



Pengaruh Ekstrak Etanolik Daun Kelor (*Moringa oleifera*, Lam.) Terhadap Ekspresi Reseptor ACE2 Pankreas Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Model Sindrom Metabolik

Lydia Julian^{1*}, Dyah Ratna Budiani², Jarot Subandono³

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia
2. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia
3. Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas, Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

Korespondensi: Lydiajulian22@student.uns.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: *Angiotensin Converting Enzyme 2* merupakan enzim yang berada pada membran sel beberapa organ, salah satunya pankreas. ACE2 memiliki fungsi untuk mengkatalis perubahan angiotensin II menjadi angiotensin 1-7. Pada penderita sindrom metabolik terjadi hiperglikemia, hiperinsulinemia, obesitas, serta resistensi insulin yang meningkatkan produksi angiotensin II dan aktivitas sistem RAS. Ekspresi ACE2 meningkat sebagai kompensasi dari peningkatan sistem RAS. Daun kelor memiliki mampu mengatasi sindrom metabolik. Penelitian bertujuan untuk melihat pengaruh ekstrak etanolik daun kelor terhadap ekspresi reseptor ACE2 pankreas tikus wistar terinduksi sindrom metabolik.

Metode: Penelitian bersifat eksperimental laboratorik dengan *post-test only control group design*. Sampel berupa 30 tikus dibagi kedalam 5 kelompok, KI sebagai kelompok kontrol; KII sebagai kelompok model SM diinduksi STZ-NA serta pakan tinggi lemak; KIII, KIV, dan KV sebagai kelompok model SM diinduksi STZ-NA, pakan tinggi lemak, dengan perlakuan asupan ekstrak etanolik daun kelor selama 28 hari dengan dosis 150 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 350 mg/kgBB. Ekspresi reseptor ACE2 dihitung menggunakan rumus *Intensity Distribution Score*. Analisis menggunakan uji *one-way ANOVA* dan uji *post-hoc Tukey HSD*.

Hasil: Ekspresi reseptor ACE2 tertinggi pada KII (222.56) dan terendah pada KV (188.38). Uji statistik didapatkan ekspresi reseptor ACE2 signifikan ($p < 0.05$) pada KI terhadap KIV dan KV; KII terhadap KIV dan KV. Selain kelompok tersebut didapatkan perbedaan ekspresi reseptor ACE2 yang tidak signifikan ($p > 0.05$).

Kesimpulan: Ekstrak etanolik daun kelor dengan dosis 250 mg/kgBB dan 350 mg/kgBB mampu menurunkan ekspresi reseptor ACE2 pankreas tikus wistar model sindrom metabolik secara signifikan.

Kata Kunci: sindrom metabolik; reseptor ACE2; pankreas; ekstrak daun kelor

ABSTRACT

Introduction: *Angiotensin Converting Enzyme 2* is an enzyme that is present in the cell membranes of several organs, such as pancreas. ACE2 has a function to catalyze the conversion of angiotensin II to angiotensin 1-7. In patients with the metabolic syndrome, there is hyperglycemia, hyperinsulinemia, obesity, and insulin resistance which increases the production of angiotensin II and the activity of the RAS system. ACE2 expression increased compensating for the increase in the RAS system. Moringa leaves have the ability to overcome metabolic syndrome. The aim of this study was to examine the effect of ethanolic extract of Moringa leaves on the expression of ACE2 receptors in the pancreas of Wistar rats induced by metabolic syndrome.

Methods: This study was an experimental laboratory with a *post-test only control group design*. A sample of 30 rats was divided into 5 groups, KI as the control group; KII as a model group of STZ-NA induced SM and high-fat feed; KIII, KIV, and KV as model groups of STZ-NA induced SM, high-fat diet, treated with ethanolic extract of Moringa leaves for 28 days at doses of 150 mg/kg, 250 mg/kg, and 350 mg/kg. ACE2 receptor expression was calculated using the *Intensity Distribution Score* formula. The analysis used the *one-way ANOVA* test and the *Tukey HSD post-hoc test*.

Results: The highest ACE2 receptor expression was on KII (222.56) and the lowest was on KV (188.38). Statistical test showed that ACE2 receptor expression was significant ($p < 0.05$) in KI to KIV and KV; KII against KIV and KV. Apart from these groups, there was no significant difference in ACE2 receptor expression ($p > 0.05$).

