

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa
oleifera*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA
HEWAN COBA YANG DIINDUKSI ALOKSAN
*LITERATURE REVIEW***

SKRIPSI



**Oleh :
Siti Mutma'innah
NIM. 18040097**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
JEMBER
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa
oleifera*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA
HEWAN COBA YANG DIINDUKSI ALOKSAN
*LITERATURE REVIEW***

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)



Oleh :
Siti Mutma'innah
NIM 18040097

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
JEMBER
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi *literature review* ini telah diperiksa oleh pembimbing dan telah disetujui untuk mengikuti seminar hasil pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi

Jember, 21 September 2022

Pembimbing Utama



Sutrisno, S. ST., M.M
NIDN. 40060355

Pembimbing Anggota



apt. Dina Trianggaluh Fauziah, M. Farm.
NIDN. 0703028901

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Hewan Coba yang Diinduksi Aloksan (*Literature Review*) telah diuji dan disahkan oleh Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan pada:

Hari : Rabu
Tanggal : 21 September 2022
Tempat : Program Studi Sarjana Farmasi

Universitas dr. Soebandi

Ketua Penguji,



Lulut Sasmito, S.Kep.,Ns.,M.Kes
NIDN. 4009056901

Penguji II,



Sutrisno, S.ST., M.M
NIDN.40060355

Penguji III,



apt. Dina Trianggaluh Fauziah, M.Farm
NIDN. 0703028901



PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Siti Mutma'innah

NIM : 18040097

Program Studi : Sarjana Farmasi

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau hasil tulisan orang lain.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi akhir ini adalah karya orang lain atau ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Jember, 21 September 2022

Yang menyatakan



(Siti Mutma'innah.)

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*)
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA HEWAN COBA YANG
DIINDUKSI ALOKSAN
(*LITERATURE REVIEW*)**

Oleh:

Siti Mutma'innah

NIM. 18040097

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Sutrisno,S.ST.,M.M

Dosen pembimbing Anggota : apt. Dina Trianggaluh Fauziah, M. Farm

PERSEMBAHAN

Segala puji syukur bagi Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayahnya yang selalu memberikan kemudahan, petunjuk, keyakinan, dan kelancaran sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini tepat pada waktunya. Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Kepada kedua orang tua saya Bapak Nur Karim dan Ibu Anik Julaikah yang sangat berjasa dalam hidup saya, serta keluarga besar terimakasih yang selalu memberikan doa, kasih sayang, nasihat, pengorbanan yang senantiasa memberikan kekuatan sehingga membuat segalanya terselesaikan dengan baik dan saya bisa sampai tahap dimana skripsi ini selesai.
2. Dosen pembimbing, Bapak Sutrisno,S.ST.,M.M selaku dosen pembimbing utama, Ibu apt. Dina Trianggaluh Fauziah, M.Farm selaku dosen pembimbing anggota, dan Bapak Lulut Sasmito, S.Kep., Ns., M.Kes selaku dosen penguji saya yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam memberikan bimbingan dan arahan dalam proses penyusunan skripsi ini.
3. Segenap Ibu dan Bapak Dosen Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi yang telah memberikan banyak ilmu dan pengalaman selama perkuliahan.
4. Teman – teman kontrakan biru daun sudah menjadi sahabat dan penyemangat selama dalam perkuliahan ini.

5. Terimakasih juga kepada teman-temanku yang telah banyak menemani selama menempuh pendidikan farmasi di Universitas dr. Soebandi, canda, tawa, dan banyak momen yang telah kita lewati bersama.
6. Teman kuliah satu angkatan terutama kelas 18B Farmasi terimakasih untuk perjuangan yang telah kita lewati bersama dan sukses untuk kita semua.
7. Untuk diri saya sendiri terimakasih sudah berjuang dan bertahan sampai detik ini, selalu bersabar menghadapi segala cobaan dan berusaha untuk bisa menyelesaikan tanggung jawab ini.

MOTTO

“Bangkit walau berulang kali adalah tanda dirimu mampu”.

(Siti Mutma’innah)

"Jangan malu dengan kegagalanmu, belajarlah darinya dan mulai lagi."

(Richard Branson)

ABSTRAK

Mutma'innah S.*, Sutrisno**Trianggaluh Fauziah, Dina***. 2022. **Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Morigan oleifera*) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Hewan Coba Yang Diinduksi Aloksan. Literature Review.** Skripsi. Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr.Soebandi.

Latar Belakang :Diabetes melitus merupakan suatu penyakit kronik menahun yang ditandai dengan kadar glukosa darah atau gula darah melebihi normal. Daun kelor (*Morigan oleifera*) merupakan salah satu tanaman obat yang berkhasiat untuk menurunkan kadar glukosa darah. Tujuan penelitian literature review ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Morigan oleifera*) terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan.**Metode :**Desain penelitian ini menggunakan metode *literature review* dan penelitian ini mengeksplorasi bukti yang dipublikasi dalam data elektronik: Google Scholar, PubMed, Scient Direct, dan SINTA. Artikel tahun 2017 sampai 2021 yang telah di lakukan proses seleksi menggunakan format PICOS dengan kriteria inklusi. Dimana terdapat 5 artikel dengan topik pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Morigan oleifera*) terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan.**Hasil Penelitian :** Hasil penelitian dari 5 artikel yang dianalisis secara keseluruhan menunjukkan analisis p value < 0,05 mampu menurunkan kadar glukosa darah. **Kesimpulan :**Berdasarkan hasil analisis 5 artikel disimpulkan bahwa ekstrak daun kelor (*Morigan oleifera*) signifikan untuk menurunkan kadar glukosa darah.

Kata Kunci :Ekstrak (*Morigan oleifera*), Kadar Glukosa Darah, Aloksan.

*Peneliti

**Pembimbing 1

***Pembimbing 2

ABSTRACT

Mutma'innah S.*Sutrisno**Trianggaluh Fauziah, Dina***. 2022. **Effect Of Giving Moringa Leaf Extract (*Moringa oleifera*) on Blood Glucose levels in Alloxan-Induced Experimental Animal. Literature Review**. Thesis. Undergraduate Pharmacy Study, University of dr.Soebandi.

Introduction : Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by blood glucose levels or blood sugar exceeding normal. Moringa leaf (*Moringa oleifera*) is one of the medicinal plants that is efficacious for lowering blood glucose levels. The purpose of this *literature review* study was to determine the effect of giving Moringa leaf extract (*Moringa oleifera*) on blood glucose levels in alloxan-induced experimental animals. **Methods :** This research design uses a *literature review* method and this study explores the evidence published in electronic data: Google Scholar, PubMed, Scient Direct, and SINTA. Articles from 2017 to 2021 which have been selected using the PICOS format with inclusion criteria. Where there are 5 articles on the topic of the effect of giving Moringa leaf extract (*Moringa oleifera*) on blood glucose levels in alloxan-induced experimental animals. **Results and Analysis :** The results of the research from 5 articles that were analyzed as a whole showed that the analysis of p value <0.05 was able to reduce blood glucose levels. **Conclusion :** Based on the results of the analysis of 5 articles, it was concluded that Moringa leaf extract (*Moringa oleifera*) was significant for lowering blood glucose levels.

Keywords : (*Moringa oleifera*) extract, Blood Glucose Level, Alloxan.

*Author

**Advisor 1

***Advisor 2

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala limpahan rahmat, taufik, dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi *Literature Review* untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Hewan Coba Yang Diinduksi Aloksan” dengan tepat waktu.

Penyusunan skripsi ini dapat terlaksana dengan baik berkat bimbingan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Drs. Said Mardijanto, S.Kep., Ns., M.M selaku Rektor Universitas dr. Soebandi
2. Ibu Hella Meldy Tursina, S.Kep., Ns., M.Kes selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi
3. Ibu apt. Dhina Ayu Susanti, S.Farm., M.Kes selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi
4. Bapak Sutrisno, S. ST., M.M selaku Dosen Pembimbing Utama
5. Ibu apt. Dina Trianggaluh Fauziah, M. Farm. selaku Dosen Pembimbing Anggota
6. Bapak Lulut Sasmito, S. Kep., Ns., M.Kes selaku Ketua Penguji

Penulis tentu menyadari bahwa Skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Penulis mengharapkan kritik serta saran dari semua pihak demi kesempurnaan Skripsi ini. Semoga Skripsi ini dapat bermanfaat. Akhir kata penulis mengucapkan terima kasih.

Jember, 15 Juli 2022

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN SKRIPSI.....	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
MOTTO	ix
ABSTRAK	x
ABSTRACT.....	xi
KATA PENGANTAR.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB 1PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4

1.3.2	Tujuan Khusus	4
1.4	Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1	Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2	Manfaat Praktis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....		5
2.1	Tanaman Kelor	5
2.1.1	Klasifikasi dan Morfologi.....	5
2.1.2	Kandungan Tanaman Kelor	7
2.2	Ekstraksi	8
2.2.1	Macam – Macam Pelarut Ekstraksi	14
2.2.2	Definisi Ekstrak.....	14
2.3	Tinjauan Diabetes Melitus.....	15
2.3.1	Definisi Diabetes Melitus	15
2.3.2	Manifestasi Klinis Diabetes Melitus.....	15
2.3.3	Patofisiologi Diabetes Melitus.....	16
2.3.4	Klasifikasi Diabetes Melitus.....	17
2.3.5	Komplikasi Diabetes Melitus	18
2.3.6	Faktor Resiko Diabetes Melitus.....	20
2.3.7	Penatalaksanaan Diabetes Melitus.....	23
2.4	Penginduksi Aloksan.....	27
2.5	Hewan Coba	28
2.5.1	Pengertian Hewan Coba	28
2.5.2	Etika Pemanfaatan Hewan Coba	31

2.5.3	Persiapan Hewan Coba	31
2.6	Uji Diabetes	32
BAB 3	METODE PENELITIAN	33
3.1	Strategi Pencarian <i>literature</i>	33
3.1.1	Protokol dan Registrasi	33
3.1.2	Database Pencarian	33
3.1.3	Kata kunci	33
3.2	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
3.3	Seleksi Studi dan Penilaian Kualitas	35
3.3.1	Hasil Pencarian dan Seleksi Studi	35
3.4	Rancangan Analisis	37
BAB 4	HASIL DAN ANALISIS	38
4.1	Hasil Pencarian dan Seleksi Studi	38
4.1.1	Karakteristik Studi	38
4.2	Analisis	41
4.2.1	Mendiskripsikan Kadar Glukosa Darah Sebelum Perlakuan..	41
4.2.2	Mendeskripsikan Kadar Glukosa Darah Sesudah perlakuan..	42
4.2.3	Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Hewan Coba yang Diinduksi Aloksan.....	43
BAB 5	PEMBAHASAN	45
5.1	Kadar Glukosa Darah Sebelum Perlakuan	45

5.2	Kadar Glukosa Darah Sesudah Perlakuan.....	46
5.3	Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Hewan Coba yang Diinduksi Aloksan	48
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN		52
6.1	Kesimpulan.....	52
6.2	Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....		54

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Obat Antihiperglikemia Oral Yang Tersedia di Indonesia	25
Tabel 3.1 Kata Kunci	34
Tabel 3.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi literature Review	35
Tabel 4.1 Hasil Pencarian Studi	39
Tabel 4.2 Karakteristik responden studi	40
Tabel 4.3 Kadar Glukosa Darah Sebelum perlakuan	41
Tabel 4.4 Kadar Glukosa Darah sesudah perlakuan	42
Tabel 4.5 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Hewan Coba Yang Diinduksi Aloksan.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Kelor	6
Gambar 2.2 Struktur Kimia Flavonoid	8
Gambar 3.1 Diagram Alur Literature Review.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Literature 1</i>	58
Lampiran 2 <i>Literature 2</i>	70
Lampiran 3 <i>Literature 3</i>	82
Lampiran 4 <i>Literature 4</i>	88
Lampiran 5 <i>Literature 5</i>	97

DAFTAR SINGKATAN

AMPK	: <i>Aktivitas AMP-Activated Protein Kinase</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
HHNK	: <i>Koma Hiperglikemia Hiperosmoler Nonketotik</i>
KAD	: <i>Ketoasidosis diabetik</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SMI	: <i>Silent Myocardial Infarction</i>
OA	: <i>Obat Antihiperglikemia Oral</i>
OT	: <i>Obat Tradisional</i>

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit kronik menahun yang ditandai dengan kadar glukosa darah atau gula darah melebihi normal. Glukosa darah merupakan gula yang terdapat dalam darah berasal dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan di otot rangka. Glukosa berfungsi sebagai penyedia energi tubuh dan jaringan dalam tubuh (Nurmalasari *et al.*, 2021). Diabetes melitus ditandai dengan terjadinya hiperglikemik, Peningkatan kadar gula dalam darah atau hiperglikemia adalah kondisi terjadinya abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropati (Barros and Arofiati, 2020).

Di dunia diabetes melitus menjadi penyebab langsung kematian 1,8 dan 48% dari seluruh kematian akibat diabetes terjadi sebelum usia 70 tahun. Di Indonesia menurut (Kemenkes, 2020) data terbaru diabetes menunjukkan bahwa Indonesia menduduki peringkat ke-6 dunia dengan jumlah diabetes sebanyak 10,3 juta jiwa. Jika tidak ditangani dengan baik angka kejadian diabetes di Indonesia akan melonjak drastis menjadi 21,3 juta jiwa pada tahun 2030 (Pratiwi, 2019).

Prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk semua umur di Kabupaten Jember menurut (Risikesdas Jatim, 2018) mencapai 6.092. Dimana angka tersebut menduduki peringkat ke -3 Diabetes melitus di Jawa Timur.

