

**EFEK FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KELOR  
(*Moringa oleifera*) TERHADAP STRES ENDOTEL  
PADA TIKUS MODEL SEPSIS**  
**(Kajian Molekuler Ekspresi NF- $\kappa$ B, *e-Selectin*, Kadar hs-CRP,  
MDA, Heparanase dan Histopatologi Aorta dan Ginjal)**

**DISERTASI**

**Disusun Sebagai Persyaratan Untuk Mencapai Gelar Doktor  
Pada Program Studi Ilmu Kedokteran (S3)  
Minat Utama Biomolekuler**



**Oleh:**

**TATAR SUMANDJAR**

**NIM: T501208003**



**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN (S3)  
PASCASARJANA UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA  
2020**

**EFEK FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KELOR  
(*Moringa oleifera*) TERHADAP STRES ENDOTEL  
PADA TIKUS MODEL SEPSIS  
(Kajian Molekuler Ekspresi NF- $\kappa$ B, *e-Selectin*, Kadar hs-CRP,  
MDA, Heparanase dan Histopatologi Aorta dan Ginjal)**

**DISERTASI**

Disusun Oleh

**Tatar Sumandjar  
NIM T501208003**

Komisi Promotor	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Promotor	Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr. SpPD, K-GH, FINASIM NIP. 19480719 197609 1 001		..... 26/02/2020
Ko-Promotor I	Dono Indarto, dr, M. Biotech. St, Ph.D. NIP. 19670104 199601 1 001	.....	.....
Ko-Promotor II	Brian Wasita, dr, SpPA, Ph.D. NIP. 19790722 200501 1 003		.....

**Telah dinyatakan memenuhi syarat  
Pada tanggal**

Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran S3  
Pascasarjana UNS



**Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp. OG(K)  
NIP. 19530331 198202 1 003**



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET

Jl. Ir. Sutami 36A Kentingan Surakarta 57126  
Telp Rektor:642283 Ka.Biro:646655 PR. dan Bag. Lain: 646994, 646624, 646761. Fax. 646655

**SURAT YUDISIUM**  
**NO: 176 /UN27/PP/2020**

Rektor selaku Ketua Penguji Ujian Terbuka Disertasi dari:

Nama : Tatar Sumandjar  
NIM : T501208005  
Program Studi : Ilmu Kedokteran S3  
Hari, Tanggal : Selasa, 28 Januari 2020  
Judul Disertasi : EFEK FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KELOR (Moringa Oleifera)  
TERHADAP STRESS ENDOTEL PADA TIKUS MODEL SEPSIS

Menyatakan bahwa promovendus telah lulus ujian terbuka promosi Doktor berpredikat **Sangat Memuaskan** dengan **IPK 3.86 (Tiga Koma Delapan Puluh Enam)**

**TIM PENGUJI**

1. Prof. Dr. Jamal Wiwoho, S.H., M.Hum.  
NIP. 196111081987021001
2. Prof. Drs. Sutarno, M.Sc., Ph.D.  
NIP 19600809 1986121001
3. Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr.,Sp.PD-KGH,FINASIM  
NIP. 19480719 197609 1 001
4. Dr. Reviono.,dr.,SpP (K)  
NIP. 196510302003121001
5. Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp.OG(K)  
NIP. 195303311982021003
6. Dono Indarto, dr.M.Biotech.St,Ph.D  
NIP. 196701041996011001
7. Brian Wasita, dr., P.hD.,Sp.PA  
NIP. 197907222005011003
8. Vitri Widyaningsih, dr., MS.,PhD  
NIP. 198204232008012011
9. Dr. Risya Cilmiaty AR.,drg.,M.Si.,SpKG  
NIP. 195807101986102001
10. Prof. Dr. Suhendro.,dr.,SpPD.,SpPD KPTI  
NIP.196008281985121001

**TANDA TANGAN**

1.....  
2.....  
3.....  
4.....  
5.....  
6.....  
7.....  
8.....  
9.....  
10.....



Surakarta, 28 Januari 2020

Rektor

Prof. Dr. Jamal Wiwoho, S.H., M.Hum.  
NIP. 196111081987021001

### PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa:

1. Disertasi yang berjudul “EFEK FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP STRES ENDOTEL PADA TIKUS MODEL SEPSIS (Kajian Molekuler Ekspresi NF- $\kappa$ B, *e-Selectin*, Kadar hs-CRP, MDA, Heparanase dan Histopatologi Aorta dan Ginjal)” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam disertasi ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik disertasi berserta gelar Doktor saya dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang – undangan yang berlaku.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi disertasi pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai penulis dan program Pascasarjana UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dan ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 28 Januari 2020



Tatar Sumandjar

NIM T501208003

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Sepsis adalah sindroma klinis yang ditandai dengan adanya disfungsi organ yang mengancam jiwa, yang disebabkan oleh disregulasi respons inang terhadap infeksi. Sepsis masih merupakan masalah kesehatan yang besar dengan angka kematian yang sangat tinggi dan memerlukan penanganan dengan biaya yang tinggi. Di samping terapi baku sepsis dipandang perlu untuk pemberian terapi suplementatif untuk mengendalikan respons inflamasi diantaranya dengan pemberian sediaan daun kelor.