Conclusion: *Ethanollic extract of Moringa leaf at doses of 250 mg/kgBW and 350 mg/kgBW was able to significantly reduce the expression of ACE2 receptors in the pancreas of Wistar rats with the metabolic syndrome model.*

Keywords: metabolic syndrome; ACE2 receptors; pancreas; moringa leaf extract

PENDAHULUAN

Gaya hidup sedentari serta pola makan tidak baik dapat memberikan efek samping buruk bagi tubuh dan menimbulkan penyakit-penyakit yang serius, salah satunya dapat menyebabkan sindrom metabolik. Terjadinya sindrom metabolik ini diduga memiliki hubungan dengan pergeseran masyarakat Indonesia menuju kehidupan yang lebih modern (Suhaema, 2015; Haris, 2016). Sindrom metabolik memiliki prevalensi lebih banyak terjadi pada populasi perkotaan di beberapa negara berkembang, contohnya di Indonesia (Saklayen, 2018). Prevalensi sindrom metabolik di Indonesia adalah 23%, dimana prevalensi pada wanita lebih tinggi daripada pria, dengan angka 26,6% dan untuk pria sebanyak 18,3%. Konsumsi makanan manis sebanyak 43,5% atau lebih dari satu kali per hari dapat meningkatkan peluang terkena sindrom metabolik sebesar 6,567 kali (Suhaema, 2015)

Tanda-tanda umum sindrom metabolik yaitu dapat meningkatkan ekspresi Ang II yang memperburuk kondisi sindrom metabolik. Ang II dapat diseimbangkan oleh homolog ACE, yaitu ACE2 yang sifatnya berkebalikan dari Ang II (Cole-Jeffrey *et al.*, 2015; Ames *et al.*, 2019; Ikawaty, 2020). ACE2 merupakan enzim dan berada pada membrane beberapa organ, salah satunya pada pankreas. ACE2 berfungsi untuk mengkatalis perubahan angiotensin II menjadi angiotensin 1-7. Terdapat beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa terdapat peningkatan ekspresi reseptor ACE2 pada individu yang mengalami sindrom metabolik. Ekspresi reseptor ACE2 pun meningkat di pankreas saat terjadinya sindrom metabolik (Chappell, 2014). Pada penelitian mengenai SARS, didapatkan bahwa virus bisa masuk ke pulau Langerhaans dengan kombinasi ke ACE2 dan merusak sel β pankreas serta menyebabkan diabetes akut. Reseptor ACE2 diekspresikan di banyak jaringan dan organ tubuh manusia (Yang, Lin, Ji, and Guo, 2010). Penelitian terdahulu menyatakan bahwa terdapat peningkatan ekspresi reseptor ACE2 pada pasien dengan obesitas, DM-2, dan kadar glukosa yang terganggu (Emilsson *et al.*, 2020).

ACE2 berperan sebagai reseptor esensial dari SARS-CoV-1 serta SARS-CoV-2, virus tersebut masuk ke inang melalui ACE2. SARS-CoV-2 memiliki *protein spike* yang akan pecah menjadi dua subunit yaitu S1 serta S2. Interaksi antara reseptor ACE2 dengan S1 penting untuk infeksi SARS-CoV-1. Beda halnya dengan S1, S2 tidak memiliki interaksi dengan reseptor tetapi berperan dalam fusi membrane virion. Dengan hal ini, mulai masuk proses endositosis, fusi membrane, serta masuk virus SARS-CoV-2 ke sel inang. Salah satu organ dengan ekspresi ACE2 adalah pankreas yang dapat ditemui pada kasus COVID-19, dimana virus ini mampu menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas dan dapat menyebabkan resistensi insulin serta diabetes. Efek pada pankreas ini tidak hanya pada fase akut rawat inap namun dapat berpengaruh pada kesehatan jangka panjang.

Penelitian fitokimia ekstrak *Moringa oleifera*, Lam. melalui GC-MS (*gas chromatography-mass spectroscopy*) menunjukkan 37 komponen aktif kelas terpen, polifenol, asam lemak, fitosterol, dan hidrokarbon alifatik dan menunjukkan afinitas pengikatan yang kuat dengan glikoprotein lonjakan SARS-CoV-2 dan protein RBD-ACE2. Berdasarkan temuan ini, semua komponen terutama β -tocopherol and β -sitosterol dapat diformulasikan sebagai agen terapeutik yang ditargetkan terhadap glikoprotein lonjakan SARS-CoV-2 dan protein lonjakan RBD-ACE2 (Siddiqui, 2022). Pada penelitian sebelumnya mengenai efek daun kelor pada ekspresi ACE2 di duodenum tikus wistar jantan dengan sindrom metabolik terinduksi, didapatkan hasil bahwa dengan ekstrak etanolik daun kelor dapat

berpengaruh terhadap ekspresi ACE2 karena dapat menekan ekspresi ACE2 di duodenum tikus wistar tersebut (Haningtyas, 2022).