Dalam menangani pasien yang menderita diabetes melitus terdapat berbagai perlakuan menggunakan obat – obatan seperti obat antihiperglikemik dan antidiabetes. Namun ada beberapa penelitian mengatakan pengobatan diabetes melitus dengan penggunaan obat antihiperglikemik dapat menyebabkan kadar glukosa darah tidak terkontrol yang disebabkan oleh ketidakpatuhan penggunaan obat, dalam penelitian lain menyebutkan bahwa pengobatan antihiperglikemik obat hanya berhasil pada 40 % dari 100% karna ketidakpatuhan dan modifikasi gaya hidup (Mukminah and Indradi, 2021).

Pengobatan penyakit diabetes melitus membutuhkan waktu yang cenderung lama dengan biaya pengobatan yang relatif tinggi serta efek samping obat sintetik yang ditimbulkan jika penggunaan jangka panjang menjadi salah salah pertimbangan masyarakat beralih pada penggunaan obat tradisional (Pingkan *et al.*, 2020).

Penggunaan obat tradisional mengalami peningkatan pada berbagai negara. Obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berasal dari tumbuhan, hewan, mineral, sediaan sarian (gelatin) atau campuran dari bahan tersebut yang turun temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman(Dewoto, 2007). Menurut (Teguh , 2021) beberapa tanaman yang digunakan sebagai pengobatan tradisional diabetes melitus diantaranya advokat, ciplukan, durian, jambu biji, kacang panjang, kelapa, kemangi, kersen, kumis kucing, kunyit, labu kuning, duku, lidah buaya, manga, mangis, mengkudu, meniran, nangka, pacing, pegagang, pepaya, petai cina, rambutan, sirih, sirsak, tapak darah, salam, dan kelor.

Kelor (*Moringa oleifera*) adalah tanaman dari india dan luas tersebar di Indonesia. Tanaman kelor setiap bagian memiliki potensi sebagai obat, salah satu bagian dari tanaman kelor yang digunakan untuk obat yaitu daun kelor. Daun kelor kaya akan nutrisi, seperti phytochemical, karoten, senyawa flavonoid, senyawa phenoid, kalsium, besi protein, dan vitamin (Patricia, 2019)

Menurut (Otunola and Afolayan, 2013) Kandungan flavonoid yang terdapat dalam daun kelor diketahui lebih tinggi dibanding tanaman herbal lainnya seperti bawang putih, bawang merah, dan lada. Kandungan flavanoid total dalam bawang putih, bawang merah, dan lada berturut-turut adalah 4,08 mg, 3,99 mg, dan 7,05 mg. Sementara itu kandungan flavonoid total yang terdapat pada tanaman daun kelor yaitu 5,059- 12,16 mg/ daun kering.

Berdasarkan dari beberapa jurnal yang akan penulis teliti, menunjukan bahwa tanaman daun kelor dapat digunakan sebagai pengobatan herbal diabetes melitus, oleh karena itu saya tertarik untuk mereview jurnal tersebut dengan menggunakan judul “ Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moriga oleifera*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Hewan Coba Yang Diinduksi Aloksan(*Literatur Review*)”.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moriga oleifeva*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba yang di induksi aloksan ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mendeskripsikan pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap penurunan kadar glukosa darah hewan coba yang diinduksi aloksan.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Untuk mendeskripsikan kadar glukosa darah sebelum perlakuan.
- 2) Untuk mendeskripsikan kadar glukosa darah sesudah perlakuan.
- 3) Untuk mendeskripsikan pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Menerapkan ilmu pengetahuan yang telah didapatkan di perkuliahan serta menambah pengalaman untuk meneliti hal – hal baru dibidang farmasi khususnya tentang tanaman kelor sebagai obat herbal.

1.4.2 Manfaat Praktis

Menambah informasi dan alternatif pengobatan diabetes melitus serta dapat dikembangkan untuk penelitian selanjutnya sebagai obat herbal baru antidiabetes.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Kelor

2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi

Tanaman kelor merupakan tanaman yang berasal dari sebelah barat laut kaki pergunungan yang tersebar luas ke bagian timur dan barat, bagian timur terdiri dari (bagian bawah Cina, Asia tenggara, dan Filipina) sedangkan bagian barat terdiri dari (Mesir, Afrika, Mediterania, dan di Amerika). Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) adalah tanaman yang dari famili Moringaceae, tanaman ini merupakan tanaman yang dapat bertumbuh dengan cepat. Tinggi tanaman kelor mencapai 10-12 m dan diameter batangnya mencapai 45 cm, sedangkan kulit pohonnya putih-keabuan lunak dan bergetah (Li *et al.*, 2016) secara pengobatan tradisional tanaman kelor dikenal dengan tanaman yang setiap bagiannya memiliki potensi sebagai obat karena kaya akan nutrisi.

Daun kelor berbentuk bulat seperti telur dengan tepi daun rata dan berukuran kecil yang bersusun majemuk dalam satu tangkai, berwarna hijau muda dan akan berubah menjadi hijau tua pada daun yang sudah tua. Testur daun muda dan tua memiliki perbedaan, pada daun muda teksturnya lembut sedangkan pada daun tua memiliki tekstur agak kaku dan keras. Pada tanaman kelor memiliki bunga berwarna putih, putih kekuningan (krem), atau merah tergantung pada jenis dan spesiesnya. Umumnya di Indonesia bunga tanaman kelor berwarna putih kekuningan. Buah tanaman ini berbentuk segitiga dengan panjang sekitar 20-60 cm dengan warna bunga berwarna hijau ketika masih muda dan akan berubah menjadi coklat ketika tua. Tanaman kelor memiliki biji berbentuk bulat dengan

diameter 1 cm berwarna hijau terang saat masih muda dan berubah menjadi coklat kehitaman saat sudah tua atau matang. Biji kelor kering memiliki kisaran berat rata-rata biji 18-36 gram / 100 biji (Aminah *et al.*, 2015).



Gambar 1.1 Tanaman Kelor

Tanaman kelor dapat bertumbuh baik pada daerah tropis dan non tropis pada suhu 25 – 30 °C. di daerah tropis seperti Indonesia tanaman kelor dapat bertumbuh dengan baik di dataran rendah maupun dataran tinggi sampai ditinggikan 1000 m dpl. Tanaman ini membutuhkan tanah yang agak berpasir atau dengan pH 4,5 – 8 serta dengan curah hujan kisaran antara 250 – 3000, selain itu tanaman ini banyak ditanam sebagai tapal batas atau pagar rumah dan ladang. Tanaman ini dapat berkembang biak melalui biji dengan kedalaman tanah kisaran 2 cm didalam tanah.

Tanaman kelor memiliki banyak nama di dunia seperti *Miracle tree*, *Horseradish*, *Drumstick*, *Benzoline tree*, *Saijan*, *Ewe-lie*, *Mulanggay*, *Zogale*, *Odudu – oyingbo*, dan lain-lain (Aminah *et al.*, 2015), sedangkan di Indonesia sendiri tanaman kelor dikenal dengan nama yang berbeda setiap daerah, yaitu kelor (Jawa, Bali, Sunda, dan Lampung), moranggi (Madura), moltong (Flores),

keloro (Bugis), ongge (Bima), murong atau barunggai (Sumatra), dan haufu (Timur) (Aminah *et al.*, 2015).

Menurut (Isnan and M, 2017), klasifikasi tanaman kelor yaitu sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Trachaeophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Famili	: Moringaceae
Genus	: Moringa
Spesies	: <i>Moringa oleifera</i> Lamk.

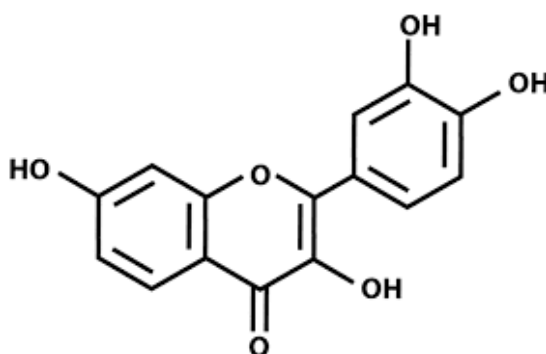
2.1.2 Kandungan Tanaman Kelor

Tanaman kelor sudah dikenal sejak zaman dahulu sebagai tanaman dengan berbagai macam manfaat. Kelor mendapatkan julukan sebagai *Mother best friend* dan *tree of life*, karena kandungan dalam setiap bagiannya. Kelor diketahui memiliki kandungan bioaktif. Tanaman daun kelor merupakan bagian yang paling banyak dimanfaatkan karna kaya akan kanndungan karetonoid, polifenol, asam fenolik, flavonoid, alkaloid, glukosionat, isotiosianad, tanin, dan saponin (Mandala Sari, 2020). Selain itu tanaman kelor kaya akan vitamin A,B,C, mineral khususnya Fe, Asam amino (leusin, glutamat, valin, aspartat, alanin, dan sebagainya), asam lemak dan protein yang tinggi (Omodanisi *et al.*, 2017).

Dalam 100 gram daun kelor kering mengandung 9 kali lipat vitamin A dalam wortel, 15 kali lipat kalium dalam buah pisang, 17 kali lipat kalsium dalam susu, 12 kali lipat vitamin C dalam buah jeruk, dan 25 lipat Fe dalam bayam

(Karina Citra., 2019). Asam fenolik memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang dapat menetralkan radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hidrogen. Tanin dan saponin merupakan senyawa alami yang juga banyak ditemukan dalam daun kelor. Senyawa saponin dan tanin ini memperlihatkan efek antikanker dan antiinflamasi (Matic *et al.*, 2018).

Kandungan flavonoid yang terdapat dalam daun kelor diketahui lebih tinggi dibanding tanaman herbal lainnya seperti bawang putih, bawang merah, dan lada. Kandungan flavonoid total dalam bawang putih, bawang merah, dan lada berturut-turut adalah 4,08 mg, 3,99 mg, dan 7,05 mg. Sementara itu kandungan flavonoid total yang terdapat pada tanaman daun kelor yaitu 5,059- 12,16 mg/daun kering (Otunola and Afolayan, 2013).



Gambar 2.2 Struktur Kimia Flavonoid

2.2 Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan suatu zat dari campurannya menggunakan pelarut. Pelarut yang digunakan harus dapat mengekstraks substansi yang diinginkan tanpa melarutkan material lainnya. Secara garis besar, proses pemisahan ekstraksi terdiri dari tiga langkah dasar yaitu

1. Penambahan sejumlah masa pelarut untuk dikontakkan dengan sampel, biasanya melalui proses difusi.
2. Zat terlarut akan terpisah dari sampel dan larut oleh pelarut membentuk fase ekstrak.
3. Pemisahan fase ekstrak dengan sampel (Mardina *et al*, 2011)

Ekstrak merupakan sediaan pekat yang di dapat dari mengekstraksi zat aktif simplisia nabati atau hewani dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Ekstraksi ada 2 jenis yaitu ekstraksi dengan metode ekstraksi dingin dan ekstraksi dengan metode panas. Ekstraksi dengan metode dingin adalah ekstraksi dengan tidak adanya pemanasan dengan tujuan untuk menghindari rusaknya senyawa karena pemanasan. Sedangkan ekstraksi dengan metode panas merupakan ekstraksi dengan cara pemanasan. Dengan cara pemanasan dapat mempercepat proses penyaringan dibandingkan cara dingin. Macam – macam ekstraksi yaitu :

1. Maserasi

Maserasi merupakan suatu proses ekstraksi sederhana yang dilakukan hanya dengan cara merendam simplisia dalam satu campuran pelarut selama waktu tertentu pada temperatur kamar dan terlindung dari cahaya (Marjoni, 2016).

2. Perkolasi

Perkolasi merupakan proses penyaringan zat aktif secara dingin dengan cara mengalirkan pelarut secara kontinu pada simplisia selama waktu tertentu (Marjoni, 2016).

3. Destilasi

Destilasi merupakan metode ekstraksi dengan cara menarik atau menyaring senyawa yang ikut menguap dengan air sebagai pelarutnya. Pada proses pendinginan, senyawa dan uap air akan terkondensasi dan terpisah menjadi destilat air dan senyawa yang diekstraksi. Cara ini umumnya digunakan untuk menyari minyak atsiri dari tumbuhan (Fatimura, 2014). Destilasi adalah suatu metode pemisahan zat cair dari campurannya berdasarkan perbedaan titik didih dari zat tersebut (Marjoni, 2016).

4. Soxletasi

Soxletasi merupakan metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang selalu baru, umumnya dilakukan menggunakan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi konstan dengan adanya pendingin balik (kondensor). Pada metode soxletasi padatan disimpan dalam alat soxhlet dan dipanaskan, namun yang dipanaskan hanyalah pelarutnya. Pelarut terdinginkan dikondensor kemudian mengekstraksi padatan. Pada metode ekstraksi menggunakan metode soxletasi memiliki kelebihan yaitu proses ekstraksi berlangsung secara kontinu, memerlukan waktu ekstraksi yang sebentar, dan jumlah pelarut yang digunakan sedikit dibanding dengan jumlah pelarut pada metode ekstraksi maserasi dan perkolasi. Kelemahan pada metode ekstraksi menggunakan soxletasi adalah dapat menyebabkan solute atau komponen lainnya yang tidak tahan panas karena pemanasannya yang dilakukan secara terus menerus (Marjoni, 2016).

5. Refluk

Refluk merupakan metode ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dengan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dan adanya pendingin balik. Ekstraksi dapat berlangsung dengan efisien dan senyawa dalam sampel lebih efektif dapat ditarik oleh pelarut. Prinsip dari metode refluks adalah pelarut yang digunakan akan menguap pada suhu tinggi, namun akan didinginkan dengan kondensor sehingga pelarut yang tadinya dalam bentuk uap akan mengembun pada kondensor dan turun lagi ke dalam bentuk uap akan mengembun pada kondensor dan turun lagi ke dalam wadah reaksi sehingga pelarut akan tetap ada selama reaksi berlangsung. Selanjutnya, larutan disaring dengan kertas saring (Marjoni, 2016). Pada metode refluks, sampel dimasukkan bersama pelarut ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih, uap terkondensasi dan kembali ke dalam labu, kerugian penggunaan metode ini adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi.

