

## **PENGARUH EKSTRAK DAUN *MORINGA OLEIFERA* TERHADAP MEAN PLATELET VOLUME DAN NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO PADA PASIEN AUTOIMUN**

**Nurhasan Agung Prabowo dan Arief Nurudhin**

Universitas Sebelas Maret Sukarta Jawa Tengah, Indonesia

Email: dr.nurhasan21@staff.uns.ac.id dan ariefnurudhin@staff.uns.ac.id

### **Abstract**

*This study aims to determine the effect of MO extract on MVP and NLR in autoimmune patients. The research method used is experimental conducted on 30 autoimmune patients consisting of 28 lupus patients and 2 (two) rheumatoid arthritis patients at Moewardi Hospital Rheumatology Polyclinic in January-July 2020. Patients are grouped into two groups, namely treatment and control groups. The treatment group patients got 2grams of MO extract per day, while in the control group got a placebo. Treatment is carried out for 4 weeks, EXAMINATION MPV and NLR using haemositometer. Statistical analysis is performed using paired T-tests and independent T-tests. The p value is considered significant when  $p < 0.05$ . The results showed that MO lowered MPV (delta MPV = 4,141;  $r = 0.656$ ;  $p = 0.02$ ) and NLR (delta NLR = 4.1391;  $r = 0.489$ ;  $p$ -value = 0.04). it can be concluded THAT MO lowers MPV and NLR in autoimmune patients.*

**Keywords:** *moringa oliefera; mean platelet volume; neutrophyl to lymphocyte ration; the autoimun patient*

### **Abstrak**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak MO terhadap MVP dan NLR pada pasien autoimun. Metode penelitian yang digunakan adalah eksperimental yang dilakukan pada 30 pasien autoimun yang terdiri dari 28 pasien lupus dan 2 pasien *rheumatoid arthritis* di Poliklinik Reumatologi RSUD Moewardi pada Januari-Juli 2020. Pasien dikelompokkan menjadi dua, yaitu kelompok perlakuan dan kontrol. Pasien kelompok perlakuan mendapat 2gram ekstrak MO per hari, sedangkan pada kelompok kontrol mendapat *plasebo*. Perlakuan dilakukan selama 4 minggu, Pemeriksaan MPV dan NLR menggunakan haemositometer. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan uji-T berpasangan dan uji-T independen. Nilai  $p$  dianggap signifikan ketika  $p < 0,05$ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa MO menurunkan MPV (delta MPV = 4.141;  $r = 0.656$ ;  $p = 0.02$ ) dan NLR (delta NLR = 4.1391;  $r = 0.489$ ;  $p$ -value = 0.04). dapat disimpulkan MO menurunkan MPV dan NLR pada pasien autoimun.

**Kata kunci:** *moringa oliefera; rata-rata volume trombosit; neutrophyl tol ymphocyte ransum; autoimun*



## **Pendahuluan**

Lupus adalah lupus eritematosus sistemik autoimun inflamasi kronis (SLE), yang merupakan penyakit multi-jaringan yang disebabkan oleh produksi antibodi dan pengendapan kompleks imun komplementer, yang menyebabkan kerusakan jaringan. (Tutuncu et al., 2013). *Rheumatoid arthritis* (RA) adalah penyakit inflamasi yang progresif dan kronis pada *polyarthritis perifer simetris* (Kasper, D. L., & Harrison, 2017).

Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) dihitung sebagai jumlah absolut neutrofil dibagi dengan jumlah absolut limfosit. Rata-rata volume trombosit (MPV) adalah penanda aktivasi trombosit yang baru-baru ini dikorelasikan dengan aktivitas penyakit pada SLE dan RA. Neutrofil akan meningkat pada kondisi peradangan, sedangkan semakin tinggi derajat lupus, semakin banyak peradangan yang akan terjadi. Sedangkan limfosit akan menurun pada lupus aktif akibat apoptosis limfosit. Ini sebagian karena ada juga antibodi anti-limfosit di SLE. MPV mencerminkan derajat inflamasi dan peran, fungsi, dan aktivitas trombosit. NLR dan MPV dapat menjadi penanda aktivitas penyakit SLE dan penanda inflamasi pada SLE. Semakin tinggi NLR dan MPV, semakin parah derajat aktivitas penyakit SLE dan inflamasi yang terjadi pada SLE (Ray, Wolf, & Mowa, 2015); (Wu, Chen, Yang, Chen, & Yang, 2016).

Patogenesis penyakit yang tidak jelas dan terapi yang kurang optimal menyebabkan angka kematian SLE dan RA yang tinggi. Terapi SLE saat ini hanya untuk menghambat perkembangan dan mencegah keparahan penyakit. Tidak adanya terapi penyembuhan definitif untuk SLE telah membuat banyak terobosan penelitian dalam pengobatan SLE. *Moringa oliefera* merupakan salah satu terapi terobosan dalam SLE. *Moringa oliefera* (*MO*) *Lam* (daun kelor) merupakan tumbuhan dalam famili *Moringaceae*, mengandung berbagai gugus fitokimia unik yang menghasilkan spektrum efek biologis, terutama anti inflamasi (Ray et al., 2015).

Sebuah penelitian terbaru menunjukkan bahwa pada pasien dengan PGK, kadar plasma lipid hidroperoksida dari LDL teroksidasi lebih tinggi daripada subjek normal, dan tidak ada perbedaan dalam kapasitas antioksidan plasma total. Hal ini menunjukkan bahwa keadaan stres oksidatif pasien PGK telah berubah. Selain itu, juga dilaporkan adanya peningkatan beberapa penanda inflamasi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, seperti protein C-reaktif, IL-6, dan TNF $\alpha$ . Meskipun mekanisme pasti yang menyebabkan peradangan tinggi pada penyakit ginjal kronis belum ditemukan dengan baik, ROS mungkin menjadi penyebab yang mendasari proses peradangan ketika fungsi ginjal menurun. (Layal, 2016).

*Moringa oliefera* memiliki dua mekanisme untuk menghambat Lupus. Ini menunjukkan sifat immunosupresan dengan mengurangi jumlah sel CD4 T sel T helper (Attakpa et al., 2017) dengan jalur apoptosis sel karena masuknya kalsium yang

berlebihan dalam sel Jalur Zainal (Adnan, 2009). Selain itu, Moringa oleifera akan memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat  $\text{nf}\kappa\beta$  (Berkovich et al., 2013). Penghambatan  $\text{nf}\kappa\beta$  akan menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi IL 6, IL 1, dan  $\text{TNF } \alpha$  sehingga inflamasi jaringan menurun (Prabowo, Nurudhin, & Novia, 2021). Selain itu, *Moringa Oleifera* telah digunakan untuk mengurangi kerusakan karena rheumatoid arthritis. *Moringa oleifera* berperan anti-rematik yang signifikan pada tikus dan mencegah komplikasi RA seperti penurunan berat badan dan anemia. Aktivitas anti rematik MO mungkin disebabkan oleh penurunan radikal bebas, penghambatan denaturasi protein, stabilisasi membran dan aktivitas anti-trypsin (Saleem, Saleem, & Akhtar, 2020). Penelitian ini penting dilakukan agar mengetahui pengaruh ekstrak MO terhadap MVP dan NLR pada pasien autoimun.

Pemeriksaan laboratorium MPV dan NLR mudah didapat, murah dan mudah diperoleh. Penelitian ini bertujuan untuk memahami efek ekstrak daun kelor terhadap rerata volume trombosit dan rasio neutrofil terhadap limfosit pada pasien autoimun.

### Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari sampai Juli 2020 di Rumah Sakit Moewardi Surakarta. Kriteria inklusi adalah pasien rawat jalan SLE dan RA. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan kondisi flare berat, komorbid diabetes, ginjal, jantung, paru, dan infeksi. Pemeriksaan hematologi menggunakan mesin analisis hematologi. Kelompok kontrol mendapat *plasebo*, sedangkan kelompok perlakuan mendapat ekstrak MO 2 gram per hari selama 28 hari. Pada permulaan dan setelah pengobatan, data darah diambil secara rutin untuk memberikan NLR dan MPV.

Metode penelitian yang digunakan adalah eksperimental yang dilakukan pada 30 pasien autoimun yang terdiri dari 28 pasien lupus dan 2 (dua) pasien rheumatoid arthritis di Poliklinik Reumatologi RSUD Moewardi pada Januari-Juli 2020.

Menampilkan data yang diperoleh beserta rata-rata dan deviasi standar. Uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk, uji homogenitas varians menggunakan uji Levene dan uji Anova F, kemudian uji signifikan terkecil (LSD) digunakan untuk menguji data berdistribusi normal dan homogen. Uji Kruskal-Wallis menggunakan uji Mann - Uji Whitney apakah ada data yang terdistribusi tidak normal atau tidak merata. Tingkat signifikansi  $p < 0,05$ . Protokol penelitian telah disetujui oleh Komite Etika dan Penelitian. Izin etik penelitian ini telah diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Sebelas Maret (No.074 / UN27.06.6.1 / KEPK / EC / 2020).

**Hasil dan Pembahasan**

**Tabel 2**  
**Analisis Hematologi Subjek Penelitian**

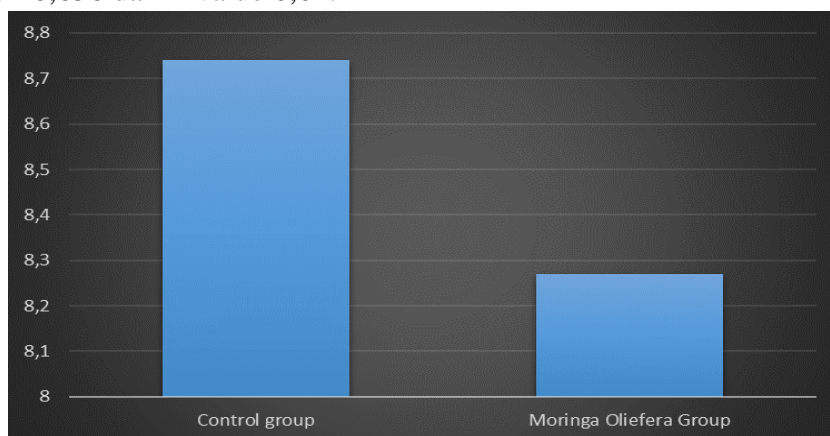
Variabel	Kelompok kontrol		MO		P
	rerata	SD	rerata	SD	
Leukosit	8.28	1.67	9.73	2.64	0.082
Trombosit	314.81	55.67	312.46	68.67	0.920
Eritrosit	4.51	0.61	4.52	0.41	0.955
MCV	84.01	5.86	81.92	5.01	0.318
MCH	27.4	2.78	26.47	3.06	0.380
MCHC	32.60	1.47	32.22	2.26	0.592
RDW	14.11	1.99	14.14	1.63	0.970
MPV	8.74	1.55	8.27	2.05	0.485
PDW	20.44	13.95	20.31	13.19	0.808
Eosinofil	0.98	1.23	2.31	2.38	0.083
Basofil	0.50	0.25	0.61	0.42	0.391
Neutrofil	68.83	12.28	69.14	9.86	0.904
Limfosit	22.73	9.81	21.29	7.91	0.672
Monosit	6.44	2.11	5.93	1.79	0.492

Hasil penelitian menunjukkan ada 30 pasien, 15 kontrol dan 15 perlakuan. Data pemeriksaan hematologi antara 2 kelompok normal dan homogen, tidak ada perbedaan bermakna sebelum perlakuan.

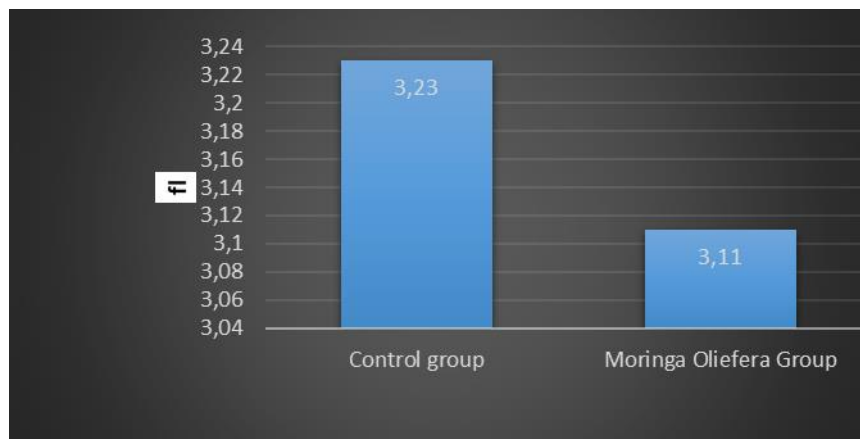
**Tabel 2**  
**Pengaruh MO terhadap NLR dan MPV pasien autoimun**

Variable	Control		MO		Correlation	
	Mean	SD	Mean	SD	r	P-value
NLR	3.23	1.23	3.11	1.05	-0.489	0.04
MPV	8.74	1.55	8.27	2.05	-0.656	0.02

Penelitian ini menunjukkan bahwa MO dapat menurunkan NLR pada pasien lupus dengan koefisien korelasi -0,489 dan tingkat kemaknaan 0,04. Selain itu, *Moringa Oleifera* juga menurunkan nilai MPV pada penderita autoimun dengan koefisien korelasi -0,656 dan P-value 0,02.



**Gambar 1**  
**Pengaruh MO pada MPV pasien autoimun**



**Gambar 2**  
**Pengaruh MO pada NLR pasien autoimun**

Penelitian sebelumnya, daun kelor atau *Moringa oleifera* memiliki efek anti inflamasi, antioksidan, dan imunomodulator, terbukti dapat menurunkan kadar dsDNA pada kondisi lupus nephritis dan dapat menjaga kondisi histopatologi ginjal pada lupus nephritis. *Glukosinolat* dan *isothiocyanate* memiliki efek penghambatan yang kuat terhadap produksi NO (*Nitric Oxide*). Lebih lanjut, penelitian tersebut menemukan bahwa hal itu dapat mengurangi insulin, leptin, resistin, kolesterol, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF $\alpha$ ), dan *glukosa-6-fosfatase* pada tikus diabetes. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa senyawa *isothiocyanate* dapat menjadi bahan bioaktif utama yang memiliki aktivitas anti diabetes dan respon anti inflamasi (Waterman et al., 2015).

Flavonoid yang meliputi *quercetin*, *kaempferol* glukosida, dan malfat flavonoid, menunjukkan aktivitas anti-inflamasi melalui penghambatan produksi NO di makrofag LPS (Waterman et al., 2015). Penelitian sebelumnya telah menetapkan efek penghambatan *Moringa oleifera* pada NO, VEGF, TNF $\alpha$ , IL-2, IL-1 $\beta$ , IL-6, *glukosa-6-fosfatase*, insulin, *leptin*, *resistin*, dan kolesterol (Colicchio et al., 2015); (Schneider-Matyka et al., 2016); (Waterman et al., 2015). Jalur yang paling umum, yang dianggap sebagai jalur pensinyalan pro-inflamasi prototipe dan faktor transkripsi induk, dimediasi oleh NF- $\kappa$ B (Lawrence, 2009).

NF- $\kappa$ B merupakan faktor transkripsi utama yang berperan penting dalam mengontrol respon inflamasi. Aktivasi NF- $\kappa$ B memodulasi pengontrol sinyal yang mengubah respons transkripsi gen pro-inflamasi. *Toll Like Receptor* (TLR) dan sitokin, seperti TNF dan IL-1, mengatur transkripsi gen pro-inflamasi lainnya. Gen target NF- $\kappa$ B ini diperlukan untuk mengaktifkan kekebalan dan menghancurkan patogen. Dalam keadaan sel yang tidak distimulasi, protein NF- $\kappa$ B berada dalam sitoplasma yang dipegang oleh molekul penghambat yang disebut I- $\kappa$ B. Peran NF- $\kappa$ B menunjukkan adanya fungsi yang berlawanan. Namun, NF- $\kappa$ B penting untuk mengaktifkan gen proinflamasi, yang penting untuk meningkatkan peradangan dan perlindungan dari apoptosis. Sebaliknya aktivasi NF- $\kappa$ B in vivo yang berlebihan akan menyebabkan

kematian, hal ini karena aktivasi NF- $\kappa$ B yang berlebihan pada tingkat sel akan menghambat aktivasi respon imun dan meningkatkan kepekaan terhadap apoptosis (Millière, Carhart-Harris, Roseman, Trautwein, & Berkovich-Ohana, 2018). *Moringa oleifera* memiliki efek anti inflamasi dengan menghambat nf $\kappa$  $\beta$ . Hambatan Nf $\kappa$  $\beta$  menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi IL 6, IL 1, dan TNF  $\alpha$  sehingga inflamasi jaringan berkurang (Prabowo et al., 2021).

(Fathir, M. Rifai, 2015) Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis ekstrak daun kelor memiliki dua pengaruh terhadap sel T, limfosit T CD4 / sel T helper, yaitu dosis rendah memiliki efek imunostimulan, dan dosis tinggi menyebabkan immunosupresi.

Peningkatan jumlah sel CD4 + T ini dikaitkan dengan adanya zat aktif dalam ekstrak daun kelor yang dapat berperan sebagai imunostimulan sistem kekebalan tubuh. Zat aktif yang dianggap memiliki efek imunostimulan adalah saponin dan flavonoid. Saponin dan flavonoid diduga memicu peningkatan sekresi sitokin yang terlibat dalam aktivitas sel CD4 + T.

Saponin dan flavonoid adalah suatu zat yang berfungsi memberi efek regulasi sel T *helper* dengan merangsang ekskalasi produksi sitokin interleukin 2 (IL-2). Sitokin IL-2 dibutuhkan oleh sel CD4 + T untuk berdiferensiasi dalam subset sel *T Heper 2* (Th2) dan Th1 (Abbas, Lichman, & Pillai, 2011). Selain berfungsi menjadi imunostimulan, ekstrak daun kelor juga bisa berperan untuk immunosupresan. Hal ini terlihat pada pemberian ekstrak daun kelor dosis tinggi yang menyebabkan peningkatan jumlah sel CD4 + T yang lebih rendah dibandingkan dengan pemberian dosis rendah. Pada LES, efek terpenting adalah dosis tinggi yang menyebabkan efek immunosupresan melalui jalur apoptosis limfosit.

Limfosit T adalah mediator utama penyakit kekebalan. Oleh karena itu, modifikasi aktivasi sel T akan menjadi alat untuk penyakit terkait kekebalan. Sebuah studi (Attakpa et al., 2017) menemukan bahwa *Moringa oleifera* memiliki efek penghambatan pada proliferasi sel T. Efek penghambatan ini secara statistik berbeda antara 200 mg / kg dan 400 mg / kg tetapi secara statistik tidak berbeda antara 400 mg / kg dan 600 mg / kg. Efek penghambatan *Moringa oleifera* pada 400 mg / kg tidak disebabkan oleh sitotoksitas. Studi (Attakpa et al., 2017) menunjukkan bahwa pemberian *Moringa oleifera* pada tikus meningkatkan kadar ion kalsium intraseluler dalam sel limfosit dan menyebabkan kematian sel limfosit oleh apoptosis (Attakpa et al., 2017).

Peningkatan besar Ca<sup>2+</sup> bebas di ruang intraseluler sangat toksik (Adnan, 2009) yang mengakibatkan: Peningkatan Ca<sup>2+</sup> yang mengaktifkan enzim katabolik calpain 1 yang dapat mengakibatkan degradasi beberapa struktur protein saraf (neurofilamen peptida, tubulin, dan spektrin), Peningkatan Ca<sup>2+</sup> pengaktifan fosfolipase yang menyebabkan kerusakan pada membran sel, kemudian dilepaskan asam arakidonat yang menghasilkan radikal bebas oksigen dan membentuk enzim superoksida, dan menyebabkan penarikan faktor pertumbuhan, Peningkatan Ca<sup>2+</sup> dengan gliserol yang dihasilkan mengaktifkan protein kinase C, yang selanjutnya meningkatkan aliran masuk Ca<sup>2+</sup>, dan peningkatan masuknya Ca<sup>2+</sup> merangsang lebih banyak pelepasan glutamat, menghasilkan glutamat neurotoksik

## Pengaruh Ekstrak Daun Moringa Oleifera Terhadap Mean Platelet Volume dan Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Pada Pasien Autoimun

Mengacu pada jalur Zainal, ion Kalsium yang tinggi dalam limfosit akan mengaktifkan apoptosis. Saat melewati membran sel,  $Ca^{2+}$  mengaktifkan enzim *fosfolipase C*, yang mampu memfosforilasi *phosphatidylinositol 1.4 biphosphate* (PIP-2) menjadi IP-3 dan menghasilkan gliserol. IP-3 masuk ke dalam sitosol dan menempel pada permukaan retikulum endoplasma, yang mengakibatkan terbukanya saluran  $Ca^{2+}$  dan segera mengedarkan  $Ca^{2+}$  ke dalam sitosol sehingga  $Ca^{2+}$  di dalam sitosol meningkat. Ini juga mengaktifkan *fosfolipase-A2*. *Phospholipase-A2* mempengaruhi fosfatidilkolin menjadi *Lysophosphatidylcholine* dan asam arakidonat. *Lisofosfatidilkolin* mempengaruhi fluiditas membran sel sehingga  $Ca^{2+}$  akan masuk dari luar sel ke sitosol. Ini menghasilkan tingkat akumulasi  $Ca^{2+}$  yang lebih tinggi di sitosol. Akumulasi  $Ca^{2+}$  yang berlebihan dalam sitosol akan mengikat protein kalsineurin membentuk kompleks kalsineurin- $Ca^{2+}$ , yang dapat merangsang aktivasi transkripsi protein jahat, yang kemudian mempengaruhi pori PT pada dinding mitokondria yang terbuka. Pembukaan pori PT menghasilkan pelepasan sitokrom C dari mitokondria ke sitosol kemudian mengaktifkan *apaf-1* diikuti oleh aktivasi *Caspase* dan apoptosis berikutnya (Adnan, 2009).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya (Rachmawati & Rifa'i, 2014) Penelitian yang dilakukan di Malang menemukan bahwa in vitro MO mempunyai aktivitas pada imunomodulator melalui senyawa aktifnya (seperti saponin dan flavonoid) yang aktif melawan  $CD4^{+}$  (sel T helper) dan  $CD4^{+}$  (sel T sitotoksik) serta penanda sel. efek imunostimulan B220<sup>+</sup>. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun Moringa oleifera dosis rendah dapat meningkatkan jumlah sel  $CD4^{+}$  dan  $CD8^{+}$  T pada semua kelompok tikus, tetapi ekstrak daun Moringa oleifera dosis tinggi dapat menyebabkan immunosupresi (Fathir, M. Rifai, 2015); (Rachmawati & Rifa'i, 2014) Penelitian saat ini memanfaatkan efek immunosupresi pada *Moringa oleifera* karena menggunakan dosis tinggi 500mg / kgBB. Tan et al pada tahun 2015 membuktikan bahwa Moringa oleifera mampu menekan IL 10 dan IL 6 pada sel B autoreaktif (Abbas et al., 2011). Sebagai patogenesis lupus, hal ini akan membantu menekan pembentukan antibodi antids DNA yang merupakan penanda spesifik kerusakan pada SLE.

Penelitian ini membuktikan bahwa *Moringa oleifera* secara signifikan dapat menurunkan aktivitas penyakit pada mencit model lupus. Hasil ini tidak terlepas dari fungsi anti inflamasi Moringa oleifera yang telah dibuktikan pada beberapa penelitian sebelumnya (Schneider-Matyka et al., 2016); (Tan, Arulselvan, Karthivashan, & Fakurazi, 2015); (Waterman et al., 2015). Hasilnya juga sejalan dengan beberapa penelitian lain tentang efek perlindungan *Moringa oleifera* pada ginjal. Ekstrak daun *Moringa oleifera* memiliki efek perlindungan pada kelinci yang diinduksi dengan zat nefrotoksik *gentryin* (Oudrego et al., 2013). Selain itu, penelitian sebelumnya (Oudrego et al., 2013) telah membuktikan bahwa Moringa oleifera dapat mencegah nefrotoksitas pada tikus Wistar yang diinduksi oleh nikel. Kedua studi tersebut menyatakan bahwa efek perlindungan ginjal pada *Moringa oleifera* terutama didasarkan pada efek anti-inflamasi yang dimiliki oleh *Moringa oleifera* (Adeyemi & Elebiyo, 2014); Oudrego et

*al.*, 2013). Hasil ini juga sejalan dengan penelitian yang menunjukkan bahwa ekstrak daun bioaktif *M. oleifera hydroethanol* menunjukkan efek anti inflamasi yang luar biasa pada inflamasi yang diinduksi LPS pada makrofag. Ekstrak bioaktif *M. oleifera* efektif menekan ekspresi protein iNOS dan COX 2 serta produksi NO dan PGE2 yang dirangsang oleh LPS. Selain itu, menurunkan produksi sitokin pro inflamasi (TNF  $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , dan IL 6) yang diinduksi oleh LPS di makrofag, dan tingkat IL 10 meningkat melalui penekanan kaskade pensinyalan yang mengarah ke aktivasi NF $\kappa$ B. Selain itu, aktivitas anti inflamasi dari senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak daun bioaktif *M. oleifera hydroethanolic* disarankan dapat meningkatkan pengobatan yang efektif untuk gangguan inflamasi (Fard, Arulselvan, Govindarajan Karthivashan, & Fakurazi, 2015).

### **Kesimpulan**

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian terapi Moringa oliefera dan di luar terapi standar akan menurunkan nilai MPV dan neutrofil pada pasien autoimun. Oleh sebab itu, harus adanya penelitian lebih dalam untuk mengidentifikasi Moringa oliefera sebagai obat yang lebih aman untuk pasien SLE dan RA dengan efek samping yang minimal.



## BIBLIOGRAFI

- Abbas, K. A., Lichman, Andrew H., & Pillai, S. (2011). *basic immunology 3e updated edition*. Philadelphia: Elsevier.
- Adeyemi, O. S., & Elebiyo, T. C. (2014). *Moringa oleifera* supplemented diets prevented nickel-induced nephrotoxicity in wistar rats. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2014.
- Adnan, Zainal Arifin. (2009). *Reumatologi Klinis Praktis*. Surakarta: UNS Press.
- Attakpa, Eugène Sèlidji, Bertin, G. A., Chabi, N. W., Ategbo, Jean Marc, Seri, Bialli, & Khan, Naim Akhtar. (2017). *Moringa oleifera*-rich diet and T cell calcium signaling in spontaneously hypertensive rats. *Physiological Research*, 66(5), 753–767.
- Berkovich, Liron, Earon, Gideon, Ron, Ilan, Rimmon, Adam, Vexler, Akiva, & Lev-Ari, Shahar. (2013). *Moringa Oleifera* aqueous leaf extract down-regulates nuclear factor-kappaB and increases cytotoxic effect of chemotherapy in pancreatic cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(1), 1–7.
- Colicchio, Casey, Ohashi, Takako, Brunson, Alicia, Sloboda, Cole, Emrani, Jahangir, Idassi, Joshua, Jesmin, Subrina, & Mowa, Chishimba. (2015). *Moringa oleifera*'s Whole Methanolic Extract Attenuates Levels of Pro-inflammatory Markers in the Cervix of Preterm Labor Mice Models. *The FASEB Journal*, 29, 721–742.
- Fard, Masoumeh Tangestani, Arulselvan, Palanisamy, Govindarajan Karthivashan, Siti Khadijah Adam, & Fakurazi, Sharida. (2015). Bioactive extract from *Moringa oleifera* inhibits the pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide stimulated macrophages. *Pharmacognosy Magazine*, 11(Suppl 4), S556.
- Fathir, M. Rifai, & Widodo. (2015). Activity of aqueous leaf extract of horseradish tree on helper t- cell and cytotoxic t- cell in mice infected with salmonella thypi. *Jurnal Veteriner*.
- Kasper, D. L., & Harrison, T. R. (2017). *Harrison's principles of internal medicine*. New York.
- Lawrence, T. (2009). The nuclear factor B pathway in inflammation. Inflammation biology group. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 1(6), 1–10.
- Layal, Kamalia. (2016). Peran Nrf2 Dalam Patogenesis Stres Oksidatif dan Inflamasi pada Penyakit Ginjal Kronik. *Syifa 'MEDIKA: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 7(1), 16–24.
- Millière, Raphaël, Carhart-Harris, Robin L., Roseman, Leor, Trautwein, Fynn Mathis, & Berkovich-Ohana, Aviva. (2018). Psychedelics, meditation, and self-consciousness. *Frontiers in Psychology*, 9, 1475.

- Prabowo, Nurhasan Agung, Nurudhin, Arief, & Novia, Salma Asri. (2021). Correlation Between Renal Activity Index and C3 Complement Expression in Mouse Lupus Nephritis Model. *4th International Conference on Sustainable Innovation 2020–Health Science and Nursing (ICoSIHSN 2020)*, 75–79. Atlantis Press.
- Rachmawati, Indriya, & Rifa'i, Muhaimin. (2014). In vitro immunomodulatory activity of aqueous extract of *Moringa oleifera* Lam. leaf to the CD4+, CD8+ and B220+ cells in *Mus musculus*. *The Journal of Experimental Life Science*, 4(1), 15–20.
- Ray, Savannah Jordan, Wolf, T. J., & Mowa, C. N. (2015). *Moringa oleifera* and inflammation: a mini-review of its effects and mechanisms. *I International Symposium on Moringa 1158*, 317–330.
- Saleem, Ammara, Saleem, Mohammad, & Akhtar, Muhammad Furqan. (2020). Antioxidant, anti-inflammatory and antiarthritic potential of *Moringa oleifera* Lam: An ethnomedicinal plant of Moringaceae family. *South African Journal of Botany*, 128, 246–256.
- Schneider-Matyka, Daria, Jacewicz, Aneta, Brodowska, Aleksandra, Filch, Dorota, Zimny, Małgorzata, & Szkup, Małgorzata. (2016). Ocena reakcji stresowej u chorych po wszczepieniu defibrylatora. *Family Medicine & Primary Care Review*, (1), 54–57.
- Tan, Woan Sean, Arulselvan, Palanisamy, Karthivashan, Govindarajan, & Fakurazi, Sharida. (2015). *Moringa oleifera* flower extract suppresses the activation of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages via NF- $\kappa$ B pathway. *Mediators of Inflammation*, 2015.
- Tutuncu, Melih, Tang, Junger, Zeid, Nuhad Abou, Kale, Nilufer, Crusan, Daniel J., Atkinson, Elizabeth J., Siva, Aksel, Pittock, Sean J., Pirko, Istvan, & Keegan, B. Mark. (2013). Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(2), 188–198.
- Waterman, Carrie, Rojas-Silva, Patricio, Tumer, Tugba Boyunegmez, Kuhn, Peter, Richard, Allison J., Wicks, Shawna, Stephens, Jacqueline M., Wang, Zhong, Mynatt, Randy, & Cefalu, William. (2015). Isothiocyanate-rich *Moringa oleifera* extract reduces weight gain, insulin resistance, and hepatic gluconeogenesis in mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(6), 1013–1024.
- Wu, Yunxiu, Chen, Yanjuan, Yang, Xianming, Chen, Lishu, & Yang, Yihua. (2016). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *International Immunopharmacology*, 36, 94–99.