Seluruh bagian tanaman kelor memiliki manfaat bagi tubuh menurut penelitian sebelumnya. Namun, belum banyak diteliti pengaruh etanolik daun kelor di pankreas pada keadaan sindrom metabolik. Oleh karena itu, penelitian dilakukan untuk melihat dampak dari ekstrak etanolik daun kelor terhadap reseptor ACE2 pankreas tikus wistar jantan dengan pewarnaan IHC untuk ACE2.

METODE

Jenis penelitian berupa eksperimental laboratorik. Rancangan penelitian yang dipakai adalah *Posttest Only Control Group Design*. Pada rancangan penelitian menggunakan kelompok kontrol sebagai pembandingan terhadap kelompok perlakuan, dan ekspresi ACE2 pada jaringan pankreas tikus wistar putih (*Rattus Norvegicus*) dilihat melalui perbandingan dari hasil akhir setelah diberikan perlakuan saja.

Penelitian berlokasi di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Populasi penelitian yang dipakai adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yaitu tikus wistar dengan beberapa kriteria, yaitu: tikus jantan galur wistar, usia sekitar 2 – 3 bulan, serta memiliki berat yaitu 150 – 200 gram. Tikus yang memiliki cacat fisik, mati selama penelitian, serta memiliki gejala sakit tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Penelitian ini menggunakan 5 kelompok sampel yang berisi 6 ekor tikus, dengan total 30 ekor tikus.

Teknik dalam pengambilan sampel penelitian menggunakan metode *purposive sampling*. Seluruh jenis analisis data dilakukan menggunakan Statistical Product and Service Solution (SPSS) for Windows. Data pencapaian sindrom metabolik disajikan rerata \pm standar deviasi dan persentase. Normalitas distribusi data histopatologi sesudah diberi ekstrak daun kelor diamati dengan uji Shapiro-Wilk dikarenakan jumlah sampel <50 lalu uji one-way ANOVA serta posthoc HSD. Uji one-way ANOVA dipilih karena skala data bersifat numerik serta terdapat >2 kelompok yang tidak berpasangan. Setelah itu, untuk menilai korelasi dosis ekstrak etanolik daun kelor dengan ekspresi ACE2, dilakukan uji regresi linier sederhana. Penelitian ini sudah lulus kelayakan etik dari komisi etik penelitian RSUD Dr. Moewardi Nomor: 1.578 / XII / HREC / 2022.

HASIL

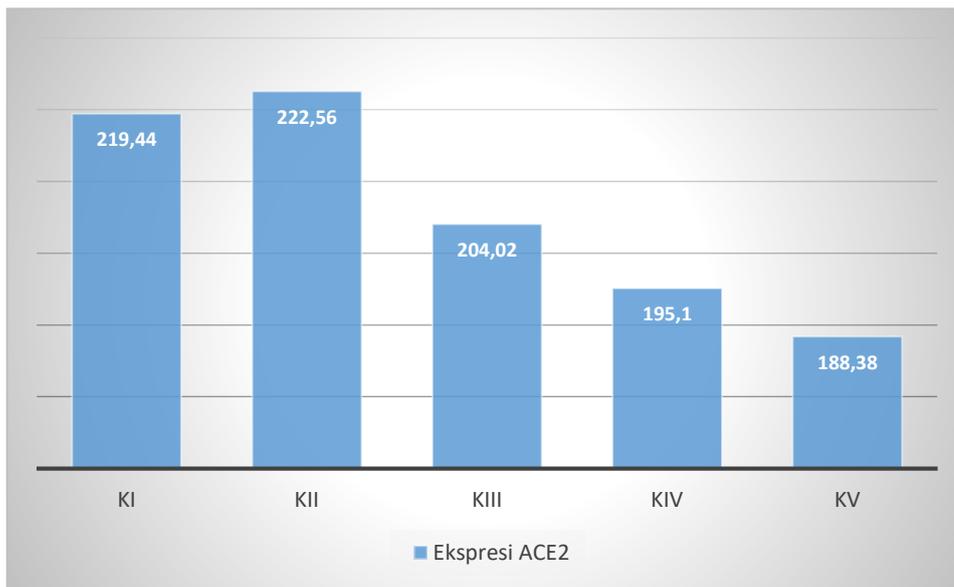
Pencapaian Kondisi Sindrom Metabolik

Data primer parameter klinis menunjukkan adanya peningkatan berat badan $>8\%$, kadar trigliserida >150 mg/dL, kadar gula darah puasa dan gula darah sewaktu >250 mg/dL, kadar HDL <35 mg/dL, dan kadar LDL >70 mg/dL.

Ekspresi ACE2 Pankreas

Rerata skor IDS ekspresi ACE2 pankreas menunjukkan rerata skor IDS tertinggi pada kelompok KII (222,56) dan terendah pada kelompok KV (188,38). Gambar 1 menggambarkan rerata skor IDS ACE2 diurutkan dari yang tertinggi ke terendah adalah KII, KI, KIII, KIV, dan KV.

Hasil uji Shapiro-Wilk menunjukkan nilai p untuk tiap kelompok adalah $>0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa data dari kelima kelompok tikus hewan coba terdistribusi secara normal. Hasil dari uji One-Way ANOVA didapatkan nilai signifikan 0.000 ($p<0.05$) yang menandakan bahwa ada perbedaan rerata ekspresi ACE2 di jaringan pankreas antar kelompok tikus hewan coba yang signifikan, sehingga dilakukanlah uji Post Hoc Tukey agar dapat dilihat apakah terdapat perbedaan rerata ekspresi ACE2 yang bermakna antar kelompok tikus hewan coba. Hasil dari uji Post Hoc Tukey dijelaskan pada tabel 1.



Gambar 1. Rerata Skor IDS ACE2 Pankreas

Tabel 1. Hasil uji *Post Hoc Tukey* ACE2 Pankreas

Kelompok	Terhadap Kelompok	Nilai <i>p</i>	Perbedaan
KI	KII	0.988	Tidak Bermakna
	KIII	0.142	Tidak Bermakna
	KIV	0.006	Bermakna
	KV	0.000	Bermakna
KII	KIII	0.053	Tidak bermakna
	KIV	0.002	Bermakna
	KV	0.000	Bermakna
KIII	KIV	0.632	Tidak bermakna
	KV	0.133	Tidak bermakna
KIV	KV	0.827	Tidak bermakna

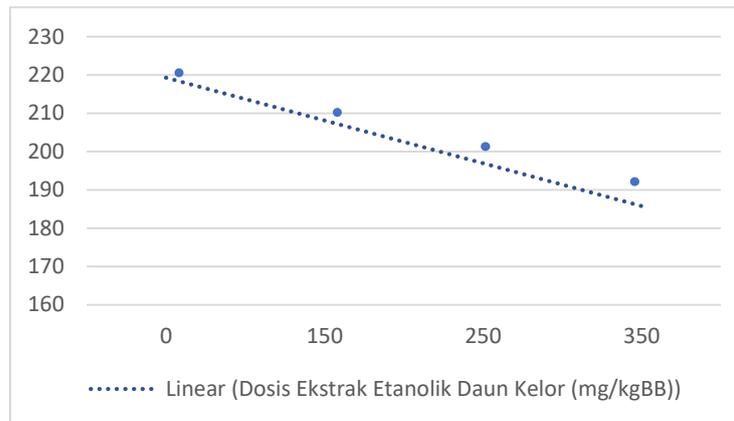
Berdasarkan tabel 1, dijelaskan bahwa terdapat beberapa perbedaan bermakna ekspresi ACE2 jaringan pankreas antar kelompok tikus hewan coba. Antara KI dengan KII ditemukan adanya perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0.05$) memperlihatkan bahwa dengan diinduksi oleh sindrom metabolik dapat memberikan pengaruh pada ekspresi ACE2 di jaringan pankreas tikus hewan coba namun tidak signifikan. Antara KII dengan KIV dan KV ditemukan adanya perbedaan yang bermakna. Pemberian ekstrak etanolik daun kelor dengan dosis 250 mg/kgBB dan 350 mg/kg/BB mampu memberikan pengaruh yang signifikan terhadap ekspresi ACE2 pada jaringan pankreas tikus hewan coba dengan sindrom metabolik, hal tersebut disebabkan oleh nilai signifikan $p < 0.05$.

Pengaruh Dosis Ekstrak Etanolik Daun Kelor dengan Ekspresi ACE2

Uji regresi linier sederhana dilakukan untuk melihat pengaruh dosis ekstrak etanolik daun kelor terhadap ekspresi ACE2 pankreas. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 2 serta Gambar 2

Tabel 2. Hasil Uji Linier Dosis Ekstrak Etanolik Daun Kelor dengan Tingkat Ekspresi ACE2

Fungsi Grafik Linear	Sig.	R	R Square
$y = 1652.589 - 7.235x$	0.000	0.843	0.711



Gambar 2. Hasil Uji Linier Dosis Ekstrak Etanolik Daun Kelor dengan Tingkat Ekspresi ACE2

Hasil uji regresi linier sederhana didapatkan bahwa persamaan linier berdasarkan rumus $Y = a + bX$ adalah $y = 1652.589 - 7.235x$. Nilai a merupakan angka konstanta bernilai 1652.589 yang berarti bahwa jika tidak diberikan dosis ekstrak etanolik daun kelor maka nilai konsisten dari ekspresi ACE2 pankreas adalah sebesar 1652.589. Sedangkan, nilai b merupakan angka koefisien regresi dan bernilai -7.235 dimana ini menunjukkan bahwa setiap penambahan 1% dosis ekstrak etanolik daun kelor maka dapat menurunkan tingkat ekspresi ACE2 pankreas sebesar 7.235.

PEMBAHASAN

Pencapaian Kondisi Sindrom Metabolik

Kriteria yang dapat disebut sindrom metabolik menurut NCEP ATP III adalah saat memenuhi 3 dari 5 kriteria yang telah ditetapkan, yaitu $GDP \geq 110$ mg/dL, trigliserida ≥ 150 mg/dL, HDL-C untuk pria < 40 mg/dL dan untuk wanita < 50 mg/dL, tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg, serta obesitas sentral (Rini, 2015; Rochlani *et al.*, 2017). Kondisi sindrom metabolik dapat dicapai pada tikus menurut Suman *et al.*, dilihat dari meningkatnya berat badan $> 8\%$ dari berat badan semula, GDP ataupun GDS > 200 mg/dL, kolesterol total > 110 mg/dL, tekanan darah > 130 mmHg, serta kadar *high density level* < 35 mmHg.

Tabel 3. Data pencapaian sindrom metabolik

	KI	KII	KIII	KIV	KV
Kadar Trigliserida	80,93±3,33	151,31±6,44	149,11±3,14	155,63±1,96	150,12±3,30
Kadar HDL	82,85±3,13	25,84±2,36	24,63±3,14	25,84±2,66	26,32±2,03
Kadar LDL	27,31±2,30	95,24±2,98	86,27±7,06	85,85±7,12	80,95±3,12
Kadar GDP	75,33±0,87	273,44±3,81	271,34±4,37	272,69±4,53	270,73±1,70
Kadar GDS	95,39±1,35	293,49±3,61	291,66±4,49	292,74±3,97	291,19±1,75

Berdasarkan data yang didapatkan menunjukkan bahwa kelompok hewan coba KII, KIII, KIV, serta KV telah memenuhi 3 kriteria sindrom metabolik menurut NCEP ATP III, yaitu trigliserida melebihi batas normal, HDL < 35 mg/dL, serta GDP > 110 mg/dL. Kriteria sindrom metabolik berdasarkan Suman *et al.* (2016) yang dicapai oleh kelompok hewan coba yang diinduksi yaitu terjadi

berat badan yang meningkat 8% dari berat badan semula, trigliserida melebihi batas normal, GDP, serta GDS lebih dari batas normal. Kelompok kontrol negatif atau KI memiliki berat badan, kadar trigliserida, kadar HDL, serta kadar glukosa darah yang normal. Kesimpulan nya adalah KII, KIII, KIV, serta KV sudah memenuhi kondisi sindrom metabolik dilihat dari kriteria NCEP ATP III dan juga kriteria Suman *et al.*, (2016).

Ekspresi ACE2 Pankreas

Pengamatan preparat menunjukkan gambaran yang berbeda untuk tiap kelompok hewan coba. Perbedaan yang dilihat adalah pada warna dari sel-sel pada pulau Langerhans, dimana pada kelompok KI serta KII konsentrasi ekspresi ACE2 dengan positif kuat sangat banyak dan berkelompok ditandai dengan warna coklat tua. Sedangkan, pada kelompok KIII, KIV, serta KV konsentrasi ekspresi ACE2 banyak ditemui positif sedang dan juga lemah dibanding positif kuatnya. Perhitungan dengan rumus *Intensity Distribution Score* (IDS) pada preparat histopatologi pankreas tikus hewan coba pada semua kelompok menunjukkan hasil rata-rata skor IDS dari ACE2 yang berbeda. Rata-rata skor IDS ACE2 adalah KI sebesar 219.44, KII sebesar 222.56, KIII sebesar 204.02, KIV sebesar 195.10, serta KV sebesar 188.38. Rata-rata skor IDS ekspresi ACE2 pankreas dari paling rendah ke paling tinggi adalah KV, KIV, KIII, KI, dan KII.

Setelah itu, didapatkan hasil uji *Shapiro-Wilk* p tiap kelompok hewan coba $>0,05$ sehingga menunjukkan bahwa persebaran data skor IDS ekspresi ACE2 pankreas adalah normal dan memenuhi kriteria untuk dilanjutkan pengujian dengan *unpaired t-test* serta *One Way* ANOVA. Sesudah dilakukan uji *unpaired t-test* antara KI dan KII, ditemukan adanya perbedaan tingkat ekspresi ACE2 pankreas tetapi tidak signifikan, walaupun rata-rata skor IDS KII lebih tinggi dibanding rata-rata skor IDS KI. Kelompok KII dengan hewan coba sindrom metabolik terinduksi mempunyai rata-rata skor IDS ekspresi ACE2 sebesar 222.56 dari 300, yang menandakan adanya kenaikan rata-rata skor IDS dibandingkan dengan KI. Berdasarkan hal tersebut, kondisi sindrom metabolik terbukti dapat meningkatkan ekspresi ACE2 yang disebabkan karena kompensasi dari aktivitas system RAS yang meningkat (Emilsson *et al.* 2020).

Uji *One Way* ANOVA menunjukkan $p = 0.00$ ($p < 0.05$) yang menandakan ekspresi ACE2 pada tiap kelompok hewan coba memiliki perbedaan yang signifikan. Kemudian, perbedaan tingkat ekspresi ACE2 ini diuji menggunakan *Post-hoc Tukey HSD*.

Pengaruh Dosis Ekstrak Etanolik Daun Kelor dengan Ekspresi ACE2

Hubungan peningkatan dosis ekstrak etanolik daun kelor dengan tingkat ekspresi ACE2 pankreas tikus di tiap kelompok diuji dengan metode regresi linier sederhana. Metode regresi linier sederhana ini untuk mengetahui bagaimana respon tingkat ekspresi ACE2 pankreas terhadap peningkatan berbagai dosis ekstrak etanolik daun kelor yang diberikan.

Besar nilai korelasi atau nilai R antara dosis ekstrak etanolik daun kelor terhadap tingkat ekspresi ACE2 adalah sebesar 0.843. Nilai koefisien determinasi (KD) atau *R square* adalah 0.711 yang memperlihatkan bahwa pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat sebesar 71,1%. Selain itu didapatkan data bahwa nilai signifikansi (*Sig.*) adalah 0.000 yang menunjukkan bahwa $p < 0.05$. Hal ini membuktikan bahwa model persamaan regresi signifikan serta memenuhi kriteria linieritas.

Hasil uji regresi linier sederhana didapatkan bahwa persamaan linier berdasarkan rumus $Y = a + bX$ adalah $y = 1652.589 - 7.235x$. Nilai a merupakan angka konstanta bernilai 1652.589 yang berarti bahwa jika tidak diberikan dosis ekstrak etanolik daun kelor maka nilai konsisten dari ekspresi ACE2 pankreas adalah sebesar 1652.589. Sedangkan, nilai b merupakan angka koefisien regresi dan bernilai -7.235 dimana ini menunjukkan bahwa setiap penambahan 1% dosis ekstrak etanolik daun kelor maka dapat menurunkan tingkat ekspresi ACE2 pankreas sebesar 7.235.

ACE2 merupakan glikoprotein integral membran tipe 1 dan menjadi reseptor bagi SARS-CoV2 serta mampu mengubah konformasi dari membran sel inang dan membuat SARS-Cov2 mudah masuk ke sel inang (Koentjoro *et al.*, 2020). Ekspresi ACE2 yang mengalami peningkatan dapat menyebabkan meningkatnya risiko terkena SARS-Cov2. Dalam keadaan normal, tubuh banyak mengekspresi ACE2, sehingga risiko terinfeksi SARS-CoV2 saat keadaan sehat pun cukup tinggi. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa individu dengan kondisi obesitas, berat badan berlebih, serta DM tipe-2 mengalami peningkatan ekspresi ACE2 (Emilsson *et al.* 2020). Dalam sindrom metabolik terjadi peningkatan kolesterol, dimana hal tersebut dapat meningkatkan interaksi virus SARS-CoV2 dengan ACE2 sehingga proses tersebut memudahkan infeksi virus masuk ke dalam tubuh. Jaringan adiposa mampu menjadi tempat beberapa virus bergantung untuk tempat hidupnya yang menandakan obesitas memiliki pengaruh dari infeksi SARS-CoV2 yang lebih parah (Novaes Matias *et al.*, 2020).

SARS-CoV2 dapat mengubah profil lemak individu sehat, jika terjadi pada penderita obesitas maka dapat meningkatkan infeksi dimana profil lemak pada penderita obesitas sudah terganggu. Saat terinfeksi, dapat terjadi inflamasi yang tinggi sehingga dapat memperparah gangguan pada profil lemak. PTPRQ (*Protein tyrosine phosphatase receptor type q*) merupakan protein tirosin fosfatase yang berfungsi untuk meregulasi sinyal serta regulator negatif dari diferensiasi *stem cell* mesenkim ke adiposit. Ekspresi PTPRQ yang turun dapat menyebabkan berat badan yang berkurang. EGR2 (*Early growth response 2*) berfungsi untuk meregulasi diferensiasi sel lemak IL-6. Gen PTPRQ serta EGR2, berperan dalam proses deposisi lemak, saat terjadi infeksi SARS-CoV2 mengalami penurunan regulasi. SOC3 (*Supressor of cytokine signaling 3*) sebagai respon terhadap infeksi SARS-CoV2 mengalami peningkatan regulasi. Hal tersebut sejalan dengan mekanisme pada sindrom metabolik yang terganggu, SOC3 meningkat dan menghambat transduksi leptin serta stikon lain hingga terjadi resistensi leptin. SREBP (*Sterol response element binding protein*) merupakan faktor transkripsi yang dihubungkan dengan adipogenesis, lipogenesis, serta homeostatis kolesterol hingga lipotoksitas tidak terjadi. Pada penderita obesitas, ekspresi SSREBP menurun dan menyebabkan terjadinya regulasi ekspresi ACE2 yang meningkat (Al Heialy *et al.*, 2020). Oleh sebab itu, dosis ekstrak etanolik daun kelor yang meningkat mampu menurunkan rata-rata skor IDS ekspresi ACE2 di bawah kelompok tikus normal dan dapat disimpulkan dapat mengurangi risiko terinfeksi SARS-CoV2.

Ekstrak etanolik daun kelor mampu menurunkan hipoglikemia dengan cara menurunkan gluconeogenesis serta membantu regenerasi hepatosit serta sel β pankreas tikus. Salah satu komponen pada daun kelor yaitu asam klorogenik mampu meningkatkan aktivitas insulin dengan cara memicu AMPK (*AMP-activated protein kinase*). Selain itu, kaempferol yaitu golongan flavonoid dapat memperbaiki *intake* glukosa, glikolisis, sintesis glikogen, ekspresi GLUT-4 pada otot rangka, serta aktivitas AMPK. Komponen lain yaitu polifenol dapat menaikkan sekresi GLP1 serta menghambat DPP4 (*dipeptidyl peptidase*) dengan pengaruh pada sensitivitas serta sekresi insulin. Ekstrak etanolik daun kelor pada tikus sindrom metabolik, menurut Lopez, mampu mengurangi lingkaran perut, menurunkan kadar trigliserida, serta memperbaiki toleransi glukosa. Sehingga, perbaikan dalam kondisi sindrom metabolik dapat mengurangi ekspresi ACE2 di jaringan.

Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa ekstrak etanolik daun kelor mampu meningkatkan respon dari jaringan terhadap insulin, sebab dalam plasma ada penurunan kadar insulin serta resistensi insulin yang berkurang pada kelompok pemberian ekstrak etanolik daun kelor daripada dengan kelompok kontrol. Hal tersebut dikarenakan adanya efek stimulasi yang meningkat di *post receptor insulin signaling pathway* atau karena peningkatan adiponectin menyebabkan efek sensitivitas insulin dengan aktivasi AMPK serta PPAR- α *signaling pathway*. Ekstrak etanolik daun kelor pada tikus dengan diet tinggi lemak serta fruktosa dapat menyebabkan penurunan kadar GDP serta menurunkan lemak di abdomen dan menurunkan *body mass index* secara signifikan. Pemberian ekstrak etanolik daun kelor mampu membuat penurunan tekanan darah dibandingkan dengan kelompok kontrol yang

disebabkan karena penurunan aktivitas *nitric oxide* endotel atau perbaikan dari disfungsi endotel (Irfan *et al.*, 2020).

Ekstrak etanolik daun kelor bukan hanya membuat tingkat ekspresi ACE2 menurun, tetapi juga dapat menghambat reseptor ACE2 dengan cara *blocking*. Oleh karena itu, ada dua kemungkinan cara dari ekstrak etanolik daun kelor dalam melawan peningkatan ekspresi ACE2 yang dapat meningkatkan risiko COVID-19, yaitu dengan cara mengurangi tingkat ekspresi ACE2 dan berikatan dengan sisi aktif dari reseptor ACE2 sebagai *inhibitor*.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan tingkat ekspresi reseptor ACE2 di jaringan pankreas antar kelompok hewan uji model sindrom metabolik dengan pemberian ekstrak etanolik daun kelor dibandingkan dengan kelompok normal dan kelompok kontrol positif, dapat dilihat dari penurunan skor IDS (*Intensity Distribution Score*) ACE2 pada pankreas tikus wistar sindrom metabolik terinduksi. Ekstrak etanolik daun kelor (*Moringa oleifera*, Lam.) dosis 250 mg/kgBB dan 350 mg/kgBB dapat menurunkan tingkat ekspresi reseptor ACE2 di jaringan pankreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan model sindrom metabolik terinduksi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Riza Novierta Pesik, dr., M.Kes yang sudah memberi kritik dan saran dalam penelitian serta penulisan laporan penelitian, serta kepada seluruh staf Skripsi FK UNS, staf Akademik Prodi Kedokteran FK UNS, serta staf Laboratorium Patologi Anatomi FK UNS yang sudah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Heialy S, Hachim MY, Senok A, Gaudet M, Abou Tayoun A, Hamoudi R, Alsheikh-Ali A and Hamid Q (2020). Regulation of Angiotensin- Converting Enzyme 2 in Obesity: Implications for COVID-19. *Frontiers in Physiology*, 11. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.555039>.
- Ames MK, Atkins CE and Pitt B (2019). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), pp.:363–382. doi: <https://doi.org/10.1111/jvim.15454>.
- Chappell CM, Marshall AC, Alzayadneh EM, Shaltout HA, Diz DI, 2014, Update on the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin (1–7)-Mas receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways, *Frontiers in Endocrinology*, 4: (1-13)
- Cole-Jeffrey CT, Liu M, Katovich MJ, Raizada MK and Shenoy V (2015). ACE2 and Microbiota: Emerging Targets for Cardiopulmonary Disease Therapy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 66(6), pp.: 540–550. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000307>.
- Emilsson V, Gudmundsson E f., Aspelund T, Jonsson BG, Gudjonsson A, Launer LJ, Lamb JR, Gudmundsdottir V, *et al.* (2020). ACE2 Levels Are Altered in Comorbidities Linked to Severe Outcome in COVID-19. *medRxiv*, pp.: 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.06.04.20122044>.
- Haningtyas, N., Budiani, DR., Subandono, J. (2022). Ekstrak Etanolik Daun Kelor (*Moringa oleifera*, Lam.) Menurunkan Ekspresi Reseptor ACE2 (Pintu Masuk SARS-CoV-2) Duodenum Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Model Sindrom Metabolik Terinduksi. Vol. 1 No. 2 (2022): Plexus Medical Journal. <https://doi.org/10.20961/plexus.v1i2.26>
- Haris S, Tambunan T (2016). Hipertensi Pada Sindrom Metabolik. *Sari Pediatri*, 11(4), pp.: 257. doi: <https://doi.org/10.14238/sp11.4.2009.257-63>.

- Ikawaty R (2020). Dinamika Interaksi Reseptor ACE2 Dan SARS-CoV-2 Terhadap Manifestasi Klinis COVID-19. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 1(2), pp.: 70–76. doi: <https://doi.org/10.24123/kesdok.v1i2.2869>.
- Irfan HM, Khan NAK and Asmawi MZ (2020). Moringa Oleifera Lam. Leaf Extracts Reverse Metabolic Syndrome in Sprague Dawley Rats Fed High-Fructose High Fat Diet for 60-Days. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 0(0), pp.: 1–7. doi: <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1762661>.
- Koentjoro MP, Donastin A and Prasetyo EN (2020). Potensi Senyawa Bioaktif Tanaman Kelor Penghambat Interaksi Angiotensin-Converting Enzyme 2 Pada Sindroma Sars-Cov-2. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBi)*, 7(2), pp.: 259–270. doi: <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.4156>.
- Novaes Matias J, Sorrentino dos Santos Campanari G, Achete de Souza G, Marinho Lima V, José Tofano R, Rucco Penteadó Detregiachi C and M. Barbalho S (2020). Metabolic Syndrome and COVID-19. *AIMS Bioengineering*, 7(4), pp.: 242–253. doi: <https://doi.org/10.3934/bioeng.2020021>.
- Rini S (2015). Sindrom Metabolik. *Fakultas Kedokteran Universitas Lampung*, 4(4), pp.: 88–93.
- Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S and Mehta JL (2017). Metabolic Syndrome: Pathophysiology, Management, and Modulation by Natural Compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 11(8), pp.: 215–225. doi: <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>.
- Saklayen M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports*, 20(2), 12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
- Siddiqui S, Upadhyay S, Ahmad R, Barkat MA, Jamal A, Alothaim AS, Hassan MZ, *et al.* Interaction of Bioactive Compounds of Moringa oleifera Leaves with SARS-CoV-2 Proteins to Combat COVID-19 Pathogenesis: a Phytochemical and In Silico Analysis. *Appl Biochem Biotechnol*. 2022 Jul 15:1–27. doi: <https://doi.org/10.1007/s12010-022-04040-1>. Epub ahead of print. PMID: 35838886; PMCID: PMC9283843.
- Suhaema, Herta M (2015). "Pola Konsumsi dengan Terjadinya Sindrom Metabolik." *Kesmas: Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, vol. 9, no. 4, 1 May. 2015, pp. 340-347, doi: <https://doi.org/10.21109/kesmas.v9i4.741>.
- Suman RK, Ray Mohanty I, Borde MK, Maheshwari U and Deshmukh YA (2016). Development of an Experimental Model of Diabetes Co-Existing with Metabolic Syndrome in Rats. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2016. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/9463476>.