6. Infusa

Infusa adalah cara ekstraksi dengan menggunakan pelarut air, pada suhu 96-98°C selama 15-20 menit (dihitung setelah suhu 96° C tercapai). Bejana infus tercelup dalam tangas air. Cara ini sesuai untuk simplisia yang bersifat lunak, seperti bunga dan daun. Infus adalah sediaan cair yang dibuat dengan menyari simplisia dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit. Infundasi adalah proses penyarian yang umumnya digunakan untuk

penyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dan bahan-bahan nabati (Marjoni, 2016).

7. Dekokta

Dekokta adalah cara ekstraksi yang mirip dengan infusa, hanya saja waktu ekstraksinya lebih lama yaitu 30 menit dan suhunya mencapai titik didih air. Proses penyarian secara dekokta hampir sama dengan infusa, perbedaannya hanya terletak pada lamanya waktu pemanasan. Waktu pemanasan pada dekokta lebih lama dibanding infusa, yaitu 30 menit dihitung setelah suhu mencapai 90°C (Marjoni, 2016).

Tujuan dari ekstraksi yaitu untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam. Bahan – bahan aktif seperti senyawa antimikroba dan antioksidan pada tumbuhan yang diekstrak dengan menggunakan pelarut. Pada proses ekstraksi dengan pelarut, jumlah pelarut dan jenis senyawa yang masuk kedalam cairan pelarut sangat ditentukan dengan jenis pelarut yang digunakan dan meliputi dua fase yaitu fase pembilasan dan fase ekstraksi. Pada fase pembilasan, pelarut membilas komponen – komponen isi sel yang telah pecah pada proses penghancuran sebelumnya. Sedangkan pada fase ekstraksi, mula – mula terjadi pembengkakan dinding sel dan pelonggaran kerangka selulosa dinding sel dan pelonggaran selulosa dinding sel sehingga pori-pori dinding sel melebar yang menyebabkan pelarut dapat dengan mudah masuk kedalam sel. Bahkan isi sel terlarut dalam pelarut sesuai dengan tingkat kelarutannya lalu berdifusi keluar, akibat adanya gaya yang ditimbulkan karena perbedaan konsentrasi bahan yang

terlarut yang terdapat didalam dan diluar sel. faktor-faktor yang memperngarui ekstraksi yaitu :

1. Jenis pelarut

Jenis pelarut mempengaruhi senyawa yang tersari , jumlah zat terlarut yang terekstrak dan kecepatan ekstraksi.

2. Suhu

Secara umum kenaikan suhu akan meningkatkan jumlah zat terlarut ke dalam pelarut.

3. Rasio pelarut dan bahan baku

Jika jumlah rasio pelarut dan bahan baku besar maka akan memperbesar pula jumlah senyawa yang terlarut. Akibatnya lajuekstraksiakan semakin meningkat.

4. Ukuran partikel

Apabila ukuran partikel bahan baku semakin kecil maka laju ekstraksi akan meningkat. Dalam arti lain, rendemen ekstrak akan semakin besar bila ukuran partikel semakin kecil.

5. Pengadukan fungsi

Pengadukan adalah untuk mempercepat terjadinya reaksi antara pelarut dan zat terlarut.

6. Lama waktu

Lamanya waktu ekstraksi akan menghasilkan ekstrak yang lebih banyak, karena kontak antara zat terlarut dengan pelarut lebih lama.

2.2.1 Macam – Macam Pelarut Ekstraksi

Dalam tanaman terdapat berbagai macam senyawa aktif dengan sifat kimia yang berbeda sehingga untuk mendapatkan senyawa satu dengan senyawa lainnya dapat menggunakan pelarut yang berbeda. Proses ekstraksi dengan pelarut berdasarkan pada sifat kepolaran zat dalam pelarut saat ekstraksi. Senyawa polar hanya akan larut dalam pelarut polar etanol, metanol, butanol, dan air. Sedangkan senyawa non polar juga akan senyawa non-polar juga hanya akan larut pada pelarut non-polar seperti eter, kloroform, dan n-heksan. Untuk pelarut polar hampir dapat melarutkan semua jenis senyawa kimia (Likopen *et al.*, 2016). Sedangkan pelarut semi polar mampu menarik senyawa termasuk likopen, b-karoten, vitamin C, fenol, terpenoid, alkaloid, aglikon dan glikosi. Pelarut yang biasa digunakan untuk ekstraksi komponen zat aktif yaitu Air, Etanol, Metanol, Kloroform, dan Etil asetat (Verdiana *et al.*, 2018).

2.2.2 Definisi Ekstrak

Menurut (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979) ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlukan hingga memenuhi baku yang ditetapkan.

1. Ekstrak Kental (*Extractum Spissa*)

Ekstrak kental merupakan sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia menggunakan pelarut kemudian diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlukan sedemikian hingga

memenuhi baku yang telah ditetapkan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979)

2. Ekstrak Cair (*Extractum Liquidum*)

Ekstrak cair merupakan sediaan dari simplisia nabati yang mengandung etanol sebagai pelarut atau pengawet.

2.3 Tinjauan Diabetes Melitus

2.3.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit gangguan metabolit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal. Gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia (Toby *et al.*, 2020).

Diabetes melitus sendiri di Indonesia merupakan suatu penyakit yang perlu diperhatikan. Sebesar 80% penderita diabetes melitus tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah, sebagian besar penderita diabetes melitus berusia kisaran 40-59 tahun. Diabetes melitus merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang besar.

2.3.2 Manifestasi Klinis Diabetes Melitus

Menurut (Soelistijo *et al.*, 2015) terdapat berbagai gejala yang dapat ditimbulkan dari penyakit diabetes melitus diantaranya yaitu :

1. Polidipsia : Yaitu timbul rasa haus yang berlebihan yang disebabkan oleh kadar glukosa dalam tubuh terbawa oleh urin sehingga respon tubuh merespon untuk meningkatkan asupan cairan .

2. Polifagia : yaitu keadaan dimana penderita diabetes melitus merasa cepat lapar dan lemas, hal tersebut karena penderita diabetes melitus kadar glukosa dalam tubuh semakin habis sedangkan kadar glukosa dalam darah semakin tinggi
3. Penurunan Berat Badan : Penurunan Berat badan pada pasien diabetes melitus disebabkan oleh tubuh terpaksa mengambil dan membakar lemak sebagai cadangan energi .

2.3.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

Patofisiologi diabetes melitus diantaranya :

1. Patofisiologi diabetes melitus tipe 1 : pada diabetes melitus tipe 1 sistem imunitas menyerang dan menghancurkan sel yang memproduksi insulin beta pankreas(Kemenkes, 2020). Kondisi tersebut merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan ditemukannya anti insulin atau antibodi sel anti-islet dalam darah(Bhatt *et al.*, 2016). Menurut(States, 2014)menyatakan bahwa penyakit autoimun menyebabkan infiltrasi limfositik dan kehancuran islet pankreas. Kehancuran memakan waktu tetapi timbulnya penyakit ini cepat dan dapat terjadi selama beberapa hari hingga seminggu, pada akhirnya insulin yang dibutuhkan tubuh tidak dapat terpenuhi karena adanya kekurangan sel beta pankreas yang berfungsi memproduksi insulin, oleh sebab itu pada diabetes melitus tipe 1 membutuhkan terapi insulin, dan tidak akan merespon insulin yang menggunakan obat oral.

2. Patofisiologi diabetes melitus tipe 2 : pada diabetes melitus tipe 2 patofisiologi disebabkan karena kekurangan insulin namun tidak mutlak. Kondisi ini berarti bahwa tubuh tidak dapat memproduksi insulin yang cukup untuk memenuhi kebutuhan yang ditandai dengan kurangnya sel beta atau defisiensi insulin resistensi insulin perifer (Kemenkes, 2020). Resistensi insulin perifer merupakan terjadinya kerusakan pada reseptor – reseptor insulin sehingga menyebabkan insulin menjadi kurang efektif menghantar pesan – pesan biokimia menuju sel – sel (Practice, 2013). Kebanyakan kasus diabetes melitus tipe 2 ketika pengobatan dengan penggunaan obat oral gagal untuk merangsang pelepasan insulin yang memadai maka pemberian obat melalui suntikan dapat menjadi alternatif.
3. Patofisiologi diabetes melitus gestasional : diabetes melitus gestasional biasa terjadi ketika ada hormon antagonis insulin yang berlebih saat kehamilan. Hal tersebut menyebabkan keadaan resistensi insulin dan glukosa tinggi pada ibu hamil yang terkait dengan kemungkinan adanya reseptor insulin yang rusak (States, 2014).

2.3.4 Klasifikasi Diabetes Melitus

Terdapat beberapa klasifikasi diabetes melitus diantaranya :

1. Diabetes melitus tipe 1 : Menurut (Bhatt *et al.*, 2016) Diabetes melitus tipe 1 biasa terjadi dikalangan remaja atau anak-anak, dan terjadi karena kerusakan sel β (beta). (Practice, 2013) menambahkan bahwa rusaknya sel β pankreas diduga karena autoimun, namun hal ini tidak diketahui secara pasti. Diabetes melitus tipe 1 rentan terhadap ketoasidosis, memiliki

insidensi lebih sedikit dibanding diabetes melitus tipe 2, dan akan meningkat setiap tahun baik di negara maju maupun di negara berkembang.

2. Diabetes melitus tipe 2 : Biasa terjadi pada usia dewasa seringkali diabetes melitus tipe 2 didiagnosis beberapa tahun setelah onset, yaitu keadaan dimana setelah komplikasi muncul sehingga tinggi insidensinya sekitar 90% dari penderita diabetes melitus diseluruh dunia dan sebagian besar akibat dari buruknya faktor resiko seperti kelebihan berat badan dan kurangnya aktivitas fisik (Bhatt *et al.*, 2016).
3. Diabetes melitus gestational : diabetes melitus gestational merupakan diabetes melitus yang didiagnosis selama kehamilan. Ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi atau tidak normal (Hiperglikemia) (Practice, 2013). Selama masa kehamilan dan saat melahirkan wanita dengan diabetes melitus gestational memiliki resiko lebih tinggi mengalami komplikasi, selain itu juga memiliki resiko diabetes melitus tipe 2 lebih tinggi di masa depan.

2.3.5 Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan berbagai komplikasi, antara lain :

1. Komplikasi metabolit akut : pada penyakit diabetes melitus komplikasi metabolit akut terdapat tiga macam yang berhubungan dengan gangguan keseimbangan kadar glukosa darah jangka pendek, diantaranya :

- a. Hipoglikemia : hipoglikemia merupakan keadaan dimana kekurangan glukosa dalam darah. Hipoglikemia timbul sebagai komplikasi diabetes melitus yang disebabkan karena pengobatan yang kurang tepat (Sutawardana *et al.*, 2016).
 - b. Ketoasidosis diabetik : *Ketoasidosis diabetik* (KAD) disebabkan karena kelebihan kadar glukosa dalam darah sedangkan kadar insulin dalam tubuh sangat menurun sehingga mengakibatkan keracunan metabolik yang ditandai oleh trias hiperglikemia, asidosis dan ketosis (Goteru and Agung Budiayasa, 2010).
 - c. Sindrom HHNK (Koma hiperglikemia hiperosmoler nonketotik): sindrom HHNK merupakan komplikasi diabetes melitus yang ditandai dengan hiperglikemia berat dengan kadar glukosa serum lebih dari 600 mg/dl (Setiawan, 2021).
2. Komplikasi metabolik kronik : komplikasi metabolik kronik merupakan komplikasi diabetes melitus yang berupa kerusakan pada sel pembuluh darah kecil (mikrovaskuler) dan komplikasi pada pembuluh darah besar (Makrovaskuler) diantaranya:
- a. Komplikasi pembuluh darah kecil (mikrovaskuler) yaitu :
 - 1) Kerusakan retina mata (retinopati) : Suatu mikroangiopati ditandai dengan kerusakan dan sumbatan pembuluh darah kecil (Septadina, 2015).
 - 2) Kerusakan ginjal (Nefropati diabetik) : Ditandai dengan albuminuria menetap (<300 mg/ 24 jam atau > 200

ih/menit) minimal 2 kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3-6 bulan. Nefropati diabetik merupakan penyebab utama terjadinya gagal ginjal terminal.

- 3) Kerusakan syaraf (Neuropati diabetik) : kerusakan syaraf (Neuropati diabetik) merupakan komplikasi yang paling sering ditemukan pada pasien diabetes melitus. Komplikasi ini mengacau pada sekelompok penyakit yang menyerang semua tipe saraf (Zamroni *et al.*, 2016).

b. Komplikasi pembuluh darah besar (Makrovaskuler) :

- 1) Penyakit jantung koroner : komplikasi penyakit jantung koroner pada pasien diabetes melitus disebabkan karena adanya iskemia atau infark miokard yang terkadang tidak disertai dengan nyeri dada atau disebut dengan SMI (Silent Myocardial Infarction) (Yuliani *et al.*, 2014).
- 2) Penyakit serebrovaskuler : pada pasien diabetes melitus penyakit ini beresiko 2 kali lipat dibandingkan dengan pasien non-diabetes melitus. Gejala yang timbul menyerupai gejala pada komplikasi akut diabetes melitus, seperti adanya keluhan pusing atau vertigo, gangguan penglihatan, kelemahan dan bicara pelo (Bhatt *et al.*, 2016).

2.3.6 Faktor Resiko Diabetes Melitus

Pada diabetes melitus terdapat 2 golongan faktor resiko yang dapat diubah dan faktor resiko yang tidak dapat diubah.

1. Faktor resiko yang dapat diubah :

- 1) Gaya hidup : Gaya hidup merupakan perilaku seseorang yang ditunjukkan dalam aktivitas sehari-hari. Makanan cepat saji, olahraga tidak teratur dan minuman – minuman bersoda adalah salah satu faktir gaya hidup yang dapat memicu terjadinya diabetes melitus tipe 2 (Kemenkes, 2020).
- 2) Diet yang tidak sehat : Diet yang tidak sehat merupakan salah satu faktor resiko terjadinya diabetes melitus. Perilaku diet yang tidak sehat yaitu kurangnya olahraga, menekan nafsu makan, dan sering mengkomsumsi makanan siap saji (Bhatt *et al.*, 2016).
- 3) Obesitas : Obesitas merupakan faktor utama terjadinya diabetes melitus. obesitas dapat membuat sel tidak sensitif terhadap insulin (resistensi insulin). Semakin banyak jaringan lemak pada tubuh, maka tubuh semakin resisten terhadap kerja insulin, terutama bila lemak tubuh terkumpul didaerah sentral atau perut (Bhatt *et al.*, 2016).
- 4) Tekanan darah tinggi : Tekanan darah tinggi merupakan peningkatan denyut jantung, peningkatan resistensi (tahanan) dari pembuluh darah tepi dan peningkatan volume aliran darah (Bhatt *et al.*, 2016).

2. Faktor resiko yang tidak dapat diubah menurut (Bhatt *et al.*, 2016) :

- 1) Usia : semakin bertambahnya usia maka semakin tinggi resiko terjadinya diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 sering

terjadi pada orang dewasa setengah bayah, paling sering diusia 45 tahun. Meningkatnya resiko diabetes melitus sering dengan bertambahnya usia dikaitkan dengan terjadinya penurunan fungsi fisiologis tubuh.

- 2) Riwayat keluarga : riwayat keluarga diabetes melitus merupakan salah satu faktor resiko terjadinya diabetes melitus. Orang tua dengan memiliki penyakit diabetes melitus dapat mewariskan gen penyebab diabetes melitus pada anaknya. fakta menunjukkan bahwa mereka yang memiliki ayah penderita diabetes melitus tingkat resiko terkena diabetes melitus sebesar 3,5 lebih tinggi dibandingkan ibu penderita diabetes melitus. Pada ibu 3,4 kali lipat terkena diabetes melitus. Apabila kedua orang tua terkenan diabetes melitus maka resiko terkena diabetes melitus sebesar 6,1 kali lipat lebih tinggi.
- 3) Latar belakang etnis (RAS) : resiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 lebih besar terjadi pada hispanik, kulit hitam, penduduk asli Amerika, dan Asia .
- 4) Riwayat diabetes melitus saat kehamilan : mengatakan mendapatkan diabetes melitus selama kehamilan atau melahirkan bayi dengan berat badan 4,5 kg dapat meningkatkan resiko diabetes melitus tipe 2.

2.3.7 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Tujuan penatalaksanaan pasien diabetes melitus adalah meningkatkan kualitas hidupnya. Pelaksanaan terapi diabetes melitus memiliki tujuan jangka pendek, jangka panjang, dan tujuan akhir pengelolaan. Untuk mencapai tujuan tersebut, perlu penatalaksanaan terapi diabetes melitus secara lebih dini dan lebih cepat sehingga glukosa darah dapat segera dikendalikan. Penatalaksanaan diabetes melitus secara farmakologi (menggunakan obat –obatan OAO) dan non farmakologi (tanpa menggunakan obat-obatan OAO) (Soelistijo *et al.*, 2015).

Menurut (Soelistijo *et al.*, 2015) tujuan penatalaksanaan diabetes melitus secara umum adalah meningkatkan kualitas pasien diabetes melitus. Tujuan penatalaksanaan meliputi :

1. Tujuan jangka pendek : menghilangkan keluhan diabetes melitus, memperbaiki kualitas hidup dan mengurangi risiko komplikasi akut.
2. Tujuan jangka panjang : mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
3. Tujuan akhir pengelolaan : turunya morbiditas dan mortalitas diabetes melitus. Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.

penatalaksanaan diabetes melitus terdapat 2 jenis yaitu :

1. Terapi non farmakologi

Menurut (Pasien *et al.*, 2016). Terapi non farmakologi untuk pasien diabetes melitus antara lain yaitu

1) Diet

Prinsip pengaturan makan pada pasien diabetes melitus hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing – masing individu. Pada penyandang diabetes melitus perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis dan jumlah makanan terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun kadar glukosa darah atau insulin. Standar yang diajukan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang

- a) Karbohidrat : 60 – 70 %
- b) Protein : 10-15
- c) Lemak : 20-25 %

Untuk menentukan status gizi, dihitung dengan BMI (Body Mass Indeks). Indeks Massa Tubuh atau Body Mass Index (BMI) merupakan cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa khususnya yang berkaitan kekurangan dan kelebihan berat badan. Untuk mengetahui nilai IMT dapat dihitung dengan rumus berikut :

$$IMT = \frac{\text{Berat badan (Kg)}}{\text{Tinggi badan (m)} \times \text{Tinggi badan (m)}}$$

- 2) Latihan fisik/ olahraga : latihan fisik atau olahraga pada pasien diabetes melitus diajukan yaitu dengan melakukan olahraga ringan

seperti jalan kaki biasa selama kurang lebih 30 menit secara teratur 3- 4 kali dalam seminggu.

- 3) Pendidikan Kesehatan : pendidikan kesehatan sangat penting dalam pengendalian diabetes melitus yang terdiri dari pencegahan primer diberikan kepada kelompok masyarakat resiko tinggi. Pendidikan kesehatan sekunder diberikan kepada pasien diabetes melitus. Sedangkan pendidikan kesehatan untuk pencegahan tersier diberikan kepada pasien yang sudah mengidap diabetes melitus dengan penyakit menahun.

2. Terapi farmakologi

Terapi farmakologi diberikan bersamaan dengan pengaturan makanan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis menurut (Soelistijo *et al.*, 2015) meliputi obat antihiperglikemia oral (OAO) yaitu sebagai berikut :

Tabel 2.1 Obat Antihiperglikemia Oral Yang Tersedia di Indonesia

Golongan obat	Contoh obat	Cara kerja utama	ESO	Penurunan HbA1c
Sulfonylurea	Glibenclamide Glipizide Gliclazide glimepiride	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemia	1,0–2,0%
Glinide	Repaglinide Nateglinide	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemia	0,5–1,5%
Thiazolidinedione	Pioglitazone	Menambah sensitivitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4 %
Penghambat Glukoside	Alfa- Acarbose	Menghambat absorpsi glukosa	Flatule, tinja lembek	0,5-0,8 %
Biguanide	Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitivitas terhadap insulin	Dyspepsia, diare, asidosis laktat	1,0-0,2%
Penghambat DPP-4	Sitagliptin	Meningkatkan	Sebah	0,5-0,8%

Penghambat SGLT-2	Vildagliptin	sekresi insulin, dan
	Saxagliptin	menghambat muntah
	Linagliptin	sekresi glucagon.
		Menghambat Dehidrasi 0,8-1,0%
		penyerapan , infeksi
		kembali glukosa saluran
		ditubuli distal kemih
		ginjal

Terapi insulin

Pemberian terapi insulin menjadi terapi pengobatan pilihan bagi pasien diabetes melitus tipe 1 dan beberapa pasien diabetes melitus tipe 2 yang tidak cukup hanya menggunakan obat hipoglikemik oral untuk mengontrol kadar glukosa darahnya (Rismayanthi, 2015).

Insulin diperlukan dalam penyerapan glukosa dari darah ke dalam sel. Penderita diabetes melitus tipe 1 mengalami kerusakan pada sel – sel β pankreasnya sehingga tidak mampu lagi memproduksi insulin atau hanya mampu memproduksi dalam jumlah sedikit. Insulin menjadi kebutuhan mutlak yang diperlukan oleh penderita diabetes melitus tipe 1 dimana dosis insulin yang diberikan bersifat individual. Pemberian insulin pada umumnya disuntikkan secara subkutan pada lemak abdomen, lengan atas posterior, atau paha sebelah luar. Pada keadaan tertentu dapat diberikan secara intramaskular atau intravena. Efek samping paling umum terjadi adalah hipoglikemia dan bertambahnya berat badan (Wisma *et al.*, 2016). Fungsi insulin antara lain menaikkan pengambilan glukosa ke dalam sel – sel sebagian besar jaringan, menaikkan penguraian glukosa secara oksidatif, menaikkan pembentukan glikogen dalam hati dan otot serta mencegah penguraian glikogen, menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa (Bhatt *et al.*, 2016).

2.4 Penginduksi Aloksan

Aloksan merupakan larutan zat cair dengan sifat toksik yang digunakan sebagai diabetogenik. Biasanya aloksan digunakan sebagai bahan pemicu diabetes pada hewan uji coba. Rumus kimia yang dimiliki aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoksipirimidin dimana aloksan ini sebagai turunan pirimidin teroksigenase bersifat asam lemah, hidrofilik dan tidak stabil (Rochmawati, 2018).

Mekanisme kerja aloksan hingga menjadi kerusakan sel β -pankreas yaitu diawali pada oksidasi gugus sulfidril dan terbentuknya radikal bebas. Dimana aloksan akan bereaksi dengan dua gugus -SH yang berikatan di bagian sisi protein atau asam amino dan membentuk ikatan disulfida sehingga mengnonaktifkan protein yang menyebabkan gangguan fungsi protein (Amani and Mustarichie, 2011).

Aloksan merupakan molekul radikal bebas yang dapat merusak sel – sel beta pankreas. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan . Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Aloksan dapat menyebabkan diabetes melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan *Diabetes Melitus* tipe 1 pada manusia. Aloksan memiliki cara kerja yang selektif pada sel - sel beta pankreas, karena struktur Aloksan mirip dengan glukosa. Sel beta memiliki efisiensi tinggi dalam pengambilan glukosa sehingga Aloksan memasuki sel tersebut dengan cara yang

sama seperti glukosa masuk dalam sel beta pankreas. Dengan demikian sel-sel beta pankreas yang berfungsi memproduksi insulin menjadi rusak oleh Aloksan (Rochmawati, 2018).

Penyakit metabolik yang disebabkan oleh aloksan adalah diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan suatu kelompok metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya yang berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh. Diabetes melitus mengakibatkan komplikasi akut maupun kronik yang dapat mengenai berbagai jaringan dan organ tubuh (Mardiana *et al.*, 2020).

Komplikasi akut diabetes melitus dapat berupa ketoasidosis diabetik, komahiperosmolar, hiperglikemia non ketotik, asidosis laktat, hipoglikemik iatrogenik akibat reaksi insulin atau syok insulin, dan infeksi akut. Sedangkan komplikasi kronis diabetes dapat berupa kelainan pada organ mata (retinopati diabetik), ginjal (nefropati diabetik), syaraf (neuropati diabetik), penyakit pembuluh darah koroner dan perifer, infeksi kronik dan ulkus kaki diabetik (Gotera and Agung Budiayasa, 2010).

2.5 Hewan Coba

2.5.1 Pengertian Hewan Coba

Hewan coba adalah setiap hewan yang dipergunakan sebagai percobaan penelitian biologis dan biomedis yang dipilih berdasarkan syarat atau standart dasar yang diperlukan dalam penelitian tersebut. Dalam menggunakan hewan percobaan untuk penelitian diperlukan pengetahuan yang cukup mengenai

berbagai aspek tentang sarana biologis dalam penggunaan hewan percobaan laboratorium (Distika, 2013).

Pengelolaan hewan coba percobaan diawali dengan pengandaan hewan, meliputi pemilihan dan seleksi jenis hewan yang cocok terhadap materi penelitian. Pengelolaan dilanjutkan dengan perawatan dan pemeliharaan hewan coba selama penelitian berlangsung, pengumpulan data, dan sampai akhirnya dilakukan terminasi hewan percobaan dalam penelitian. Rustiawann menguraikan beberapa alasan mengapa hewan percobaan tetap diperlukan dalam penelitian khususnya dibidang kesehatan, pangan, dan gizi diantaranya:

1. Keragaman dari subjek penelitian dapat diminimalisasi.
2. Variabel penelitian lebih mudah dikontrol.
3. Daur hidup relatif pendek sehingga dapat dilakukan penelitian yang bersifat multigenerasi.
4. Pemilihan jenis hewan coba dapat disesuaikan dengan kepekaan hewan terhadap materi penelitian yang dilakukan.
5. Biaya relatif murah.
6. Dapat dilakukan pada penelitian yang beresiko tinggi.
7. Mendapatkan informasi yang lebih mendalam dari penelitian yang dilakukan karena dapat membuat sediaan biologis dari organ hewan yang digunakan.
8. Memperoleh data maksimum untuk keperluan penelitian simulasi.
9. Dapat dilakukan untuk uji keamanan, diagnostik, dan uji toksisitas.

Penelitian yang memanfaatkan hewan coba memerlukan hewan coba yang berkualitas sesuai dengan materi penelitian. Hewan coba tersebut dipelihara dan dikembangkan secara khusus dalam lingkungan yang diawasi dan dikontrol dengan ketat bertujuan untuk mendapatkan *defined laboratory animals* sehingga sifat genotipe, fenotipe (efek maternal), dan sifat drama tipe (efek lingkungan terhadap fenotipe) menjadi konstan. Hal tersebut diperlukan agar penelitian bersifat *reproducible*, yaitu memberi hasil yang apabila diulangi pada waktu lain, bahkan oleh penelitian lain. Penggunaan hewan coba yang berkualitas dapat mencegah pemborosan waktu, kesempatan dan biaya. Berbagai hewan kecil memiliki karakteristik tertentu serupa dengan manusia, sementara hewan lainnya memiliki kesamaan dengan aspek fisiologis metabolis manusia. Tikus putih sering dipergunakan dalam menilai mutu protein, toksisitas, karsinogenik dan kandungan peptisida dari suatu produk bahan pangan hasil pertanian (Distika, n.d , 2013.).

Saat ini beberapa strain tikus dipergunakan dalam penelitian dilaboratorium hewan coba di Indonesia, antara lain : Wistar; (asalnya dikembangkan di Institut Wistar), yang turunannya dapat diperoleh di Pusat Teknologi Dasar Kesehatan dan Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik Badan Litbangkes; dan Sprague- Dawley; (tikus albino yang dihasilkan di tanah pertanian Sprague-Dawley), yang dapat diperoleh di laboratorium Badan Pengawasan Obat dan Makanan dan Pusat Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes.

2.5.2 Etika Pemanfaatan Hewan Coba

Hewan percobaan yang dipergunakan dalam penelitian akan mengalami penderitaan, yaitu ketidaknyamanan, ketidaksenangan, kesusahan, rasa nyeri, dan kadang berakhir dengan kematian. Berdasarkan hal tersebut, hewan yang dikorbankan dalam penelitian yang hasilnya dapat dimanfaatkan oleh manusia patut dihormati, mendapat perlakuan yang manusiawi, diperlakukan dengan baik, dan diusahakan agar sesuai dengan pola kehidupannya di lam (Distika, n.d. 2013).

Penelitian yang memanfaatkan hewan coba pada penelitian kesehatan harus mengkaji kelayakan dan alasan pemanfaatan hewan dengan mempertimbangkan penderitaan yang akan dialami oleh hewan percobaan dan manfaat yang akan diperoleh untuk manusia (Distika, n.d., 2013).

2.5.3 Persiapan Hewan Coba

Hewan coba di adaptasi (aklimatisasi) dengan suhu ruang 25 °C selama 7 hari, saat aklimatisasi hewan coba di tempatkan pada kandang plastik dengan lingkungan yang bersih, setiap kandang berisi maksimala 5 hewan coba untuk menghindari perkelahan dan stress pada hewan coba. Kandang berisis skam sebagai alas tempat tidur hewan coba agar hewan coba nyaman dan tidak stress, skam di ganti 2 kali sehari agar tetap bersih dan tidak bau.

Hewan coba diberi makan dan minum dua kali sehari yaitu pagi dan sore dengan memperhatikan kelembaban, suhu udara, kebisingan, dan insentitas cahaya serta membersihkan tempat makan dan minum, dan sesekali melakukan interaksi dengan hewan coba.

2.6 Uji Diabetes

Hewan coba diadaptasikan selama 7 hari, sebelum di induksi aloksan hewan coba dipuasakan selama 16 jam dan hanya diberi minum. Diukur terlebih dahulu kadar glukosa darah awal (T0) untuk memastikan hewan coba dalam keadaan normal. Suntikan aloksan pada hewan coba sesuai dosis aloksan, setelah diinduksi aloksan kadar glukosa darah hewan coba diperiksa pada hari ke 3 dan ke 7, Hewan coba dibagi menjadi beberapa kelompok dengan perlakuan berbeda. Sebelum diberi perlakuan hewan coba dipuasakan selama 16 jam hanya diberikan minum dan ditimbang berat badan hewan coba. kemudian diukur kadar glukosa darah menggunakan alat glukometer. Setelah masing – masing kelompok diberi perlakuan setiap hari selama 14 hari. Proses pengambilan darah dilakukan pada ekor hewan coba untuk pemeriksaan kadar glukosa darahnya. Pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke 14 dan 21 dengan menggunakan glukometer.

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Strategi Pencarian *literature*

3.1.1 Protokol dan Registrasi

Rangkuman menyeluruh dalam *literature review* mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar glikosa darah hewan coba yang diinduksi aloksan. Protokol dan evaluasi dari literature review akan menggunakan kerangka kerja PRISMA sebagai upaya menentukan pemilihan studi yang telah ditemukan dan disesuaikan dengan tujuan dari literature review.

3.1.2 Database Pencarian

Literature review merupakan rangkuman menyeluruh beberapa studi penelitian yang ditentukan berdasarkan tema tertentu. Pencarian data sekunder literature review dilakukan pada bulan januari sampai april 2022.

Data yang digunakan merupakan data sekunder yang merupakan data yang diperoleh bukan dari pengalaman langsung tetapi dari penelitian – penelitian terdahulu. Sumber data sekunder didapatkan berupa artikel dengan berpustakaan jurnal internasional dan nasional dengan tema yang sudah ditentukan. Pencarian literatur dalam *literature review* ini menggunakan *databases* yaitu PudMed, Google Scholar, dan Scient Direct.

3.1.3 Kata kunci

Pencarian artikel dalam *literature review* menggunakan keyword (kata kunci) berbasis Boolean Operator (AND, OR, NOT) yang digunakan untuk

memperluas atau menspesifikasi hasil pencarian. Sehingga dapat mempermudah dalam menentukan artikel yang akan digunakan.

Tabel 3.1 Kata Kunci

Daun kelor	Diabetes melitus	Hewan coba
OR	OR	OR
<i>Moringa oleifera</i>	Diabetic	Test animals

3.2 Kriteria Inklusi dan Ekslusi

Adapun strategi yang digunakan untuk mencari artikel dalam *literatur review* ini adalah menggunakan PICOS framework, yaitu terdiri dari :

1. *Populasi / Problem* merupakan populasi atau masalah yang akan dianalisis sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review* .
2. *Intervention* merupakan tindakan penatalaksanaan terhadap kasus baik individu atau kelompok masyarakat serta pemaparan tentang penatalaksanaan studi sesuai dengan tema yang ditentukan dalam *literature review*.
3. *Comparison* merupakan penatalaksanaan atau intervensi lainnya yang digunakan sebagai pembanding, namun jika tidak ada bisa menggunakan kelompok kontrol pada artikel yang dipakai.
4. *Outcome* merupakan hasil atau luaran yang diperoleh pada studi terdahulu yang sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review*.
5. *Study design* merupakan desain penelitian yang digunakan dalam artikel – artikel yang akan direview.

Tabel 1.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi literature Review

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<i>Population</i>	Artikel Internasional maupun Nasional yang berhubungan dengan topik penelitian yang digunakan yaitu Pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (<i>Moringa oleifera</i>) terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan.	
<i>Intervention</i>	Ekstrak daun kelor	Diberi ekstrak daun kelor yang dikombinasi dengan tanama lainnya
<i>Comparation</i>	Terdapat faktor Kontrol	tidak terdapat faktor kontrol
<i>Outcomes</i>	Adanya pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba	Tidak adanya pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba
<i>Study Design</i>	Eksperimental	<i>Literature Review</i>
<i>Publication Years</i>	Artikel yang terbit pada tahun 2017-2021	
<i>Language</i>	Bahasa Indonesia dan bahasa Inggris	

3.3 Seleksi Studi dan Penilaian Kualitas

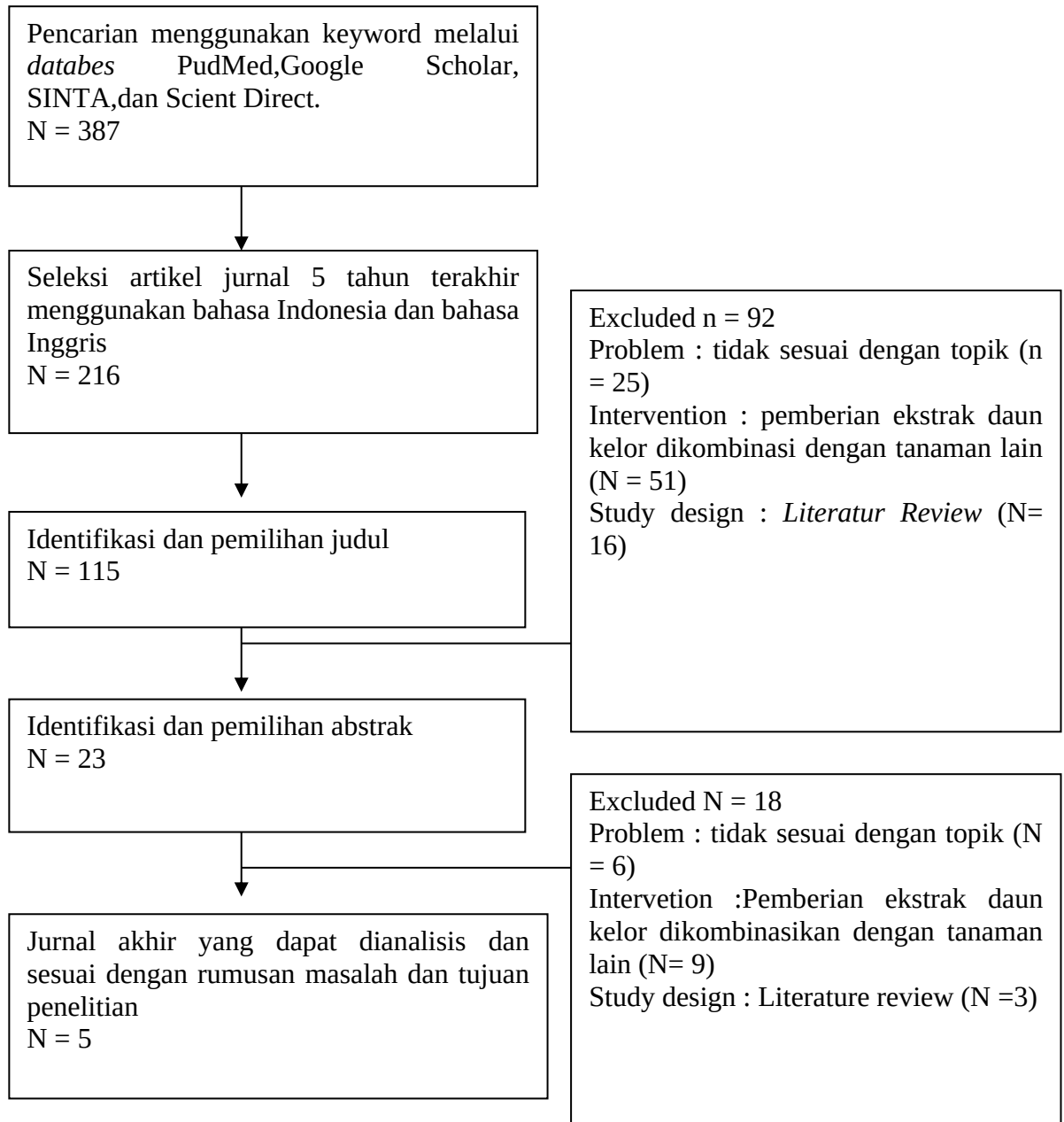
3.3.1 Hasil Pencarian dan Seleksi Studi

Berdasarkan hasil pencarian *literature* menggunakan *databases* yaitu PubMed, Google Scholar, dan Scient Direct yang menggunakan kata kunci “*Moringa oleifera*” AND “*Diabetes Melitus*” AND “*hewan coba*”. Peneliti menemukan 387 jurnal yang sesuai kata kunci. Jurnal penelitian tersebut kemudian diskriming, sebanyak 216 jurnal yang dieksklusi karena tahun penerbitan jurnal sebelum tahun 2017. Assessment kelayakan 23 jurnal, jurnal yang dipublikasi dan jurnal yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi dilakukan eksklusi, sehingga di dapatkan 5 jurnal yang sesuai kriteria inklusi yang akan dilakukan *review*.

3.1 Gambar Diagram Alur *Literature Review* Pengaruh Pemberian Ekstrak

Daun kelor Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Hewan Coba yang Diinduksi

Aloksan.



Gambar 3.1 Diagram Alur Literature Review

3.4 Rancangan Analisis

Rancangan analisis adalah proses mencari dan menyusun secara sistematis data yang telah diperoleh dari hasil observasi lapangan, dan dokumentasi dengan cara mengorganisasikan data kedalam kategori, menjabarkan ke dalam unit-unit, melakukan sintesa, menyusun kedalam pola, memilih mana yang lebih penting dan yang akan dipelajari, dan membuat kesimpulan sehingga mudah dipahami oleh diri sendiri maupun orang lain (Nursalam, 2020). Peneliti melakukan analisis terhadap data yang telah diuraikan dengan menggunakan metode deskriptif.

Analisis Deskriptif adalah suatu prosedur pengolahan data dengan menggambarkan dan meringkas data secara ilmiah dalam bentuk tabel atau grafik (Nursalam, 2017).

BAB 4 HASIL DAN ANALISIS

4.1 Hasil Pencarian dan Seleksi Studi

4.1.1 Karakteristik Studi

Lima artikel memenuhi kriteria inklusi. Pembahasan berdasarkan topik *literature review* yaitu pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan. Dari lima artikel tersebut menggunakan desain eksperimental. Jumlah rata - rata hewan coba yang digunakan kurang dari 50 secara keseluruhan penelitian membahas tentang pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan. Studi yang sesuai dengan tinjauan sistematis ini rata-rata dilakukan di Indonesia. Dengan empat studi dilakukan di Indonesia (Toby et al., 2020 ; Nurmalasari et al., 2021 ; Yasaroh et al., 2021 ; Mbulang et al., 2020) dan satu studi dilakukan egyp, Mesir (Tuorkey, 2019). Lima studi tentang pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan merupakan cara untuk menurunkan kadar glukosa darah.

