

Efek Ekstrak Etanolik Daun Kelor Terhadap Kadar HDL, Kadar LDL, serta Ketebalan Aorta Tikus Wistar Model Sindrom Metabolik

Aulia Ninggar Nadhira^{1*}, Ida Nurwati², Dyah Ratna Budiani³

1.Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

2.Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

3.Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

Korespondensi: naulian313@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Daun kelor diketahui memiliki potensi menurunkan gejala sindrom metabolik. Kriteria sindrom metabolik antara lain yaitu terdapat penurunan HDL, peningkatan LDL, dan penebalan dinding aorta. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanolik daun kelor terhadap kadar HDL, kadar LDL, dan ketebalan aorta tikus wistar jantan model sindrom metabolik.

Metode: Penelitian bersifat eksperimental laboratorik menggunakan lima kelompok, yaitu KKN diberi pakan standar; KKP, KP1, KP2, dan KP3 diberi pakan tinggi lemak selama 28 hari dan injeksi STZ-NA pada hari ke-25. Kelompok perlakuan (KP) diberikan dosis ekstrak etanolik daun kelor masing-masing 150; 250; dan 350 mg/kgBB/hari. Kadar HDL dan LDL diukur pada hari ke-0, 25, 28, dan 57. Terminasi pada hari ke-57, aorta *pars thoracica* diberi pengecatan HE. Kadar HDL dan LDL dianalisis menggunakan *paired t-test*. Kadar HDL, LDL, dan ketebalan aorta dianalisis menggunakan *one-way ANOVA* dilanjutkan *post hoc Tukey HSD*.

Hasil: Hasil *paired t-test* terdapat perbedaan bermakna antara kadar HDL dan LDL sebelum dan setelah pemberian ekstrak. Hasil *one-way ANOVA* dan *post hoc Tukey HSD*, kadar HDL dan LDL terdapat perbedaan bermakna antar kelompok sedangkan ketebalan aorta tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok.

Kesimpulan: Ekstrak etanolik daun kelor dosis 150; 250; dan 350 mg/kgBB/hari dapat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL, tetapi tidak berpengaruh terhadap ketebalan aorta tikus wistar jantan model sindrom metabolik.

Kata Kunci: daun kelor; HDL; ketebalan aorta; LDL; sindrom metabolik

ABSTRACT

Introduction: *Moringa leaves have the potential to reduce symptoms of metabolic syndrome. Criteria for metabolic syndrome such as a decrease in HDL, an increase in LDL, and an increase in aortic thickness. This study aims to determine the effect of ethanolic extract of Moringa leaves on HDL, LDL, and aortic thickness in Wistar rats with metabolic syndrome.*

Methods: *Experimental laboratory research using five groups, namely KKN given standard feed; KKP, KP1, KP2, and KP3 were fed high-fat diet for 28 days and STZ-NA injection on day 25. The treatment group (KP) was given doses of Moringa leaf ethanolic extract each 150; 250; and 350 mg/kgBW/day. HDL and LDL levels were measured on days 0, 25, 28, and 57. Termination on day 57, the pars thoracic aorta was stained with HE. HDL and LDL levels were analyzed using paired T test. HDL, LDL, and aortic thickness were analyzed using One-Way ANOVA and post hoc Tukey HSD tests.*

Results: *Paired T test showed a significant difference between HDL and LDL levels before and after treatment of Moringa leaf ethanolic extract. One-Way ANOVA and post hoc Tukey HSD tests showed that there were significant differences between HDL and LDL levels between groups, while aortic thickness did not show significant differences between groups.*

Conclusion: *Moringa leaf ethanolic extract dose 150; 250; and 350 mg/kgBW/ can increase HDL levels and reduce LDL levels, but have, but had no effect on the aortic thickness of the Wistar rat with metabolic syndrome.*

Keywords: *aortic thickness; HDL; LDL; metabolic syndrome; moringa leaf*

PENDAHULUAN

Sindrom metabolik dapat diidentifikasi dengan adanya peningkatan glukosa darah, hipertensi, obesitas, dislipidemia, dan resistensi insulin (Aguilar & Viveros, 2019; Kaur, 2019). Beberapa keadaan seperti dislipidemia, proinflamatorik, dan hiperkoagulabilitas berkaitan dengan sindrom metabolik. Pada kondisi disfungsi endotel dan dislipidemia dapat terjadi penetrasi dan penumpukan LDL di tunika intima pembuluh darah. Permeabilitas vaskuler juga dapat meningkat sehingga terjadi migrasi monosit ke tunika intima dan berubah menjadi makrofag kemudian sel busa sehingga terjadi penyakit aterosklerosis (Kumar et al., 2017).

Kelor merupakan tumbuhan obat yang memiliki efek terapeutik pada lebih dari tiga ratus penyakit (Dubey et al., 2013; Nadeem et al., 2020). Tumbuhan kelor (*Moringa oleifera*, Lam.) juga memiliki potensi sebagai antioksidan dan herbal yang dapat memengaruhi kadar kolesterol darah. Kandungan antioksidan dalam tumbuhan kelor antara lain fitosterol, saponin, tannin, alkaloid, flavonoid, dan fenolik (Rajanandh et al., 2012).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanolik daun kelor dengan dosis 150; 250; dan 350 mg/kgBB/hari terhadap kadar HDL, kadar LDL, dan ketebalan dinding aorta tikus wistar jantan model sindrom metabolik.

METODE

Penelitian dilakukan di PSPG UGM dan di Laboratorium PA FK UNS. Penelitian bersifat eksperimental laboratorik. Eksperimen untuk HDL (*High Density Lipoprotein*) dan LDL (*Low Density Lipoprotein*) menggunakan *pretest-posttest control group design* sedangkan untuk ketebalan dinding aorta menggunakan *posttest only control group design* (Sugiyono, 2018).

Hewan coba berupa 30 ekor tikus dengan kriteria inklusi tikus wistar, jantan, berat 150-200 gram, dan usia 2-3 bulan. Hewan coba dalam kelompok dibagi dalam 5 kelompok dengan masing-masing berisi 6 ekor tikus. Kelompok kontrol negatif (KKN) merupakan kelompok hewan coba yang selama penelitian diberi pakan standar. Kelompok kontrol positif (KKP) dan 3 kelompok perlakuan (KP) merupakan kelompok hewan coba yang pada paruh pertama penelitian diterapkan diet tinggi lemak dan injeksi STZ-NA dilanjutkan pada paruh kedua penelitian diberikan pakan standar dan masing-masing kelompok perlakuan (KP) diberikan ekstrak etanolik daun kelor dengan dosis yang berbeda. Pakan tinggi lemak terdiri dari lemak sapi, minyak teroksidasi, dan kuning telur bebek masing-masing 1 ml/100 gramBB.

Penelitian didahului dengan aklimatisasi hewan coba dalam lingkungan laboratorium selama 1 minggu. Parameter sindrom metabolik berupa kadar glukosa darah, trigliserida, HDL, LDL dan berat badan diukur pada hari ke-0, hari ke-25, dan hari ke-28. Paruh pertama penelitian (hari ke-1 sampai ke-28), KKN diberikan pakan standar sedangkan KKP dan kelompok perlakuan (KP1, KP2, dan KP3) diberikan pakan tinggi lemak dan pada hari ke-25 diberikan injeksi STZ-NA. Paruh kedua penelitian (hari ke-29 sampai ke-56), KKN diberikan pakan standar, KKP diberikan CMC-Na 0,5% 2ml/hari dan pakan standar, sedangkan KP masing-masing diberikan pakan standar dan ekstrak etanolik daun kelor dengan dosis sebesar 150, 250, dan 350 mg/kgBB/hari. Pada hari ke-57, pengukuran kadar HDL dan LDL keempat dilakukan serta dilaksanakan terminasi, pembedahan, dan pengambilan organ aorta. Organ aorta yang diambil dimasukkan ke wadah berisi formalin buffer 10% dan dilakukan pembuatan preparat histopatologi menggunakan pengecatan Hematoksin-Eosin (HE). Pengamatan ketebalan dinding aorta dilihat dari tunika intima-media menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX-22 pada perbesaran 40x dan 100x. Penilaian ketebalan dinding aorta dilakukan dengan mengukur ketebalan pada irisan melintang dan diambil sembilan sisi dinding (termasuk paling tebal dan paling tipis) sehingga dapat mewakili struktur dinding aorta.