**Metode:** Jenis penelitian adalah eksperimental laboratorik, menggunakan *the post test only control group design*. Penelitian dilakukan pada tikus model sepsis yaitu diinjeksi dengan *Lipopolysaccharide* (LPS): 0,25 mg/KgBB/hari secara intraperitoneal. Kemudian pemberian daun kelor berupa daun kelor yang difraksinasi dengan etil asetat (fraksi MO-EA), yang dipelihara di PAU UGM, Yogyakarta. Sebanyak 30 tikus putih jantan Wistar dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari 6 tikus yaitu: kelompok kontrol normal (KN), kelompok negatif (KP) dan kelompok perlakuan: P1, P2, dan P3 masing-masing diberikan fraksi MO-EA sejak hari H-5 sampai dengan H+7, berturut-turut dengan dosis 10, 20, dan 40 mg/KgBB/hari, perorale. Variabel yang diamati dalam penelitian ini dilakukan pada hari ke 3 dan 7 setelah induksi LPS. Statistik menggunakan uji Anova dan uji *Kruskal Wallis*. Tingkat signifikansi yang digunakan dalam penelitian ini  $p \leq 0,05$ .

**Hasil:** Penelitian ini menunjukkan bahwa fraksi MO-EA menurunkan ekspresi NF- $\kappa$ B sel endotel aorta ( $p=0,007$ ), *e-Selectin* sel endotel aorta ( $p=0,022$ ) dan sel tubulus proksimalis ginjal ( $p=0,021$ ), kadar hs-CRP hari ke 3 ( $p=0,010$ ) dan ke 7 ( $p=0,023$ ), MDA hari ke 3 ( $p=0,014$ ) dan ke 7 ( $p=0,001$ ), heparanase hari ke 3 ( $p=0,001$ ) dan ke 7 ( $p=0,001$ ), dan histopatologi aorta ( $p=0,014$ ) dan ginjal ( $p=0,001$ ). Sedangkan fraksi MO-EA menurunkan ekspresi NF- $\kappa$ B sel tubulus proksimalis ginjal secara tidak bermakna ( $p=0,073$ ).

**Kesimpulan:** Efek fraksi MO-EA menurunkan ekspresi NF- $\kappa$ B sel endotel aorta, *e-Selectin* sel endotel aorta dan sel tubulus proksimalis ginjal, kadar hs-CRP, MDA, heparanase, dan histopatologi aorta dan ginjal pada tikus model sepsis, sedangkan efek fraksi MO-EA tidak menurunkan ekspresi NF- $\kappa$ B sel tubulus proksimalis ginjal pada tikus model sepsis.

**Kata kunci:** Fraksi MO-EA, Sepsis, Heparanase, Stres Endotel

## ABSTRACT

**Background:** Sepsis is a clinical syndrome characterized by dysfunction of organs that control the psyche, which is caused by dysregulation of the response to infection. Sepsis is still a major health problem with a very high mortality rate and high cost treatment is needed. In addition to standard sepsis therapy it is deemed necessary for supplementary therapy to control the inflammatory response including the provision of Moringa leaf preparations.

**Method:** This type of research is an experimental laboratory, using the post test only control group design. The study was conducted on sepsis model rat that were injected with Lipopolysaccharide (LPS): 0.25 mg/KgBB/day intraperitoneally. Then giving Moringa leaves in the form of Moringa leaves which are fractionated with ethyl acetate (MO-EA fraction), which is keep at PAU UGM, Yogyakarta. A total of 30 male Wistar white rats were divided into 5 treatment groups, each group consisted of 6 rats consisting of a normal control group (KN), a negative group (KP) and a treatment group: P1, P2, and P3 each given a MO-EA fraction. from day -5 to day +7, respectively at doses of 10, 20, and 40 mg/KgBB/day, round. The variables observed in this study were carried out on days 3 and 7 after LPS induction. Statistics use the Anova test and the Kruskal Wallis test. The level of significance used in this study was  $p \leq 0.05$ .

**Results:** This study showed that the MO-EA fraction reduced the expression of NF- $\kappa$ B aorta endothelial cells ( $p=0.007$ ), e-selectin aorta endothelial cells ( $p=0.022$ ) and kidney proximal tubular cells ( $p=0.021$ ), hs-CRP levels of the day 3rd ( $p=0.010$ ) and 7th ( $p=0.023$ ), MDA 3rd day ( $p=0.014$ ) and 7th ( $p=0.001$ ), heparanase day 3 ( $p=0.001$ ) and 7th ( $p=0.001$ ), and aorta histopathology ( $p=0.014$ ) and kidney ( $p=0.001$ ). While the MO-EA fraction decreased the expression of NF- $\kappa$ B renal proximal tubular cells insignificantly  $p=0.073$ .

**Conclusion:** The effect of MO-EA fraction decreases NF- $\kappa$ B expression of aorta endothelial cells, e-Selectin aorta endothelial cells and kidney proximal tubular cells, levels of hs-CRP, MDA, heparanase, and aorta and kidney histopathology in rat models of sepsis, whereas the effect of the MO-EA fraction did not decrease the expression of NF- $\kappa$ B kidney proximal tubular cells in rat model of sepsis.

**Keywords:** MO-EA fraction, Sepsis, Heparanase, Endothelial Stress

**RINGKASAN DISERTASI****EFEK FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KELOR (*Moringa oleifera*)  
TERHADAP STRES ENDOTEL PADA TIKUS MODEL SEPSIS  
(Kajian Molekuler Ekspresi NF- $\kappa$ B, *e-Selectin*, Kadar hs-CRP,  
MDA, Heparanase dan Histopatologi Aorta dan Ginjal)**

Tatar Sumandjar

T501208003

Sepsis adalah sindroma klinis yang ditandai dengan adanya disfungsi organ yang mengancam jiwa, yang disebabkan oleh disregulasi respons imun terhadap infeksi. Masalah infeksi dengan komplikasi sepsis masih menjadi masalah kesehatan baik di negara maju maupun di negara berkembang. Angka kesakitan dan angka kematian sepsis dan syok septik cukup tinggi dan menjadi beban biaya perawatan yang besar.

Patogenesis sepsis dimulai dari masuknya mikro organisme patogen yang dikenali oleh sel makrofag dan mengaktifasi ekspresi NF- $\kappa$ B (*NF- $\kappa$ B pathway*) yang berdampak pada kejadian stres endotel, kemudian sepsis akan berkembang menjadi syok septik dan kematian.

Sepsis adalah komplikasi dari penyakit infeksi yaitu masuknya bakteri yang mengandung LPS (bakteri gram negatif) yang terikat dengan protein *LPS Binding Protein* (LBP), melalui *Toll Like Receptor 4* (TLR 4) akan mengekspresikan NF- $\kappa$ B yang berlebihan, dan akan berdampak pada peningkatan sitokin-sitokin pro-inflamasi antara lain *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), *Interleukin-6* (IL-6), dan *Interleukin-8* (IL-8). Pada kondisi sepsis TNF- $\alpha$  akan diproduksi berlebihan dan akan mengaktifkan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) sehingga akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan yang produk akhirnya adalah kadar MDA. *Reactive oxygen species* yang berlebihan bisa dihambat oleh pemberian fraksi MO-EA sehingga ROS tidak memperberat ekspresi NF- $\kappa$ B yang berlebihan, disamping itu pemberian fraksi MO-EA bisa langsung menghambat ekspresi NF- $\kappa$ B. *Tumor necrosis factor-alpha* yang berlebihan akan memicu sel endotel dan menghasilkan ekspresi *e-Selectin*, yang bersama sama dengan IL-8 akan memicu sel *Polymorphonuclear neutrophilic* (PMN) dan menghasilkan lisosom, kalau lisosom berlebihan, maka akan mengakibatkan kerusakan sel endotel sehingga terjadi kebocoran plasma dan terjadi syok septik. Kerusakan sel endotel dimulai dari adanya kerusakan lapisan endotel yang disebut endotel glikokaliks yang pada penderita sepsis akan mengalami kerusakan dengan perantara enzim heparanase yang diproduksi oleh hepatosit. Ekspresi NF- $\kappa$ B yang berlebihan juga meningkatkan ekspresi IL-6 yang akan memicu hepatosit mengeluarkan kadar hs-CRP yang berlebihan pula sehingga akan menyebabkan disfungsi endotel. Lewat jalur AT1 reseptor juga akan memicu pembentukan ROS.

Selain pemberian terapi sepsis dengan anti-mikroba dan resusitasi cairan perlu dipertimbangkan terapi daun kelor sebagai anti-inflamasi dan pengendalian stres endotel. Pada penelitian ini daun kelor diproses dengan fraksinasi dengan etil asetat (fraksi MO-EA). Fraksi MO-EA mempunyai manfaat sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan sehingga dapat mengurangi aktivasi respons inflamasi dan stres oksidatif lewat jalur ekspresi NF- $\kappa$ B (*NF- $\kappa$ B pathway*).

Penelitian ini dilakukan dengan kajian tentang efek fraksi MO-EA terhadap stres endotel pada tikus model sepsis, dengan menilai dan menganalisis efeknya terhadap: ekspresi NF- $\kappa$ B, *e-Selectin*, kadar hs-CRP, MDA, dan heparanase serta histopatologi aorta dan ginjal.

Penelitian ini menggunakan teknik eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian *the post test only control group design*. Perlakuan pada tikus putih jantan Wistar, yang dipersiapkan di Pusat Pemeliharaan Hewan Coba PAU UGM Yogyakarta, sedangkan pengamatan IHK dan ELISA dilakukan di laboratorium Biomedik dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penelitian dilakukan pada tikus model sepsis yaitu diinjeksi dengan LPS: 0,25 mg/KgBB/hari secara intraperitoneal. Kemudian pemberian daun kelor berupa daun kelor yang difraksinasi dengan etil asetat (fraksi MO-EA). Sebanyak 30 tikus putih jantan Wistar dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari 6 tikus yaitu terdiri dari kelompok kontrol normal (KN), kelompok negatif (KP) dan kelompok perlakuan: P1, P2, dan P3 masing-masing diberikan fraksi MO-EA sejak hari H-5 sampai dengan H+7, berturut-turut dengan dosis 10, 20, dan 40 mg/KgBB/hari, peronde. Variabel yang diamati dalam penelitian ini dilakukan pada hari ke 3 dan 7 setelah induksi LPS, terdiri dari ekspresi NF- $\kappa$ B, *e-Selectin*, kadar hs-CRP, MDA, dan heparanase serta histopatologi aorta dan ginjal. Statistik menggunakan uji Anova diikuti dengan uji *Post Hoc LSD* untuk data berdistribusi normal dan uji *Kruskal Wallis* diikuti oleh uji *Mann Whitney* jika data berdistribusi tidak normal atau data kategorikal ordinal. Tingkat signifikansi yang digunakan dalam penelitian ini  $p \leq 0,05$ .

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa fraksi MO-EA menurunkan ekspresi NF- $\kappa$ B sel endotel aorta ( $p=0,007$ ), *e-Selectin* sel endotel aorta ( $p=0,022$ ) dan sel tubulus proksimalis ginjal ( $p=0,021$ ), kadar hs-CRP hari ke 3 ( $p=0,010$ ) dan ke 7 ( $p=0,023$ ), MDA hari ke 3 ( $p=0,014$ ) dan ke 7 ( $p=0,001$ ), heparanase hari ke 3 ( $p=0,001$ ) dan ke 7 ( $p=0,001$ ), dan histopatologi aorta ( $p=0,014$ ) dan ginjal ( $p=0,001$ ). Sedangkan fraksi MO-EA menurunkan ekspresi NF- $\kappa$ B sel tubulus proksimalis ginjal secara tidak bermakna ( $p=0,073$ ).

Kesimpulan bahwa Efek fraksi MO-EA menurunkan ekspresi NF- $\kappa$ B sel endotel aorta, *e-Selectin* sel endotel aorta dan sel tubulus proksimalis ginjal, kadar hs-CRP, MDA, heparanase, dan histopatologi aorta dan ginjal pada tikus model sepsis, sedangkan efek fraksi MO-EA tidak menurunkan ekspresi NF- $\kappa$ B sel tubulus proksimalis ginjal pada tikus model sepsis.



## PRAKATA

Puji syukur *Alhamdulillah* penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan disertasi yang berjudul: “Efek Fraksi Etil Asetat Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Stres Endotel Pada Tikus Model Sepsis (Kajian Molekuler Ekspresi Nf- $\kappa$ B, *e-Selectin*, Kadar hs-CRP, MDA, Heparanase dan Histopatologi Aorta dan Ginjal)” ini dapat diselesaikan. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam menyelesaikan Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Jamal Wiwoho, SH, M.Hum selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta, yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan Pendidikan Pascasarjana Program Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Drs. Sutarno M.Sc, Ph.D sebagai Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret beserta staf, atas kebijakannya yang telah mendukung penulisan disertasi ini.
3. Dr. dr. Reviono Sp.P(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret beserta seluruh jajarannya, yang telah memberikan kemudahan dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan pascasarjana ini.
4. Dr. dr. Suharto Wijanarko Sp.U sebagai PLT Direktur RSUD Dr. Moewardi beserta seluruh jajaran staf direksi, yang telah mendukung penulis selama pendidikan ini.
5. Prof. Dr. dr. H. Soetrisno Sp.OG(K) sebagai Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Sebelas Maret, yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pascasarjana ini.
6. Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr. SpPD K-GH, FINASIM sebagai Promotor, yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
7. Dono Indarto, dr. M. Biotech. St, Ph.D selaku Ko-Promotor II, yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
8. Brian Wasita, dr. SpPA, Ph.D selaku Ko-Promotor I, yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
9. Dr. Vitri Widyaningsih M.S. Ph.D selaku pembimbing statistik penelitian, yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.

10. Dr. Risya Cilmiaty A.R Sp.KG., M.Si selaku penguji internal, yang telah memberikan saran dan masukannya untuk penyusunan disertasi ini.
11. Seluruh staf pengajar Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/RSUD Dr. Moewardi Surakarta: Prof Dr. dr. Bambang Purwanto dr. SpPD K-GH, FINASIM, Prof. Dr. dr. Zaenal Arifin Adnan SpPD K-R, FINASIM, dr. Suradi Mariyono, SpPD K-HOM, FINASIM, dr. Supriyanto Karto Darsono SpPD, K-EMD, dr. Triyanto Yuli Pramana, SpPD K-GEH, FINASIM, dr. Paulus Kusnanto, SpPD K-GEH, FINASIM, dr. Wachid Putranto, SpPD K-GH, FINASIM, dr. Fatikati Budiningsih, SpPD K-Ger, FINASIM, dr. Dhani Redono, SpPD K-PTI, FINASIM, dr. Agus Joko, SpPD K-AI, FINASIM, Dr. dr. Agung Susanto, SpPD, FINASIM, Dr. dr. Arif Nurudin, SpPD K-R, FINASIM, dr. Ratih Kusumawardani, SpPD, FINASIM, dr. Agus Jati, SpPD, FINASIM, dr. Bayu, SpPD, FINASIM, dr. Yudianto, SpPD, FINASIM, dr. Marwanto, SpPD, FINASIM, dr. Ari Tantri, SpPD, FINASIM, dr. Eva, SpPD, FINASIM, dr. Yuliani Werdiningsih, SpPD, FINASIM, dr. Ratih Ariatantri, SpPD, FINASIM, dr. Diding Heri Prasetyo, SpPD, FINASIM, Dr. dr. Trisulo Wasianto, SpJP-KFIH, Dr. dr. Yusuf Subagyo, SpPK, dr. Robert Satrio, SpPD, FINASIM, dr. Evi, SpPD, FINASIM, dr. Prasetyo, SpPD, FINASIM, dr. Aryo Suseno, SpPD, FINASIM, dr. Warigit, SpPD, FINASIM, yang telah memberi dorongan, bimbingan, dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan disertasi.
12. dr. Novan Adi S, Sp.PA(K) yang telah membantu dalam penentuan *grade*, tipe, dan pemeriksaan imunohistokimia dalam penelitian ini.
13. Segenap dosen Program Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana UNS dan staff Pascasarjana UNS yang telah memberikan ilmu pengetahuan dan pelayanan administrasi demi suksesnya penyelesaian studi.
14. Kepala Laboratorium PAU Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dan segenap semua staff karyawan yang memberikan ijin dan membantu pelaksanaan penelitian.
15. Kepala Laboratorium Biomedik FK Universitas Sebelas Maret Surakarta dan segenap semua staff karyawannya yang telah memberikan ijin dan membantu pelaksanaan penelitian.
16. Kepala Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Sebelas Maret Surakarta dan segenap semua staff karyawannya yang memberikan ijin dan membantu pelaksanaan penelitian.
17. Kepada almarhumah Dr. Endang Dewi Lestari, SpA-K, MPH (Istri), Dr. Bagus Artiko, SpA (Anak), Dr. Bagus Jati Nugroho, SpOT (Anak), Dr. Bagus Gilang Samudro (Anak),

yang telah memberi dorongan dan doa sehingga dapat menyelesaikan penyusunan disertasi.

18. Seluruh teman sejawat seperjuangan peserta didik program studi ilmu kedokteran S3 pendidikan pascasarjana yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama menjalani Pendidikan ini.
19. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan disertasi ini masih terdapat banyak kekurangan, untuk itu penulis memohon maaf dan mengharapkan kritik serta saran dalam rangka perbaikan disertasi ini.

Surakarta, 28 Januari 2020



*[Handwritten Signature]*  
Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	i
Halaman Persetujuan.....	ii
Halaman Pengesahan.....	iii
Halaman Pernyataan.....	iv
Abstrak .....	v
<i>Abstract</i> .....	vi
Ringkasan Disertasi.....	vii
Prakata.....	ix
Daftar Isi.....	xii
Daftar Tabel.....	xv
Daftar Gambar.....	xvii
Daftar Lampiran.....	xix
Daftar Singkatan.....	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Keaslian Penelitian.....	4
C. Rumusan Masalah.....	6
D. Tujuan Penelitian.....	6
1. Tujuan Umum.....	6
2. Tujuan Khusus.....	7
E. Manfaat Penelitian.....	7
1. Manfaat Teoritis.....	7
2. Manfaat Praktis.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Landasan Teori.....	8
1. Sepsis.....	8
2. Etiologi.....	9
3. Patofisiologi Sepsis.....	11
4. Patogenesis Sepsis.....	12
5. <i>Endothelial Cell Lining</i> .....	17
6. Glikokaliks Endogen.....	20
a. Struktur.....	20
b. Peran Fisiologi dari Glikokaliks Endotel.....	21
c. Perubahan Glikokaliks Endotel Selama Sepsis.....	21
7. Penanda Degradasi Glikokaliks sebagai Alat Diagnostik.....	22
a. <i>Sindecan-1</i> .....	23
b. Heparanase.....	23
c. Heparan Sulfat.....	24
d. <i>Endocan</i> .....	24
e. <i>Angiopoietin</i> .....	24
8. <i>Moringa oleifera</i> .....	24
a. Taksonomi.....	25
b. Gambaran Makroskopis.....	26
c. Kandungan.....	26

1) Biji.....	27
2) Bunga.....	27
3) Daun.....	27
d. Efek Anti Inflamasi.....	28
B. Kerangka Teori Penelitian.....	33
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN DAN HIPOTESIS.....</b>	<b>35</b>
A. Kerangka Konseptual Penelitian.....	35
B. Hipotesis.....	35
<b>BAB IV METODE PENELITIAN.....</b>	<b>37</b>
A. Jenis Penelitian.....	37
B. Lokasi Penelitian.....	37
C. Subjek Penelitian.....	37
1. Populasi Penelitian.....	37
2. Sampel Penelitian.....	37
3. Teknik Penelitian.....	38
D. Identifikasi Variabel Penelitian.....	40
E. Jenis Variabel dan Definisi Operasional.....	42
F. Alat dan Bahan Penelitian.....	44
G. Cara Kerja.....	45
H. Pembuatan Fraksi dan Preparat.....	46
I. Alur Penelitian.....	56
J. Pengolahan dan Analisis Data.....	57
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>58</b>
A. Hasil Penelitian.....	58
1. Efek Pemberian Fraksi MO-EA dalam Berbagai Dosis Perlakuan Terhadap Ekspresi NF- $\kappa$ B Sel Endotel Aorta dan Sel Tubulus Proksimalis Ginjal.....	58
2. Efek Pemberian Fraksi MO-EA dalam Berbagai Dosis Perlakuan Terhadap Ekspresi <i>e-Selectin</i> Sel Endotel Aorta dan Sel Tubulus Proksimalis Ginjal.....	67
3. Efek Pemberian Fraksi MO-EA dalam Berbagai Dosis Perlakuan Terhadap Kadar hs-CRP.....	75
4. Efek Pemberian Fraksi MO-EA dalam Berbagai Dosis Perlakuan Terhadap Kadar MDA.....	78
5. Efek Pemberian Fraksi MO-EA dalam Berbagai Dosis Perlakuan Terhadap Kadar Heparanase.....	81
6. Efek Pemberian Fraksi MO-EA dalam Berbagai Dosis Perlakuan Terhadap Histopatologi Aorta dan Ginjal.....	84
B. Pembahasan.....	92
1. Pendekatan Prinsip Ontologi.....	96
2. Pendekatan Prinsip Epistemologi.....	97
3. Pendekatan Prinsip Aksiologi.....	100
C. Nilai Kebaruan Penelitian.....	101
D. Keterbatasan Penelitian.....	101
<b>BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>103</b>
A. Kesimpulan.....	103
B. Implikasi.....	103
C. Saran.....	103

DAFTAR PUSTAKA.....	104
LAMPIRAN.....	113



## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.1 Keaslian Penelitian.....	4
Tabel 2.1 <i>Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score</i> .....	9
Tabel 2.2 Komposisi Kandungan MO-EA.....	28
Tabel 4.1 Jenis Variabel dan Definisi Operasional.....	42
Tabel 5.1 Uji Kappa Pemeriksaan Ekspresi NF- $\kappa$ B Sel Endotel Aorta Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	59
Tabel 5.2 Perbedaan Ekspresi NF- $\kappa$ B Sel Endotel Aorta Berdasarkan Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA Pada Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS.....	60
Tabel 5.3 Uji Post Hoc Pemeriksaan Ekspresi NF- $\kappa$ B Sel Endotel Aorta Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	62
Tabel 5.4 Uji Kappa Pemeriksaan Ekspresi NF- $\kappa$ B Sel Tubulus Proksimalis Ginjal Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	63
Tabel 5.5 Perbedaan Ekspresi NF- $\kappa$ B Sel Tubulus Proksimalis Ginjal Berdasarkan Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA Pada Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS.....	64
Tabel 5.6 Uji Post Hoc Pemeriksaan Ekspresi NF- $\kappa$ B Sel Tubulus Proksimalis Ginjal Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	66
Tabel 5.7 Uji Kappa Pemeriksaan Ekspresi <i>e-Selectin</i> Sel Endotel Aorta Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	67
Tabel 5.8 Perbedaan Ekspresi <i>e-Selectin</i> Sel Endotel Aorta Berdasarkan Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA Pada Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS.....	68
Tabel 5.9 Uji Post Hoc Pemeriksaan Ekspresi <i>e-Selectin</i> Sel Endotel Aorta Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	70
Tabel 5.10 Uji Kappa Pemeriksaan Ekspresi <i>e-Selectin</i> sel Tubulus Proksimalis Ginjal Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	71
Tabel 5.11 Perbedaan Ekspresi <i>e-Selectin</i> Sel Tubulus Proksimalis Ginjal Berdasarkan Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA Pada Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS.....	72
Tabel 5.12 Uji Post Hoc Pemeriksaan Ekspresi <i>e-Selectin</i> Sel Tubulus Proksimalis Ginjal Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	74
Tabel 5.13 Perbedaan Kadar hs-CRP berdasarkan Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA Pada Hari Ke 3 dan Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS.....	75
Tabel 5.14 Uji Post Hoc Pemeriksaan kadar hs-CRP Hari Ke 3 dan Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	77
Tabel 5.15 Perbedaan Kadar MDA Berdasarkan Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA Pada Hari Ke 3 dan Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS .....	78
Tabel 5.16 Uji Post Hoc Pemeriksaan Kadar MDA Hari Ke 3 dan Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	80
Tabel 5.17 Perbedaan Kadar Heparanase Berdasarkan Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA Pada Hari Ke 3 dan Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS .....	81

Tabel 5.18 Uji Post Hoc Pemeriksaan Kadar Heparanase Hari Ke 3 dan Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	83
Tabel 5.19 Uji Kappa Pemeriksaan Histopatologi Aorta Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	84
Tabel 5.20 Perbedaan Histopatologi Aorta Berdasarkan Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA Pada Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS.....	85
Tabel 5.21 Uji Post Hoc Pemeriksaan Histopatologi Aorta Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	87
Tabel 5.22 Uji Kappa Pemeriksaan Histopatologi Ginjal Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	88
Tabel 5.23 Perbedaan Histopatologi Ginjal Berdasarkan Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA Pada Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS.....	89
Tabel 5.24 Uji Post Hoc Pemeriksaan Histopatologi Ginjal Hari Ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan.....	91





## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Dinding Sel Bakteri.....	10
Gambar 2.2 Patofisiologi Sepsis.....	12
Gambar 2.3 Patogenesis Sepsis.....	13
Gambar 2.4 Mekanisme Hipoksia Sitopatik.....	15
Gambar 2.5 Mekanisme apoptosis.....	15
Gambar 2.6 Skema Apoptosis <i>Pathway</i> .....	16
Gambar 2.7 <i>Mitochondrial Mechanisms of Sepsis-Induced Organ Failure</i> .....	17
Gambar 2.8 Perubahan Glikokaliks Endotel Selama Sepsis.....	18
Gambar 2.9 Imunopatogenesis Sepsis.....	20
Gambar 2.10 <i>Moringa oleifera</i> .....	26
Gambar 2.11 Ilustrasi Skema Mekanisme Inhibisi MO-EA pada Penekanan Jalur Aktivasi Inflamatori Makrofag Akibat Paparan LPS.....	31
Gambar 2.12 Kerangka Teori Penelitian.....	33
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	35
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian.....	39
Gambar 4.2 Alur Penelitian.....	56
Gambar 5.1 Skor dari Ekspresi NF- $\kappa$ B pada Sel Endotel Aorta.....	61
Gambar 5.2 Diagram Tentang Ekspresi NF- $\kappa$ B Sel Endotel Aorta hari ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA.....	62
Gambar 5.3 Skor dari Ekspresi NF- $\kappa$ B pada Sel Tubulus Proksimalis Ginjal.....	65
Gambar 5.4 Diagram Tentang Ekspresi NF- $\kappa$ B Sel Tubulus Proksimalis Ginjal hari ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA.....	66
Gambar 5.5 Skor dari Ekspresi <i>e-Selectin</i> pada Sel Endotel Aorta.....	69
Gambar 5.6 Diagram Tentang Ekspresi <i>e-Selectin</i> Sel Endotel Aorta hari ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA.....	70
Gambar 5.7 Skor dari Ekspresi <i>e-Selectin</i> pada Sel Tubulus Proksimalis Ginjal....	73
Gambar 5.8 Diagram Tentang Ekspresi <i>e-Selectin</i> Sel Tubulus Proksimalis Ginjal hari ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA.....	74
Gambar 5.9 Diagram Tentang Kadar hs-CRP hari ke 3 dan hari ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA..	76
Gambar 5.10 Diagram Tentang Kadar MDA hari ke 3 dan hari ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA.....	79
Gambar 5.11 Diagram Tentang Kadar Heparanase hari ke 3 dan hari ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA..	82
Gambar 5.12 Skor dari Histopatologi pada Aorta.....	86
Gambar 5.13 Diagram Tentang Histopatologi Aorta hari ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MOEA.....	87
Gambar 5.14 Skor dari Histopatologi pada Ginjal.....	90
Gambar 5.15 Diagram Tentang Histopatologi Ginjal hari ke 7 Setelah Induksi LPS Dalam Berbagai Sediaan Perlakuan Pemberian Fraksi MO-EA...	90

Gambar 5.16 Mekanisme MO-EA dalam Menghambat Apoptosis Intrinsik (Mitokondria) dan Ekstrinsik oleh ROS..... 94



**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
Lampiran 1 Foto Kegiatan Penelitian Efek Fraksi Etil Asetat Daun Kelor ( <i>Moringa oleifera</i> ) Terhadap Stres Endotel Pada Tikus Model Sepsis .....	113
Lampiran 2 Bahan Penelitian .....	114
Lampiran 3 Hasil Pengolahan Data dengan SPSS .....	115
Lampiran 4 Laporan Hasil Uji Penelitian.....	169
Lampiran 5 <i>Health Research Ethics Comitte</i> .....	170



## DAFTAR SINGKATAN

ABC	: <i>Avidin biotin complex</i>
ADP	: <i>Adenosine diphosphate</i>
AKI	: <i>Acute kidney injury</i>
AKT	: <i>Protein kinase b</i>
APAF-1	: <i>Apoptotic protease activating factor 1</i>
ATP	: <i>Adenosin trifosfat</i>
BCL-2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
CARS	: <i>Compensatory anti-inflammatory response syndrome</i>
CD	: <i>Cluster of differentiation</i>
CHO	: <i>Chloroform</i>
CKD	: <i>Chronic kidney disease</i>
CLP	: <i>Cecal ligation and puncture</i>
COX 2	: <i>Cyclooxygenase 2</i>
dATP	: <i>Deoksiadenosin trifosfat</i>
DAMP	: <i>Damage associated molecular pattern</i>
DNA	: <i>Deoxyribo nucleic acid</i>
ECL	: <i>Endothelial cell lining</i>
ELISA	: <i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
ESL	: <i>Endothelial surface layer</i>
FADD	: <i>Fas-associated death domain</i>
FasL	: <i>Fas Ligand</i>
GAG	: <i>Glycosaminoglycan</i>
Glc	: <i>Glucosamine</i>
HE	: <i>Hematoxylin eosin</i>
HS	: <i>Heparan sulfate</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: <i>Hidrogen peroxide</i>
hs-CRP	: <i>High-sensitivity C-reactive protein</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular adhesion molecule 1</i>
ICU	: <i>Intensive care unit</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon-<math>\gamma</math></i>
IHK	: <i>Imuno histo kimia</i>
IKK	: <i>Inhibitor I<math>\kappa</math>B kinase</i>
iNOS	: <i>Inducible nitrit oxide synthase</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL- $\beta$ 1	: <i>Interleukin beta 1</i>
I $\kappa$ B	: <i>inhibitor kappa-B</i>
JNK	: <i>Jun N-terminal kinase</i>
KDO	: <i>2-keto-3-deoxy-octonate</i>
KP1	: <i>Kelompok perlakuan 1</i>
KP2	: <i>Kelompok perlakuan 2</i>
KP3	: <i>Kelompok perlakuan 3</i>
KN	: <i>Kontrol normal</i>
KP	: <i>Kontrol negative</i>
LAM	: <i>Lipoarabinomannan</i>
LBP	: <i>LPS binding protein</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>

LSD	: <i>Least significance difference</i>
LTA	: <i>Lipoteichoic acid</i>
MAPK	: <i>Mitogen activated protein kinase</i>
MARS	: <i>Mixed antagonist response syndrome</i>
MDA	: <i>Malonyl dialdehyde</i>
MIC	: <i>Minimal inhibition concentration</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinases</i>
MODS	: <i>Multi organ disfunction syndrome</i>
MO-EA	: <i>Moringa oleifera-ethyl acetate</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NCF	: <i>Neutrophil chemotactic factor</i>
NETs	: <i>Neutrophil extracellular traps</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
Nrf2	: <i>Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2</i>
O <sub>2</sub>	: <i>Oxygen</i>
PAMP	: <i>Pathogen associated molecular pattern</i>
PBS	: <i>Phosphate buffered saline</i>
PDA	: <i>Potato dextrose agar</i>
PGE 2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PGN	: <i>Peptidoglycan</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear neutrophils</i>
PRRs	: <i>Pathogen recognition receptors</i>
RDA	: <i>Recommended dietary allowances</i>
RIA	: <i>Radioimmunoassay</i>
RNA	: <i>Ribo nucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SGOT	: <i>Serum glutamic oxaloacetic transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum glutamic pyruvic transaminase</i>
SIRS	: <i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
SPSS	: <i>Statistical package for the social sciences</i>
SOD	: <i>Super oxide dismutase</i>
SOFA	: <i>Sequential organ failure assessment</i>
TBS	: <i>Tris buffered saline</i>
TGF- $\beta$ 1	: <i>Transforming growth factor- <math>\beta</math>1</i>
TLR 4	: <i>Toll-like receptor 4</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
TF	: <i>Tissue factor</i>
VCAM-1	: <i>Vascular cell adhesion molecule 1</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>