Tabel 4.1 Hasil Pencarian Studi

No.	Peneliti Tahun terbit	Nama jurnal	Bahasa	Judul Jurnal artikel	Desain Penelitian, Sampel, dan Analisis Data	Data base
1.	(Toby, Amat and Artawan, 2020)	Cendana Medical Journal, Edisi 19, Nomor 1.	Indonesia	Uji Efek Anti Diabetes Ekstrak Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>) Terhadap Tikus Putih <i>Sprague Dawlwy</i> Yang Diinduksi Aloksan	Desain Penelitian: Eksperimental Sampel : 24 ekor tikus jantan putih <i>Sprague Dawley</i> Analisis Data: Analisis Univariat dan Bivariat	Google Scholar
2.	(Nurmalasari <i>et al.</i> , 2021)	PREPOTIF Jurnal Kesehatan Masyarakat Volume 5, Nomor 1.	Indonesia	Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kadar Glukosa Tikus Putih Yang Diinduksi Aloksan Sebagai Upaya Preventif Hiperglikemia	Desain Penelitian: Eksperimental Sampel : 25 ekor tikus jantan putih (<i>Rattus novergicus</i>) Analisis Data: <i>one-way ANOVA</i> , <i>metode Kruskal-Walli</i> , <i>Uji Paired T-test</i> , <i>Wilcoxon</i> , dan <i>uji lanjutan post hoc</i> .	Google Scholar
3.	(Yasaroh <i>et al.</i> , 2021)	Prosiding Biologi Semnas	Inonesia	Efek Ekstrak Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Induksi Aloksan	Desain Penelitian: Eksperimental Sampel : 20 ekor tikus jantan putih Analisis Data: <i>one-way ANOVA</i> dan <i>uji LSD</i>	Google Scholar
4.	(Mbulang <i>et al.</i> , 2020)	CHMK PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC JOURNAL VOLUME 3, NOMOR 3.	Indonesia	Aktivitas Antihiperglikemik Sediaan Kering Ekstrak Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>) pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan	Desain Penelitian: Eksperimental Sampel : 25 ekor tikus jantan putih galur wistar Analisis Data : <i>one-way ANOVA</i>	Google Scholar

5.	(Tuorkey, 2019)	Interventional Medical & Applied Science, Vol. 8 No. 3	Inggris	Effek Moringa oleifera aqueous extract in alloxan induced diabetic mice	Of leaf	Desain penelitian: Eksperimental Sampel: 40 tikus putih jantan albino Analisis Data: One-Way ANOVA dan Newman-keuls	Pubmed
----	-----------------	--	---------	---	---------	---	--------

4.1.2 Karakteristik Responden Studi

Hasil *review* dari 5 artikel yang diambil mengenai karakteristik responden studi dapat dilihat dari tabel berikut:

Tabel 4.2 Karakteristik responden studi

No	Literatur	Penelitian	Hasil Temuan
1.	Literatur 1	(Toby, Amat and Artawan, 2020)	24 ekor tikus jantan putih <i>sprague Dawley</i> dibagi menjadi 4 kelompok,, Kelompok 1 (Kontrol Negatif) Kelompok 2 (Kontrol Positif) Kelompok 3 (diperlakua 1 dengan dosis 25 mg/KgBB), dan Kelompok 4 (Doberikan Perlakuan dengan dosis 450 mg/kgBB).
2.	Literatur 2	(Nurmalasari <i>et al.</i> , 2021)	25 ekor tikus jantan putih galur wistra dibagi menjadi 4 kelompok.Kempok 1 yaitu kelompok KN (Kontrol Negatif), Kelompok 2 yaitu kelompok KP (Kontrol Positif), Kelompok 3 yaitu kelompok P1 (Perlakuan 1), dan kelompok 4 yaitu kelompok P2 (Perlakuan 2).
3.	Literatur 3	(Yasaroh <i>et al.</i> , 2021)	20 ekor tikus dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan. Kempok 1 (Kontrol Positif), Kelompok 2 (kontrol negatif 269,00) kelompok 3 (Perlakuan 1), dan Kelompok 4 (Perlakuan 2).
4.	Literatur 4	(Mbulang <i>et al.</i> , 2020)	25 ekor tikus galur wistar dibagi emnjadi 4 kelompok 1 (kontrol positif), Kelompok 2 (kontrol negatif), Kelompok 3 (perlakuan 1),dan Kelompok 4 (perlakuan 2).
5.	Literatur 5	(Tuorkey, 2019)	40 ekor tikus albino dibagi menjadi 4 kelompok 1 (kontrol positif), kelompok 2 (kontrol negatif), kelompok 3 (perlakuan 1), dan kelompok 4 (perlakuan 2)

Tabel 4.2 menunjukkan karakteristik hewan coba ditemukan menggunakan tikus kelamin jantan putih dengan jenis galur wistar sebanyak 50 ekor, dengan jenis *sprague Dawley* sebanyak 20 ekor, dengan jenis albino sebanyak 40 ekor, dan dengan jenis lain sebanyak 20 ekor. Jadi dapat disimpulkan bahwa karakteristik menggunakan hewan coba sebagian besar menggunakan tikus jantan putih galur wistar. Menggunakan hewan coba berjenis jantan dipilih karena tidak mempunyai hormon estrogen.

4.2 Analisis

4.2.1 Mendiskripsikan Kadar Glukosa Darah Sebelum Perlakuan

Hasil *review* 5 artikel yang diambil mengenai kadar glukosa darah sebelum perlakuan dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4.3 Kadar Glukosa Darah Sebelum perlakuan

No	Literatur	Penelitian	Hasil Temuan
1.	Literatur 1	(Toby, Amat and Artawan, 2020)	Diketahui rerata kadar glukosa darah tikus pada kelompok kontrol negatif 392,75, rerata kelompok kontrol positif 375,75, rerata pada kelompok Perlakuan 1 adalah 189,75, dan rerata pada kelompok perlakuan 2 adalah 173,75.
2.	Literatur 2	(Nurmalasari <i>et al.</i> , 2021)	Diketahui rerata kadar glukosa darah tikus pada kelompok kontrol negatif 182,20, rerata pada kelompok kontrol positif 161,00 , rerata pada kelompok perlakuan 1 yaitu 153,60, dan rerata pada kelompok perlakuan 2 yaitu 139,00.
3.	Literatur 3	(Yasaroh <i>et al.</i> , 2021)	Diketahui kadar glukosa darah pada tikus kelompok kontrol positif 260,80, rerata kontrol negatif 269,00 rerata pada kelompok perlakuan 1 yaitu 272,80, dan rerata pada kelompok perlakuan 2 yaitu 291,40.
4.	Literatur 4	(Mbulang <i>et al.</i> , 2020)	Rerata kadar glukosa darah pada tikus kelompok kontrol positif yaitu 231,20, rerata pada kelompok kontrol negatif yaitu 232,60, rerata pada kelompok perlakuan 1 yaitu 255,40, dan rerata kelompok perlakuan 2 yaitu 255,80.
5.	Literatur 5	(Tuorkey, 2019)	Rerata kadar glukosa darah pada tikus

kontrol positif yaitu 221,20, rerata pada kelompok negatif yaitu 140,80, rerata pada kelompok perlakuan 1 yaitu 160,80, dan perlakuan 2 yaitu 205,00.

Tabel 4.3 menunjukkan hasil analisis kadar glukosa darah sebelum perlakuan dengan kelompok kontrol negatif dengan rerata 231,35, kontrol positif dengan rerata 242,19, perlakuan 1 dengan rerata 200,51, dan perlakuan 2 dengan rerata 209,71. Dari data diatas dapat disimpulkan bahwa hewan coba pada semua kelompok mengalami *diabetes melitus* karna penginduksian aloksan.

4.2.2 Mendeskripsikan Kadar Glukosa Darah Sesudah perlakuan

Hasil *review* 5 artikel yang diambil mengenai kadar glukosa darah sesudah perlakuan dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4.4 Kadar Glukosa Darah sesudah perlakuan

No	Literatur	Penelitian	Hasil Temuan
1.	Literatur 1	(Toby, Amat and Artawan, 2020)	Diketahui kadar glukosa darah pada tikus setelah diberikan perlakuan yaitu pada kelompok kontrol negatif 329,75, rerata pada kelompok kontrol positif 94,00, rerata pada kelompok perlakuan 1 yaitu 122,50, dan rerata pada kelompok perlakuan 2 yaitu 117,25.
2.	Literatur 2	(Nurmalasari <i>et al.</i> , 2021)	Diketahui kadar glukosa darah pada tikus setelah perlakuan yaitu pada kelompok kontrol normal yaitu 149,00, rerata pada kelompok kontrol positif yaitu 108,40, rerata pada kelompok perlakuan 1 yaitu 120,00, dan rerata pada kelompok perlakuan 2 yaitu 99,20.
3.	Literatur 3	(Yasaroh <i>et al.</i> , 2021)	Diketahui kadar glukosa darah pada tikus setelah perlakuan yaitu pada kelompok kontrol positif 275,80 kontrol negatif 269,00, rerata pada kelompok perlakuan 1 yaitu 118,20, dan rerata pada kelompok perlakuan 2 yaitu 101,00.
4.	Literatur 4	(Mbulang <i>et al.</i> , 2020)	Diketahui kadar glukosa darah pada tikus setelah perlakuan yaitu pada kelompok kontrol negatif yaitu 261,80, rerata pada kelompok kontrol positif yaitu 66,00, rerata pada kelompok kontrol perlakuan 1 yaitu 74,80, dan rerata pada kelompok perlakuan 2 yaitu 80,60.

5.	Literatur 5	(Tuorkey, 2019)	Diketahui kadar glukosa darah pada tikus setelah perlakuan yaitu pada kelompok kontrol positif yaitu 154,30, rerata pada kelompok negatif yaitu 95,70, rerata pada kelompok perlakuan 1 yaitu 99,53, dan perlakuan 2 yaitu 140,45.
----	-------------	-----------------	--

Tabel 4.4 menunjukkan hasil analisis kadar glukosa darah sesudah perlakuan dengan kelompok kontrol negatif dengan rerata 223,33, kontrol positif dengan rerata 139,70, perlakuan 1 dengan rerata 107,04, dan perlakuan 2 dengan rerata 107,70. Dari data yang didapatkan dapat disimpulkan bahwa pemberian perlakuan ekstrak daun kelor dapat menurunkan kadar glukosa darah pada hewan coba.

4.2.3 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Hewan Coba yang Diinduksi Aloksan

Hasil *review* dari 5 artikel yang diambil ditemukan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor Terhadap kadar Glukosa Darah pada Hewan Coba yang Diinduksi Aloksan dapat dilihat dari tabel berikut :

Tabel 4.5 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Hewan Coba Yang Diinduksi Aloksan.

No	Literatur	Penelitian	Hasil Temuan
1.	Literatur 1	(Toby, Amat and Artawan, 2020)	Dari data statistik menggunakan kruskal wallis didapatkan P value < 0,05). Ekstrak daun kelor mampu menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan sehingga berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba
2.	Literatur 2	(Nurmalasari <i>et al.</i> , 2021)	Dari data statistik menggunakan ONE WAY ANOVA didapatkan P value < 0,05). Ekstrak daun kelor mampu menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan sehingga berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba
3.	Literatur 3	(Yasaroh <i>et al.</i> , 2021)	Dari data statistik menggunakan ONE WAY ANOVA didapatkan P value

			<0,05). Ekstrak daun kelor mampu menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan sehingga berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba
4.	Literatur 4	(Mbulang <i>et al.</i> , 2020)	Dari data statistik menggunakan ONE WAY ANOVA didapatkan P value < 0,05). Ekstrak daun kelor mampu menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan sehingga berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba
5.	Literatur 5	(Tuorkey, 2019)	Dari data statistik menggunakan ONE WAY ANOVA didapatkan P value < 0,05). Ekstrak daun kelor mampu menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan sehingga berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba

Tabel 4.5 dari data statistik 5 artikel menunjukkan hasil analisis pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan dengan (p value <0,05) sehingga ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dikatakan memiliki pengaruh.

BAB 5 PEMBAHASAN

5.1 Kadar Glukosa Darah Sebelum Perlakuan

Berdasarkan hasil analisis dari lima artikel dapat disimpulkan berdasarkan fakta penelitian bahwa nilai rerata kadar glukosa darah sebelum perlakuan pada lima artikel yang telah dianalisis didapatkan nilai rerata kelompok kontrol negatif 231,35 dengan kadar glukosa tertinggi yaitu 329,75 terendah 121,60. Pada kelompok kontrol positif didapatkan nilai rerata sebesar 242,19 dengan nilai kadar glukosa darah tertinggi sebesar 375,75 terendah 122,00. Pada kelompok perlakuan 1 dengan nilai rerata-rata 200,51 nilai tertinggi kadar glukosa darah perlakuan 1 yaitu 255,40, terendah 123,80 dan pada kelompok perlakuan 2 nilai rerata 209,71 dengan nilai tertinggi kadar glukosa darah 291,40 terendah 122,60 Sehingga dapat dikatakan pada kelompok semua perlakuan hewan coba mengalami *diabetes melitus* karena kadar glukosa darah pada hewan coba lebih 200 yang disebabkan oleh penginduksian aloksan.

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidi) merupakan turunan pirimidin dengan rumus molekul $C_4H_2O_4$ (Royal Society of Chemistry, 2013). Senyawa kimia ini bersifat sangat stabil sehingga mudah terdekomposisi. Aloksan memiliki waktu paruh yang pendek, yakni 1,5 menit pada pH 7,4 dan suhu 37°C. selain itu, aloksan memiliki afinitas tinggi terhadap air dan oleh karena itu biasa ditemukan sebagai aloksan monohidrat (Rohilla and Ali, 2012).

Aloksan dikenal sebagai agen diabetogenik yang berkerja selektif pada sel β pankreas dan umum digunakan untuk menginduksi diabetes melitus tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan percobaan (Ramos *et al.*, 2011). Aloksan harus

diadministrasikan secara parenteral melalui intervena, intraperitoneal atau subkutan. Dosis aloksan aloksan yang diadministrasikan melalui intraperitoneal dan subkutan biasanya 2-3 kali dari dosis intravena. Dosis aloksan memiliki pengaruh terhadap tingkat kerusakan yang ditimbulkan pada sel β pankreas (Szkudelski. T., 2019).

Baik fakta maupun teori pada parameter sebelum perlakuan, didasarkan pada penelitian (Royal Socieny of Chemistry, 2013) tentang penggunaan aloksan sebagai agen diabetogenik sudah sesuai. Pemberian aloksan sebagai agen diabetogenik yang berkerja selektif pada sel β pankreas dan umum digunakan untuk menginduksi diabetes melitus tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan percobaan.

5.2 Kadar Glukosa Darah Sesudah Perlakuan

Berdasarkan hasil analisis dari lima artikel dapat disimpulkan berdasarkan fakta penelitian bahwa nilai rerata kadar glukosa darah sesudah perlakuan pada lima artikel yang telah dianalisis didapatkan nilai rerata kelompok kontrol negatif 223,33 dengan kadar glukosa tertinggi yaitu 329,75 terendah 95,70. Pada kelompok kontrol positif didapatkan nilai rerata sebesar 139,70 dengan nilai kadar glukosa darah tertinggi sebesar 275,80 terendah 66,00. Pada kelompok perlakuan 1 dengan nilai rerata- rata 107,04, nilai tertinggi kadar glukosa darah perlakuan 1 yaitu 122,50 terendah 74,80 dan pada kelompok perlakuan 2 nilai rerata 107,70 dengan nilai tertinggi kadar glukosa darah 140,45 terendah 80,60. Dari data di dapatkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada hewan coba sesudah diberika perlakuan berupa ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*).

Menurut penelitian (Patricia and Uinarni, 2019) daun kelor kaya akan nutrisi, seperti phytochemical, karoten, senyawa flavonoid, senyawa phenoid, kalsium, besi protein, dan vitamin. Kandungan flavonoid yang tinggi pada daun kelor dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Flavonoid adalah metabolit sekunder dari polifenol, ditemukan secara luas pada tanaman serta makanan dan memiliki berbagai efek bioaktif termasuk anti virus, anti- inflamasi, kardioprotektif, antioksidan, antikanker, anti penuaan, dan antidiabetes. Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi C₆-C₃-C₆, artinya kerangka karbon terdiri atas dua gugus C₆ (cincin benzena tersubstitusi) disambungkan oleh rantai alifatik tiga karbon. Flavonoid adalah kelas senyawa yang disajikan secara luas di alam. Flavonoid terdapat dalam semua tumbuhan hijau sehingga dapat ditemukan pada setiap ekstrak tumbuhan (Arifin and Ibrahim, 2018).

Menurut (Pratama Putra *et al.*, 2017) uji fitokimia flavonoid daun kelor menunjukkan hasil positif. Aktivitas antioksidan juga dimiliki oleh komponen aktif flavonoid. Aktivitas antioksidan flavonoid dalam pengobatan dan pencegahan diabetes dan komplikasinya penting karena dapat mencakup penekanan pembentukan ROS baik dengan penghambatan enzim atau dengan mengkhelat elemen yang terlibat dalam pembentukan radikal bebas. Flavonoid dalam daun kelor berupa quercetin dan koempferol, kedua komponen tersebut yang memiliki mekanisme menurunkan kadar glukosa darah melalui aksi antioksidan. Quercetin dan koempferol menghambat aktivitas glukoside in vitro serta membantu kerja insulin. Quercetin dan koempferol dapat merangsang

kompleks AMPK untuk menurunkan regulasi kerusakan oksidatif dan menambah penyerapan glukosa pada tikus. Aktivitas AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) akan meningkatkan transkripsi dan translasi dari GLUT-4 mengakibatkan peningkatan penyerapan glukosa oleh insulin sehingga kadar glukosa darah dalam tubuh menurun (Toby *et al.*, 2020 ; Yasaroh *et al.*, 2021).

Berdasarkan fakta dan teori pada penelitian ini (Patricia Adelia Daton, Herlina Uinarni, 2019) tentang daun kelor (*Moringa oleifera*) yang memiliki banyak kandungan seperti flavonoid yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Kandungan flavonoid yang terdapat pada daun kelor (*Moringa oleifera*) yang berupa quercetin sebagai antioksidan mampu menurunkan kadar glukosa darah pada hewan coba.

5.3 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Hewan Coba yang Diinduksi Aloksan

Berdasarkan analisis lima artikel didapatkan hasil ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) mampu menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan sehingga berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan dengan selisih rerata-rata sebelum dan sesudah perlakuan. Pada kelompok kontrol negatif sebelum perlakuan nilai rerata 231,35, sesudah perlakuan 223,33 dengan selisih 8,02 menunjukkan mengalami kenaikan. Pada kelompok kontrol positif sebelum perlakuan didapatkan kadar glukosa darah 242,19 sesudah perlakuan dengan kadar glukosa darah 139,70 dengan selisih 102,49. Pada kelompok perlakuan 1 rerata sebelum perlakuan didapatkan 200,51 sesudah perlakuan 107,70 dengan selisih 93,47. Pada kelompok perlakuan 2 rerata

sebelum perlakuan didapatkan 209,95 sesudah perlakuan didapatkan nilai rerata 107,70 dengan selisi 102,01. Dari data yang didapatkan kelompok perlakuan pada hewan coba yang diberikan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) sebanding dengan kelompok kontrol positif.

Glukosa darah merupakan gula yang terdapat dalam darah, berasal dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di dalam dan di otot rangka. Glukosa darah berfungsi sebagai penyedia energi tubuh dan jaringan dalam tubuh. Kadar glukosa darah juga dipengaruhi berbagai faktor dan hormon insulin yang dihasilkan kelenjar pankreas sehingga dapat mengatur kadar glukosa dalam darah (Nurmalasari *et al.*, 2021).

Diabetes melitus (DM) merupakan istilah kedokteran untuk sebutan penyakit yang di Indonesia dikenal dengan nama penyakit gula atau kencing manis (Mbulang *et al.*, 2020). Menurut penelitian (Toby *et al.*, 2020) Di Indonesia pengobatan *diabetes melitus* masih sulit akibat keterbatasan ketersediaan obat di pelayanan primer dan umumnya terjadi pada keluarga berpendapatan rendah, oleh karena itu penting pengobatan alternatif yang lebih terjangkau baik dari segi ketersediaan maupun dari segi ekonomi. Indonesia sendiri sudah sejak dahulu menggunakan ramuan obat tradisional untuk pemeliharaan kesehatan dan pencegahan penyakit. Salah satu tanaman yang di percaya untuk dapat menurunkan kadar glukosa darah yaitu daun kelor (*Moringa oleifera*).

Daun kelor (*Moringa oleifera*) adalah tanaman dari India dan luas tersebar di Indonesia. Daun kelor dalam bentuk kering dan serbuk memiliki kandungan protein 27,1 – 28,44 % dan kasar 12,63 – 19,2 %. Daun kelor telah dilaporkan

sebagai sumber senyawa makro dan mikro, kaya β – karoten, protein, vitamin C, kalsium, dan kalium dan bertindak sebagai sumber antioksidan alami yang baik (Azizah *et al.*, 2018).

Antioksidan diperlukan untuk mencegah terjadinya stres oksidatif, yang berperan penting dalam etiologi terjadinya berbagai penyakit degeneratif (Werdhasari, 2014). Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan. Kemampuan flavonoid ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai antioksidan dapat berperan dalam meningkatkan pertahanan sel dari Reactive Oxygen Spesies (ROS). Hal ini dapat mempertahankan sel beta pankreas sehingga dapat meningkatkan sekresi insulin dan mengurangi resistensi insulin. Dalam pembentukan ROS, oksigen akan berikatan dengan elektron bebas yang keluar karena bocornya rantai elektron. Reaksi antara oksigen dan elektron bebas inilah yang menghasilkan ROS dalam mitokondria. Antioksidan dalam flavonoid dapat menyumbangkan atom hidrogennya sehingga akan teroksidasi dan berikatan dengan radikal bebas menjadi senyawa yang lebih stabil (Toby *et al.*, 2020).

Flavonoid dalam daun kelor berupa quercetin dan koemperol, kedua komponen tersebut yang memiliki mekanisme menurunkan kadar glukosa darah melalui aksi antioksidan. Kedua komponen kimia tersebut berperan sebagai antioksidan yang mampu menginduksi sekresi insulin dari sel β pankreas sehingga mampu menurunkan kadar glukosa darah (Toby *et al.*, 2020 ; Yasaroh *et al.*, 2021).

Menurut opini peneliti dari hasil analisis 5 artikel diatas dan didukung oleh teori bahwa pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar glukosa darah

pada hewan coba yang diinduksi aloksan bisa menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini terbukti pada saat sebelum perlakuan dilakukan pemberian induksi aloksan didapatkan hewan coba mengalami kenaikan kadar glukosa darah dan setelah diberikan perlakuan berupa ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) kadar glukosa darah hewan coba mengalami penurunan yang signifikan.

BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil *literature review* 5 artikel pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Berdasarkan hasil identifikasi dari kelima artikel menunjukkan bahwa kadar glukosa darah sebelum perlakuan pada hewan coba mengalami kenaikan kadar glukosa darah karena penginduksian aloksan.
2. Berdasarkan hasil identifikasi dari kelima artikel menunjukkan bahwa kadar glukosa darah sesudah perlakuan pada hewan coba mengalami penurunan kadar glukosa darah karena pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*).
3. Hasil analisis Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba yang diinduksi aloksan. Berdasarkan *Literatur review* dari lima artikel keseluruhan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) signifikan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Pada perlakuan 2 dengan dosis 200 mg/KgBB

6.2 Saran

Berdasarkan hasil *literature review* diatas maka peneliti menyarankan beberapa hal berikut yaitu :

1. Teoritis

Diharapkan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat dijadikan reset dasar pengontrol atau pengendalian kadar glukosa darah, sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan herbal antidiabetes sebagai dasar ilmu kefarmasian.

2. Praktisi

Diharapkan *Literature review* ini dapat digunakan dapat untuk menindak lanjuti insan – insan teman sejawat farmasi untuk penelitian selanjutnya berupa formulasi obat antidiabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Amani, Z. A. and Mustarichie, R. (2011) 'Review Artikel: Aktivitas Antihiperglikemia Beberapa Tanaman Di Indonesia', *Farmaka*, 16, pp. 127–132.
- Aminah, S., Ramdhan, T. and Yanis, M. (2015) 'Syarifah Aminah et. al.: Kandungan Nutrisi dan Sifat Fungsional Tanaman Kelor (Moringa oleifera)', *Buletin Pertanian Perkotaan*, 5(30), pp. 35–44.
- Arifin, B. and Ibrahim, S. (2018) 'Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid', *Jurnal Zarah*, 6(1), pp. 21–29. doi: 10.31629/zarah.v6i1.313.
- Azizah, R. N., Kosman, R. and Khaerunnisa, S. (2018) 'Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Daun Kelor (Moringa oleifera L.) pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan', *ad-Dawaa' Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(2), pp. 49–54. doi: 10.24252/djps.v1i2.11335.
- Barros, C. and Arofiati, F. (2020) 'Pengaruh Edukasi Senam Kaki Diabetes Mellitus Berbahasa Tetum Terhadap Sirkulasi Ekstremitas Bawah Dan Kadar Gula Darah Sewaktu Di Centru Saude Comoro, Dili, Timor Leste.', *Journal Of Health Science (Jurnal Ilmu Kesehatan)*, 5(1), pp. 16–24. doi: 10.24929/jik.v5i1.946.
- Bhatt, H., Saklani, S. and Upadhyay, K. (2016) 'Anti-oxidant and anti-diabetic activities of ethanolic extract of Primula Denticulata Flowers', *Indonesian Journal of Pharmacy*, 27(2), pp. 74–79. doi: 10.14499/indonesianjpharm27iss2pp74.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia (1979) 'Farmakope Indonesia. Edisi Ketiga', *Jakarta*, pp. 1–2.
- Dewoto, H. R. (2007) 'Pengembangan Obat Tradisional Indonesia Menjadi Fitofarmaka', *Farmakologi*, 57(Nomor 7), pp. 205 – 211.
- Distika, D. (2013) 'Artikel Pengembangan Pendidikan Keprofesional Berkelanjutan (P2KB) Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan'.
- Fatimura, M. (2014) 'Tinjauan Teoritis Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Operasi Pada Kolom Destilasi', *Pusat Penelitian Fakultas Teknik Universitas PGRI Palembang*, 11(1), pp. 23–31.
- Gotera, W. and Agung Budiya, D. (2010) 'Penatalaksanaan Ketoasidosis Diabetik (Kad)', *Journal of Internal Medicine*, 11(2), pp. 126–138.
- Isnani, W. and M, N. (2017) 'Ragam Manfaat Tanaman Kelor (Moringa oleifera Lamk) Bagi Masyarakat', *Info Teknis EBONI*, 14(1), pp. 63–75.
- Karina Citra, M.Farm., A. (2019) *Kandungan Nutrisi Tanaman Kelor*, *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*.
- Kemenkes (2020) 'Infodatin tetap produktif, cegah, dan atasi Diabetes Melitus 2020', *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, pp. 1–10.
- Li, Y. et al. (2016) 'A review on phytochemistry and pharmacology of Cortex Periplocae', *Molecules*, 21(12). doi: 10.3390/molecules21121702.
- Likopen, E. et al. (2016) *Ekstraksi likopen dari buah tomat (Lycopersicon esculentum mill.) dengan berbagai komposisi pelarut*.
- Mandala Sari, T., Saveria Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Perintis Padang Jl

- Adinegoro, H. and Kalumpang, S. (2020) 'Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi terhadap Aktivitas Antioksidan dan Kadar Fenolat Total dalam Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) The Effect of Different Extraction Methods on the Antioxidant Activity and Total Phenolic Content of Moringa (Morin', *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 17(01), pp. 90–97. Available at: <http://www.jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY/article/view/6013>.
- Mardiana, T., Ditama, E. M. and Tuslaela, T. (2020) 'an Expert System for Detection of Diabetes Mellitus With Forward Chaining Method', *Jurnal Riset Informatika*, 2(2), pp. 69–76. doi: 10.34288/jri.v2i2.121.
- Mardina, P., Astarina, E. and Aquarista, S. (2011) 'Pengaruh Kecepatan Putar Pengaduk Dan Waktu Operasi Pada Ekstraksi Tannin Dari Mahkota Dewa', *Jurnal Kimia*, 5(2), pp. 125–132. doi: 10.24843/JCHEM.
- Marjoni, R. (2016) 'Dasar-Dasar Fitokimia', *Trans Info Media*, pp. 1–38.
- Matic, I. *et al.* (2018) 'Investigation of medicinal plants traditionally used as dietary supplements: A review on *Moringa oleifera*', *Journal of Public Health in Africa*, 9(3). doi: 10.4081/jphia.2018.841.
- Mbulang Y.K.A., Ningsih D., and Suhartina. (2020) 'aktivitas antihiperglikemik sediaan keringekstrak daun kelor (*moringa oleifera* lmk .) pada tikus chmk pharmaceutical scientific journal i . pendahuluan diabetes melitus (dm) merupakan istilah kedokteran untuk sebutan penyakit yang di Indonesia dikenal ', 3(September 2020).
- Mukminah, I. and Indradi, R. B. (2021) 'Review: Interaksi Antara Obat Konvensional dan Herbal untuk Diabetes Mellitus', *Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)*, 8(1), pp. 56–70. doi: 10.48177/bimfi.v8i1.62.
- Nurmalasari, Y. *et al.* (2021) 'pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*moringa olifera*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*rattus novergicus*) galur wistar jantan yang diinduksi aloksan sebagai upaya preventif hiperglikemia', *prepotif: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 5(1), pp. 472–483. doi: 10.31004/prepotif.v5i1.1595.
- Nursalam (2017) *Metodelogi Penelitian Ilmu Keperawatan*. 4th edn. Edited by puji P. L. jakarta: Salemba Medika.
- Nursalam (2020) *Metodelogi Penelitian Ilmu Keperawatan*. Jakarta.
- Omodanisi, E. I., Aboua, G. Y. and Oguntibeju, O. O. (2017) 'Therapeutic potentials and pharmacological properties of *moringa oleifera* lam in the treatment of diabetes mellitus and related complications', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(7), pp. 1737–1746. doi: 10.4314/tjpr.v16i7.35.
- Otunola, G. A. and Afolayan, A. J. (2013) 'Evaluation of the polyphenolic contents and some antioxidant properties of aqueous extracts of Garlic, Ginger, Cayenne Pepper and their mixture', *Journal of Applied Botany and Food Quality*, 86(1), pp. 66–70. doi: 10.5073/JABFQ.2013.086.010.
- Pasien, P. K. *et al.* (2016) 'Diabetes adalah Melitus gangguan metabolisme bohidrat , protein dan lemak yang disebabkan karena jadinya penurunan

- sekresi insulin , sen- pun keduanya .', pp. 1–4.
- Patricia Adelia Daton, Herlina Uinarni, S. J. (2019) 'Hang tuah medical journal', *Hang Tuah Medical Journal*, 16(2), pp. 126–133.
- Pingkan, A., Yamlean, P. V. . and Bodhi, W. (2020) 'uji efektivitas ekstrak etanol daun jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) sebagai antihiperlikemia terhadap tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)', *Pharmacon*, 9(4), p. 518. doi: 10.35799/pha.9.2020.31359.
- Practice, C. (2013) 'Welcome ! Updating Pharmacy Practice'.
- Pratama Putra, I., Dharmayudha, A. and Sudimartini, L. (2017) 'Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L) di Bali', *Indonesia Medicus Veterinus*, 5(5), pp. 464–473.
- Pratiwi, anggi (2019) 'quality of life pasien diabetes mellitus dengan ulkus diabetikum quality of life diabetic patients with foot ulcers', 7, pp. 402–411.
- Ramos, A. *et al.* (2011) 'Validated primer set that prevents nuclear DNA sequences of mitochondrial origin co-amplification: A revision based on the New Human Genome Reference Sequence (GRCh37)', *Electrophoresis*, 32(6-7), pp. 782–783. doi: 10.1002/elps.201000583.
- Riskesdas Jatim (2018) *Laporan Provinsi Jawa Timur RISKESDAS 2018, Kementerian Kesehatan RI*. Available at: <https://drive.google.com/drive/folders/1XYHFQuKucZIwmCADX5ff1aDhfJgqzI-l>.
- Rismayanthi, C. (2015) 'Terapi Insulin Sebagai Alternatif Pengobatan Bagi Penderita Diabetes', *Medikora*, (2). doi: 10.21831/medikora.v0i2.4680.
- Rochmawati, A. (2018) *Aloksan, Ekstrak Bonggol Nanas (Ananas comusus L.) Sebagai Antidiabetes pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan*.
- Rohilla, A. and Ali, S. (2012) 'Alloxan Induced Diabetes : Mechanisms and Effects', *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*, 3(2), pp. 819–823.
- Royal Socieny of Chemistry (2013) *The Merk Index : An Encyclopedia of Chemical, Dugs, and Biologicals*. Inggris: Royal Society of Chemistry.
- Septadina, I. (2015) 'Perubahan Anatomi Bola Mata pada Penderita Diabetes Mellitus', *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 47(2), pp. 139–143.
- Setiawan, M. (2021) 'Sistem Endokrin & Diabetes Mellitus', in. Malang: Penerbit Universitas Muhammadiyah Malang.
- Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, *et al.* (2015) *Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015, Perkeni*.
- States, U. (2014) 'Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States', pp. 2009–2012.
- Sutawardana, J. H., Yulia and Waluyo, A. (2016) 'Studi Fenomenologi Pengalaman Penyandang Diabetes Melitus yang Pernah Mengalami Episode Hipoglikemia', *Nurseline*, 1(1), pp. 159–175.
- Szkudelski. T. (2019) 'The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas.', p. 50: 536–546.
- Teguh Adiyas Putra, Mariam Ulfah, Like Erifani, Ade Irawan, Ismanurrahman

- Hadi, M. I. H. (2021) 'Systematic Review: Efektivitas daun salam terhadap penurunan Kadar gula darah pada penderita Diabetes', *Midwife'sAvailableat:*<http://journal.stikesmuhrb.ac.id/index.php/MIDWIFE/article/view/150>.
- Toby, T. R., Amat, A. L. S. and Artawan, I. M. (2020) 'uji efek anti diabetes ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap tikus putih sprague dawley yang diinduksi aloksan', *Cendana Medical Journal (CMJ)*, 8(2), pp. 24–35.
- Tuorkey, M. J. (2016) 'Effects of *Moringa oleifera* aqueous leaf extract in Alloxan induced diabetic mice', *Interventional Medicine and Applied Science*, 8(3), pp. 109–117. doi: 10.1556/1646.8.2016.3.7.
- Verdiana, M., Widarta, I. W. R. and Permana, I. D. G. M. (2018) 'pengaruh jenis pelarut pada ekstraksi menggunakan gelombang ultrasonik terhadap aktivitas antioksidan ekstrak kulit buah lemon (*Citrus limon* (Linn.) Burm F.)', *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan (ITEPA)*, 7(4), p. 213. doi: 10.24843/itepa.2018.v07.i04.p08.
- Werdhasari, A. (2014) 'Peran Antioksidan Bagi Kesehatan', *Jurnal Biomedik Medisiana Indonesia*, 3(2), pp. 59–68.
- Wisman, W., Siregar, C. D. and Deliana, M. (2016) 'Pemberian Insulin pada Diabetes Melitus Tipe-1', *Sari Pediatri*, 9(1), p. 48. doi: 10.14238/sp9.1.2007.48-53.
- Yasaroh S., Christijanti W., and Iswari R.S (2021) 'Prosiding Semnas Biologi ke-9 Tahun 2021 FMIPA Universitas Negeri Semarang 224', pp. 224–229.
- Yuliani, F., Oenzil, F. and Iryani, D. (2014) 'Hubungan Berbagai Faktor Risiko Terhadap Kejadian Penyakit Jantung Koroner Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(1), pp. 37–40. doi: 10.25077/jka.v3i1.22.
- Zamroni, Asmedi, A. and Nuradyo, D. (2016) 'Neuropathy symptom score dan neuropathy deficit score sebagai skor diagnostik neuropati diabetik', *Berkala Neurosains*, 15(1), pp. 46–53.

Lampiran 1 Literature 1

Uji Efek Anti Diabetes

Cendana Medical Journal, Edisi 19, Nomor 1, April 2020

UJI EFEK ANTI DIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP TIKUS PUTIH *SPRAGUE DAWLEY* YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Tarsisius Ryang Toby, Anita Lidesna Shinta Amat, I Made Artawan

ABSTRAK

Diabetes Melitus (DM) adalah gangguan metabolik yang terjadi secara kronik atau menahun akibat kelainan dari produksi dan sifat insulin atau keduanya yang menyebabkan berbagai komplikasi kesehatan. Hal ini mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah diatas nilai normal atau hiperglikemia. Angka kejadian DM di dunia pada tahun 2017 berjumlah 424,9 juta jiwa, sedangkan di Indonesia berjumlah 10,3 juta jiwa yang menempati peringkat ke enam di dunia dan provinsi NTT menempati peringkat ke empat di Indonesia. Pada daun kelor (*Moringa oleifera*) terkandung antioksidan flavonoid yang memiliki fungsi untuk meningkatkan sekresi insulin dan meningkatkan ambilan glukosa. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui ada tidaknya efek antidiabetika ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap tikus putih *Sprague dawley* yang diinduksi aloksan. Metode penelitian eksperimental dengan desain *true experimental-randomized pretest and post test with control group*. Sampel penelitian berjumlah 24 ekor tikus jantan dipilih secara acak ke dalam beberapa kelompok yaitu kontrol normal (tidak diberikan perlakuan), kontrol negatif (diberikan Na-CMC 0,5%), kontrol positif (diberikan glibenklamid 5 mg/kgBB) dan tiga kelompok perlakuan ekstrak yaitu dosis 1 (250 mg/kgBB), dosis 2 (450 mg/kgBB) dan dosis 3 (600 mg/kgBB). Berikutnya dilakukan pre-test untuk mengetahui keadaan awal sampel, kemudian dilanjutkan dengan post-test untuk melihat pengaruh pemberian perlakuan tersebut. Hasil ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dalam semua dosis memiliki nilai probabilitas <0,05 yang menunjukkan penurunan kadar gula darah yang signifikan secara statistik. Kesimpulan dari penelitian ini didapat Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) memiliki efek anti diabetik.

Kata Kunci : *Moringa oleifera*, *Hiperglikemia*, *Flavonoid*, *Sprague dawley*

Pada era yang modern ini, pola hidup yang tidak sehat terutama di kota besar telah menyebabkan berbagai macam gangguan kesehatan di masyarakat salah satunya adalah diabetes mellitus¹. Diabetes Melitus (DM) sendiri adalah gangguan metabolik yang terjadi secara kronis atau menahun karena kelainan dari produksi dan sifat hormon insulin, serta telah menjadi salah satu keadaan darurat kesehatan global sejak abad 21 yang menyebabkan berbagai komplikasi kesehatan^{1,2}.

Setiap tahun jumlah penderita diabetes melitus semakin meningkat. *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2017, memperkirakan jumlah kasus yang terjadi sebesar 424,9 juta di dunia dan di Indonesia sebanyak 10,3 juta jiwa³.

Hasil Riset Kesehatan Dasar Republik Indonesia (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan jumlah penderita diabetes lebih dari sama dengan 15 tahun di provinsi NTT melalui wawancara menempati peringkat ke- 4⁴.

Penyakit ini disebabkan karena ketidakmampuan tubuh menghasilkan atau mengendalikan hormon insulin. Hal ini mengakibatkan kadar glukosa dalam darah menjadi tinggi atau hiperglikemia. Tingginya kadar glukosa darah ini dapat menyebabkan terjadinya dehidrasi sel melalui pengeluaran urin yang berlebihan oleh ginjal, sehingga menimbulkan gejala khas berupa poliurea yang diikuti oleh polifagi dan polidipsi⁵.

Pengobatan untuk hiperglikemia selain diatur pola hidup seperti diet dan olahraga, juga diberikan obat antidiabetika secara oral yang terdiri dari golongan sulphonylurea, glinide, biguanide, tiazolidinedione, DPP-IV^{6,7}. Sulphonylurea merupakan golongan obat yang mempunyai efek meningkatkan sekresi insulin. Contoh obatnya glibenklamid, glimepirid, glipizid, gliquidone, gliclazid. Namun penggunaan jangka panjang dan tidak teratur dapat menyebabkan terjadi resistensi seperti timbulnya hipoglikemia, mual, rasa tidak enak diperut, gangguan hati, ginjal dan saluran cerna^{6,7}.

Di Indonesia pengobatan diabetes mellitus masih sulit akibat keterbatasan ketersediaan obat di pelayanan primer dan umumnya terjadi pada keluarga berpendapatan rendah, oleh karena itu penting pengobatan alternatif yang lebih terjangkau baik dari segi ketersediaan maupun dari segi ekonomi^{6,7}. Indonesia sendiri sudah sejak dahulu menggunakan ramuan obat tradisional untuk pemeliharaan kesehatan dan pencegahan penyakit⁸. Provinsi NTT juga mempunyai banyak tanaman khas yang dari penelitian sebelumnya dapat menurunkan hiperglikemia seperti ekstrak biji kopi robusta dan semak merdeka serta yang juga berpotensi adalah tanaman kelor^{9,10}.

Hasil penelitian Gupta et al (2012) membuktikan senyawa aktif daun kelor quercetin dan koempferol dapat meminimalkan hiperglikemia pada penderita diabetes mellitus. Kandungan tersebut berperan dalam mempertahankan sel beta pancreas dari kerusakan akibat konsumsi glukosa yang berlebihan dan dapat meningkatkan pertahanan sel sehingga kadar insulin tetap optimal¹¹. Hasil penelitian sebelumnya, Edoga et al. (2013) dosis 300 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan¹². Sedangkan Menurut hasil penelitian Quratu Ai et al. (2016) pemberian ekstrak daun kelor dosis 450 mg/kgBB lebih efektif dalam perbaikan sel

beta pancreas tikus dalam menghasilkan insulin¹³.

Berdasarkan data di atas tingginya kejadian diabetes di Indonesia bahkan juga provinsi NTT Serta banyaknya efek obat antidiabetes oral. Maka perlu dibuktikan efek pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap glukosa darah, maka penulis merasa perlu dan tertarik untuk melakukan penelitian mengenai "Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Glukosa Darah Tikus Putih *Sprague dawley* