis tinggi, yaitu 2000mg/kgBB dengan toksisitas rendah dan efek samping minimal sehingga aman dikonsumsi. Dengan begitu, *Moringa oleifera*, Lam. merupakan alternatif yang tepat sebagai pengobatan preventif maupun kuratif pada perlemakan hati sindrom metabolik, baik terapi tunggal maupun kombinasi.

## SARAN

Perlemakan hepar dengan sindrom metabolik adalah penyakit generasi milenial yang bisa menyerang siapa saja dan kemungkinan terus meningkat seiring perubahan pola hidup masyarakat. Oleh karena itu dibutuhkan edukasi tentang



upaya pencegahannya dan perlu dilakukan evaluasi berkala mengenai terapi yang ada. *Moringa oleifera*, Lam. adalah tumbuhan yang sangat berpotensi sebagai terapi terhadap berbagai macam penyakit. Namun, masih ditemukan keterbatasan sumber penelitian mengenai efek tumbuhan ini terhadap perlemakan hati. Diharapkan ke depannya semakin banyak penelitian dan *clinical trial* mengenai efek *Moringa oleifera*, Lam. yang dipublikasikan. Selain itu, diharapkan adanya dukungan terhadap riset dan pengembangan obat, terutama pengobatan herbal yang berasal dari keanekaragaman hayati Republik Indonesia.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] S, Wainwright G, Mascitelli L (2011). Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet. *Archives of medical science (AMS)*, 7(1): 8-20.
- [2] Wang S, Zhang J, Zhu L, Song L, Meng S, Jia Q, *et al.* (2017). Association Between Liver Function and Metabolic Syndrome in Chinese Men and Women. *Scientific Report*, 1:7.
- [3] Bragg DA & Walling A (2015). Metabolic Syndrome: Hyperlipidemia. *FP Essentials*, 435: 17-23.
- [4] Kamso S, Purwastyastuti, Lubis DU, Juwita R, Robbi YL, Besral (2011). Prevalensi dan Determinan Sindrom Metabolik pada Kelompok Eksekutif di Jakarta dan Sekitarnya. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 6(2): 85-90.
- [5] Aydin S, Aksoy A, Kalayci M, Yilman M, Kuloglu T, Citil C, *et al.* (2014). Today's and yesterday's of pathophysiology: Biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition*, 30: 1-9.
- [6] Mbikay M (2012). Therapeutic Potential of *Moringaoleifera* Leaves in Chronic Hyperglycemia and Dyslipidemia: A Review. *Frontiers in Pharmacology*, 3: 24.
- [7] Harlow KE, Africa JA, Wells A, Belt PH, Behling CA, Jain AK, *et al.* (2018). Clinically Actionable Hypercholesterolemia and Hypertriglyceridemia in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Pediatrics*, 198: 76-83.
- [8] Klisic A, Kavaric N, Ninic A (2018). Retinol-binding protein 4 versus albuminuria as predictors of estimated glomerular filtration rate decline in patients with type 2 diabetes. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 23: 44.
- [9] Ganatra T, Joshi UH, Bhalodia PN, Desai TR, Tirgar PR (2012). A Panoramic View on Pharmacognostic, Pharmacological, Nutritional, Therapeutic and Prophylactic Values of *Moringa Oleifera* Lam. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(6): 1
- [10] Kasolo J, Ojok L, Bimenya GS, Okwal-Okeng J (2011). Phytochemicals and acute toxicity of *Moringa oleifera* roots in mice. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 3(3): 38-42.
- [11] Vergara-Jimenez M, Almatrafi MM, Fernandez ML (2017). Bioactive Components in *Moringa Oleifera* Leaves Protect against Chronic Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 6(4): 91.
- [12] Metwally FM, Rashad HM, Ahmed HH, Mahmoud AA, Raouf ERA, Abdalla AM (2017). Molecular mechanisms of the anti-obesity potential effect of *Moringa oleifera* in the experimental model. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(3): 214-221.
- [13] O'Neill S & O'Driscoll L (2014). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews*, 16(1): 1-12.
- [14] Kaur J (2014). A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014: 1-21.



- [15] Basciano H, Federico L, Adeli K (2015). Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & metabolism*, 2(1): 5.
- [16] Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L (2011). Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet. *Archives of medical science (AMS)*, 7(1): 8-20.
- [17] Chatrath H, Vuppalandhi R, Chalasani N (2012). Dyslipidemia in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Disease*, 32 (1): 22-29.
- [18] Tommolino E (2018). Fatty Liver: Overview, Etiology, Epidemiology. [\*American College of Physicians\*](#).
- [19] Petta, S., Gastaldelli, A., Rebelos, E., Bugianesi, E., Messa, P., Miele, L., ... Bonino, F. (2016). *Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2082
- [20] Brouwers MC, Govers-Riemslog J, Schalkwijk CG, Van Greevenbroek MM, Van der Kallen CJ, Bekers O, *et al.* (2009). Inflammation, Endothelial Function, and Fibrinolysis in relation to Fatty Liver and Hipertriglyceridemia in Familial combined Hipertriglyceridemia. *Thrombosis Research*, 122(4): 466–472.
- [21] Benedict, M., & Zhang, X. (2017). *Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. World Journal of Hepatology*, 9(16), 715.
- [22] Castro Cabezas, M., van Wijk, J. P., Elte, J. W., & Klop, B. (2012). Effects of metformin on the regulation of free Fatty acids in insulin resistance: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of nutrition and metabolism*, 2012, 394623.
- [23] Adams, L. A., & Angulo, P. (2016). Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate medical journal*, 82(967), 315-22.
- [24] Chodur GM, Olson ME, Wade KL, Stephenson KK, Nouman W, Garima, *et al.* (2018). Wild and domesticated *Moringa oleifera* differ in taste, glucosinolate composition, and antioxidant potential, but not myrosinase activity or protein content. *Scientific reports*, 8(1): 7995.
- [25] Karthivashan G, Kura AU, Arulselvan P, Fakurazi S (2016). The modulatory effect of *Moringa oleifera* leaf extract on endogenous antioxidant systems and inflammatory markers in an acetaminophen induced nephrotoxic mice model. *PeerJ Physical Chemistry*, 4: 2127.
- [26] Almatrafi, M., Vergara-Jimenez, M., Murillo, A., Norris, G., Blesso, C., & Fernandez, M. (2017). *Moringa Leaves Prevent Hepatic Lipid Accumulation and Inflammation in Guinea Pigs by Reducing the Expression of Genes Involved in Lipid Metabolism. International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1330. doi:10.3390/ijms18071330
- [27] Daba, M.H. (2015). Effect of *moringa oleifera* with and without metformin on an experimental model of metabolic syndrome in rats. *International Journal of Advanced Research Volume 3, Issue 10*, 1624 – 1632.
- [28] Mahdi, H. J., Khan, N. A. K., Asmawi, M. Z. B., Mahmud, R., & A/L Murugaiyah, V. (2018). In vivo anti-arthritic and anti-nociceptive effects of ethanol extract of *Moringa oleifera* leaves on complete Freund's adjuvant (CFA)-induced arthritis in rats. *Integrative Medicine Research*, 7(1), 85–94.
- [29] Gupta R, Mathur M, Bajaj V, Katariya P, Yadav S, Kamal R. (2012). *Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of Moringa oleifera in experimental diabetes. Journal of Diabetes*, 4(2), 164–171.