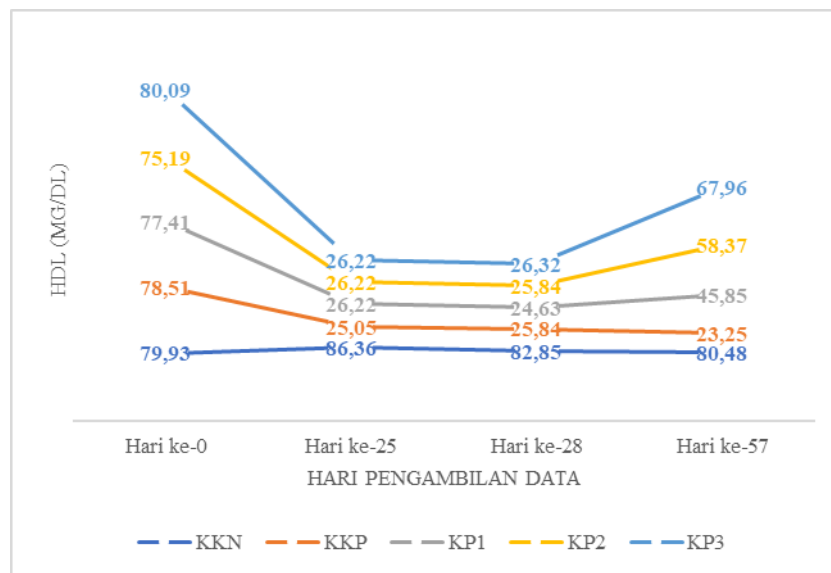
Analisis distribusi data kadar HDL dan LDL sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanolik daun kelor diperiksa dengan uji Shapiro-Wilk, apabila didapatkan distribusi normal dapat dilanjutkan dengan *paired t-test*. Analisis distribusi pemberian ekstrak etanolik daun kelor terhadap kadar HDL, LDL dan ketebalan dinding aorta setelah pemberian ekstrak diperiksa dengan uji Shapiro-Wilk, apabila didapatkan distribusi normal dapat dilanjutkan dengan *one-way ANOVA* dan *post-hoc Tukey HSD*. Uji regresi linier dilakukan untuk mengetahui seberapa banyak pengaruh dosis ekstrak etanolik daun kelor terhadap kadar HDL, LDL, dan ketebalan dinding aorta hewan coba apabila terdapat perbedaan bermakna pada hasil *one-way ANOVA*.

Surat *ethical clearance* diterbitkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUD Dr. Moewardi dengan nomor surat 1.009/X/HREC/2021 pada tanggal 9 November 2021.

HASIL

Kadar HDL

Rerata kadar HDL hewan coba selama penelitian ditunjukkan pada gambar 1.

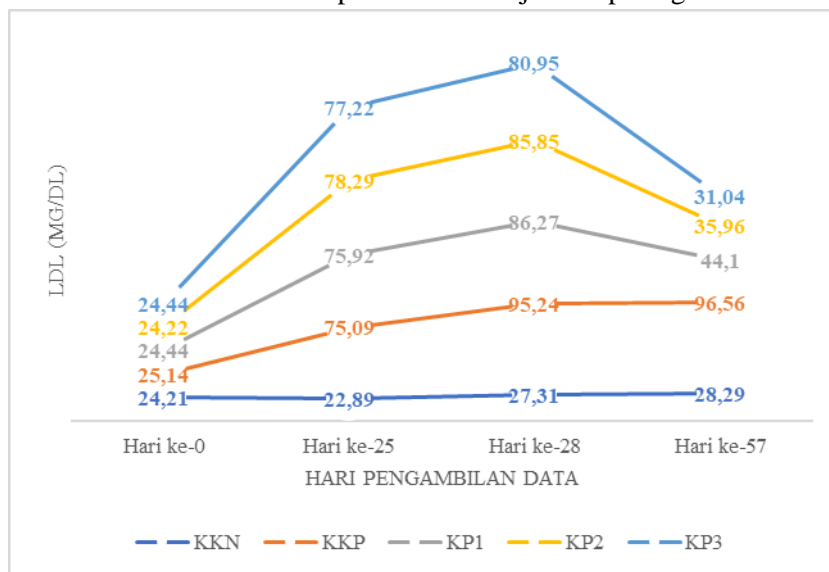


Gambar 1. Grafik Rerata Kadar HDL Hewan Coba Selama Penelitian

Data ini diolah menggunakan uji Shapiro-Wilk dan disimpulkan bahwa seluruh data memiliki distribusi normal ($p > 0,05$). Hasil *paired t-test* diperoleh nilai $p = 0,000$ untuk ketiga KP sehingga terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kadar HDL hewan coba sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanolik daun kelor. Analisis data dilanjutkan dengan *one-way ANOVA* dan diperoleh nilai $p = 0,000$ sehingga terdapat dua kelompok dengan perbedaan rerata kadar HDL yang bermakna. Analisis dengan *post hoc Tukey HSD* pada perbandingan setiap kelompok diperoleh $p = 0,000$ sehingga terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara rerata kadar HDL setiap kelompok apabila dibandingkan dengan kelompok lain. Hasil uji regresi linier diperoleh persamaan $Y = 24,711 + 0,129x$ dengan nilai *R square* sebesar 0,971. Persamaan ini dapat diartikan bahwa nilai konstanta kadar HDL sebesar 24,711 mg/dL dan setiap penambahan 1% dosis ekstrak etanolik daun kelor akan meningkatkan kadar HDL sebesar 0,129 mg/dL. Nilai *R square* diartikan bahwa pemberian ekstrak etanolik daun kelor memiliki pengaruh sebesar 97,1% terhadap kadar HDL hewan coba sedangkan 2,9% dipengaruhi oleh variabel lain.

Kadar LDL

Rerata kadar LDL hewan coba selama penelitian ditunjukkan pada gambar 2.



Gambar 2 Grafik Rerata Kadar LDL Hewan Coba Selama Penelitian

Data ini diolah menggunakan uji Shapiro-Wilk dan disimpulkan bahwa seluruh data memiliki distribusi normal ($p > 0,05$). Hasil *paired t-test* diperoleh nilai $p = 0,000$ untuk ketiga KP sehingga terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kadar LDL hewan coba sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanolik daun kelor. Analisis data dilanjutkan dengan *one-way ANOVA* dan diperoleh nilai $p = 0,000$ sehingga terdapat dua kelompok dengan perbedaan rerata kadar LDL yang bermakna. Analisis dengan *post hoc Tukey HSD* didapatkan antara kelompok KKN dan KP3 bernilai $p = 0,228$ ($p > 0,05$) sehingga tidak terdapat perbedaan bermakna antara rerata kadar LDL KKN dan KP3. Sedangkan pada perbandingan KP2 dan KP3 menunjukkan nilai $p = 0,006$ dan perbandingan kelompok lainnya diperoleh nilai $p = 0,000$. Hasil perbandingan kelompok yang memiliki nilai $p = 0,000$ dan $0,006$ dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara rerata kadar LDL karena nilai $p < 0,05$. Hasil uji regresi linier diperoleh persamaan $Y = 86,872 - 0,186x$ dengan nilai *R square* sebesar $0,842$. Persamaan ini dapat diartikan bahwa nilai konstanta kadar LDL sebesar $86,872$ mg/dL dan setiap penambahan 1% dosis ekstrak etanolik daun kelor menurunkan kadar LDL sebesar $0,186$ mg/dL. Nilai *R square* diartikan bahwa pemberian ekstrak etanolik daun kelor memiliki pengaruh sebesar $84,2\%$ terhadap kadar LDL hewan coba sedangkan $15,8\%$ dipengaruhi oleh variabel lain.

Ketebalan Dinding Aorta

Rerata ketebalan dinding aorta setelah pemberian ekstrak etanolik daun kelor ditunjukkan pada tabel 1.

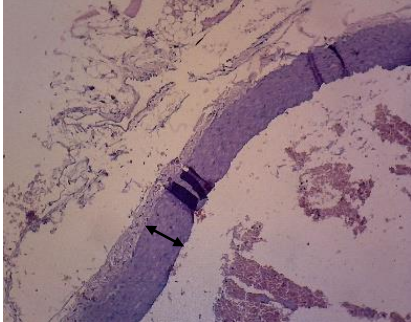
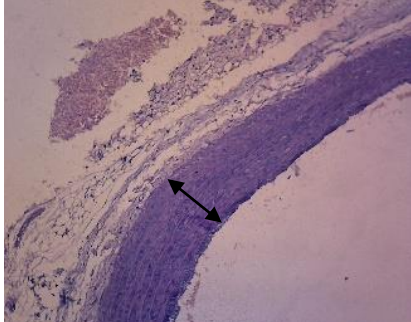
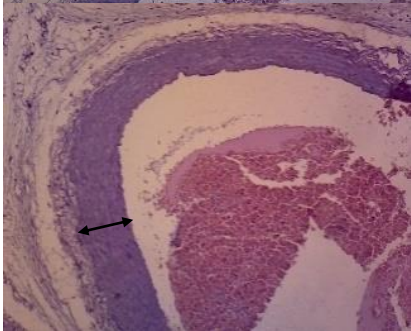
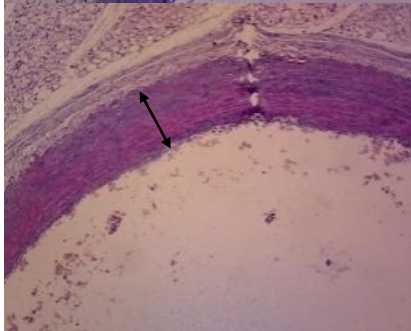
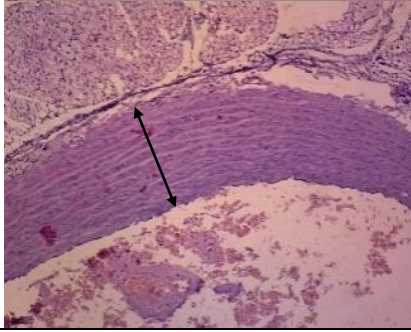
Tabel 1. Data Rerata Ketebalan Dinding Aorta Hewan Coba

Kel.	n	Rerata Setelah Pemberian Ekstrak Daun Kelor (μm)
KKN	6	$109,45 \pm 11,33$
KKP	6	$126,38 \pm 33,85$
KP1	6	$125,16 \pm 11,86$
KP2	6	$119,52 \pm 32,85$
KP3	6	$106,15 \pm 38,79$

Data ini diolah menggunakan uji Shapiro-Wilk dan disimpulkan bahwa seluruh data memiliki distribusi normal ($p > 0,05$) sehingga dilanjutkan *one-way ANOVA*. Hasil *one-way ANOVA*

didapatkan nilai $p = 0,646$ ($p > 0,05$), maka tidak terdapat dua kelompok dengan perbedaan rerata ketebalan dinding aorta yang bermakna. Gambaran histopatologi ketebalan dinding aorta dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Gambaran Histopatologi Ketebalan Dinding Aorta. Pengecatan HE.

Kel.	Perbesaran 100x	Kel.	Perbesaran 100x
KKN		KP1	
KKP		KP2	
		KP3	

PEMBAHASAN

Kadar HDL

Hasil analisis uji beda menggunakan *paired t-test* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna rerata kadar HDL sebelum dan sesudah pemberian ekstrak etanolik daun kelor. Hasil analisis *one-way ANOVA* dan *post hoc* Tukey HSD diperoleh nilai p antara rerata KKN dan KKP, KKN dan KP1, KKN dan KP2, KKN dan KP3, KKP dan KP1, KKP dan KP2, KKP dan KP3, KP1 dan KP2, KP1 dan KP3, serta KP2 dan KP3 sebesar 0,000 ($p < 0,05$) sehingga dapat diartikan terdapat perbedaan bermakna antara kadar HDL di antara kelompok tersebut. Berdasarkan hasil uji tersebut maka pemberian ekstrak etanolik daun kelor memengaruhi peningkatan kadar HDL hewan uji coba.

Peningkatan kadar HDL karena pemberian ekstrak etanolik daun kelor diduga terjadi akibat efek saponin, flavonoid, dan vitamin C dalam daun kelor. Saponin dan flavonoid dapat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL dan VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) pada tikus dengan cara menghambat kelarutan kolesterol sehingga dapat menurunkan penyerapan kolesterol (Ogbuehi et al., 2014). Flavonoid dan vitamin C berperan sebagai antioksidan yang dapat

meningkatkan HDL dengan cara meningkatkan aktivitas enzim LCAT. Enzim LCAT (*Lecithin Cholesterol Acyl Transferase*) merupakan enzim yang berperan mengubah kolesterol bebas menjadi ester kolesterol yang lebih hidrofobik. Ester kolesterol ini akan membentuk HDL baru dengan cara berikatan dengan partikel inti lipoprotein. Semakin tinggi aktivitas LCAT, maka semakin banyak HDL baru yang terbentuk (Romadhoni et al., 2014).

Kadar LDL

Hasil analisis uji beda menggunakan *paired t-test* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna rerata kadar LDL sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanolik daun kelor. Hasil analisis *one-way ANOVA* dan *post hoc* Tukey HSD diperoleh nilai p antara rerata KKN dan KKP, KKN dan KP1, KKN dan KP2, KKP dan KP1, KKP dan KP2, KKP dan KP3, KP1 dan KP2, KP1 dan KP3, serta KP2 dan KP3 sebesar $p < 0,05$ sehingga dapat diartikan terdapat perbedaan bermakna antara kadar LDL di antara kelompok tersebut. Di sisi lain, perbandingan antara KKN dan KP3 menunjukkan nilai $p = 0,228$ ($p > 0,05$) sehingga dapat diartikan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar LDL di antara kelompok tersebut. Berdasarkan hasil uji tersebut maka pemberian ekstrak etanolik daun kelor dapat menurunkan kadar LDL hewan uji coba.

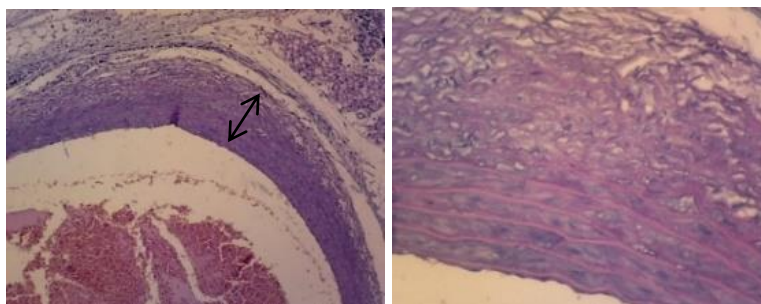
Penurunan kadar LDL karena pemberian ekstrak etanolik daun kelor diduga terjadi akibat efek β -sitosterol, saponin, flavonoid, dan vitamin C dalam daun kelor. β -sitosterol adalah senyawa metabolit sekunder yang merupakan fraksi sterol dan memiliki struktur kimia mirip kolesterol. Kemiripan struktur kimia tersebut menyebabkan β -sitosterol dapat menempati protein *Niemann-Pick C1 like 1* (NPC1L1) di usus yang berperan dalam absorpsi kolesterol. Hal ini menyebabkan absorpsi kolesterol oleh usus berkurang sehingga kadar kolesterol dalam tubuh tidak meningkat (Sri Wahyu et al., 2019). Selain β -sitosterol, penurunan penyerapan kolesterol juga dilakukan oleh saponin dan flavonoid dengan cara menghambat kelarutan kolesterol (Ogbuehi et al., 2014). Flavonoid dan vitamin C yang berperan sebagai antioksidan berperan dalam menurunkan kadar LDL dengan cara menghambat HMG-CoA Reduktase. Penghambatan HMG-CoA Reduktase dapat menurunkan sintesis kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL dalam jaringan ekstrahepatik dan membran sel hepar. Hal ini menyebabkan kadar kolesterol total turun, sehingga LDL juga mengalami penurunan kadar (Romadhoni et al., 2014).

Ketebalan Dinding Aorta

Hasil analisis *one-way ANOVA* diperoleh nilai $p = 0,646$ ($p > 0,05$). Nilai ini menunjukkan tidak ada pasangan kelompok yang memiliki perbedaan bermakna. Disimpulkan bahwa ekstrak etanolik daun kelor tidak berpengaruh secara bermakna terhadap ketebalan dinding aorta hewan coba.

Aterosklerosis yang merupakan penyebab terjadinya penebalan dinding aorta. Aterosklerosis disebabkan oleh *intake* makanan yang tinggi lemak sehingga terjadi peningkatan kadar LDL, akibat dari peningkatan jumlah lemak yang dimobilisasi dari hepar oleh VLDL yang akan terhidrolisis menjadi LDL. *Low Density Lipoprotein* (LDL) akan berinteraksi dengan radikan bebas yang ada di pembuluh darah sehingga berubah menjadi LDL teroksidasi yang bersama dengan *stressor* fisik dan kimia lain akan menimbulkan disfungsi endotel pembuluh darah (Kumar et al., 2017). Setelah terjadi disfungsi endotel, LDL terakumulasi pada lapisan subendotelial yang akan menyebabkan migrasi monosit ke lapisan tersebut. Monosit akan berubah menjadi makrofag dan berusaha melakukan ingesti terhadap LDL. Akan tetapi, LDL tidak dapat terdegradasi dan bersifat toksik sehingga makrofag akan mati dan membentuk *foam cell* (sel busa). Adanya tumpukan LDL dan sel busa ini akan menyebabkan penebalan pada dinding aorta yang dapat diamati dari tunika intima hingga tunika media aorta (Rafleian-Kopaei et al., 2014).

Data penelitian dari kelompok kontrol positif (KKP) berupa gambar dengan perbesaran 100x dan 400x merupakan data yang dapat digunakan untuk menentukan apakah hewan coba berada dalam kondisi aterosklerosis. Penampakan histopatologi aorta pada KKP ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Gambaran histopatologi aorta tikus wistar KKP pada perbesaran 100x (kiri) dan 400x (kanan)

Dapat dilihat dari gambar 4, histopatologi aorta hewan coba baik dari perbesaran 100x maupun 400x tidak menunjukkan adanya sel busa sehingga dapat dikatakan bahwa hewan coba walaupun sudah memasuki keadaan sindrom metabolik, akan tetapi belum sampai atau tidak membentuk sel busa sebagai tanda dari aterosklerosis. Di sisi lain, berdasar penelitian Maramis (2014) dijelaskan bahwa penampakan aorta dengan perbesaran 100x dan 400x dapat menunjukkan sel busa yang sudah terbentuk pada tunika intima dan tunika media, hal ini menandakan bahwa aorta hewan coba tersebut sudah mengalami aterosklerosis (Maramis et al., 2014).

Alasan tidak terlihatnya sel busa pada hewan coba yang diinduksi diet tinggi lemak dan injeksi STZ-NA pada penelitian ini masih belum diketahui, akan tetapi dari beberapa penelitian hewan coba dengan diet tinggi lemak sebelumnya terdapat beberapa alasan mengapa sel busa tidak atau belum terbentuk sehingga tidak bisa teramati. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Heriansyah (2013), durasi pemberian diet tinggi lemak memengaruhi profil lipid terbentuknya sel busa pada hewan coba. Pada penelitian ini, disebutkan bahwa durasi yang secara signifikan dapat meningkatkan kadar trigliserida dan LDL, menurunkan kadar HDL, serta terbentuknya sel busa adalah 8 minggu. Dalam penelitian ini juga disebutkan bahwa pemberian asam kolat selama diet tinggi lemak juga disarankan karena dengan penambahan asam kolat, diet tinggi lemak dapat secara bermakna meningkatkan kadar kolesterol dan terbentuknya sel busa (Heriansyah, 2013). Dalam penelitian ini, asam kolat tidak diberikan, pakan tinggi lemak yang diberikan terdiri dari lemak sapi, minyak teroksidasi, dan kuning telur bebek.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanolik daun kelor dosis 150; 250; dan 350 mg/kgBB/hari dapat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL, tetapi tidak berpengaruh terhadap ketebalan dinding aorta tikus wistar model sindrom metabolik. Dosis optimal ekstrak etanolik daun kelor yang dapat memengaruhi peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL adalah dosis sebesar 350 mg/kgBB/hari.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan terima kasih kepada Riza Novierta Pesik, dr., M. Kes sebagai dosen penguji, keluarga, dan teman-teman peneliti yang telah membantu dan mendukung seluruh proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Aguilar, C. A., & Viveros, T. (2019). Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. *F1000Research*, 8 (370), 1–9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18983.1>
- Dubey, D. K., Dora, J., Kumar, A., & Gulsan, R. K. (2013). A Multipurpose Tree- *Moringa oleifera*. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 2(1), 415–423.
- Heriansyah, T. (2013). Pengaruh Berbagai Durasi Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lipid Tikus Putih (*Rattus Novergicus* Strain Wistar) Jantan. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 13(3), 144–150. <https://doi.org/10.24815/jks.v13i3.3418>
- Kaur, J. (2019). Retracted: A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2019(5), 1–1. <https://doi.org/10.1155/2019/4301528>
- Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2017). *Robbins Basic Pathology* (10th ed.). Elsevier.
- Maramis, R., Kaseke, M., & Tanudjadja, G. N. (2014). GAMBARAN HISTOLOGI AORTA TIKUS WISTAR DENGAN DIET LEMAK BABI SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK (*annona muricata* L.). *Jurnal E-Biomedik*, 2(2), 431–435. <https://doi.org/10.35790/ebm.2.2.2014.4702>
- Nadem, F., Hanif, M. A., Bhatti, I. A., & Basra, A. M. A. (2020). *Moringa*. *Medicinal Plants of South Asia*, 509–523. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102659-5.00038-0>
- Ogbuehi, I., Adikwu, E., & Oputiri, D. (2014). Lipid Lowering and Appetite Suppressive Effect of Leaves of *Moringa oleifera* Lam. in Rats. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*, 5(3), 103–108. <https://doi.org/10.19026/bjpt.5.5443>
- Rafleian-Kopaei, M., Setorki, M., Doudi, M., Baradaran, A., & Nasri, H. (2014). Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *International Journal of Preventive Medicine*, 5(8), 927–946. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258672/>
- Rajanandh, M., Satishkumar, M., Elango, K., & Suresh, B. (2012). *Moringa oleifera* Lam. A herbal medicine for hyperlipidemia: A pre-clinical report. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2, 5790–5795. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60266-7](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60266-7)
- Romadhoni, D. A., Murwani, S., & Oktavianie, D. A. (2014). *Efek Pemberian Ekstrak Air Daun Kelor (Moringa oleifera lam.) Terhadap Kadar LDL dan HDL Serum Tikus Putih (Rattus norvegicus) Strain Wistar Yang Diberi Diet Aterogenik Effect*. Universitas Brawijaya.
- Sri Wahyu, Andi Sitti Fahrah Arsal, & Indah Chintya Maharani. (2019). Efektivitas Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*). *Green Medical Journal*, 1(1), 97–110. <https://doi.org/10.33096/gmj.v1i1.24>
- Sugiyono. (2018). *Metode Penelitian Pendidikan Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Alfabeta.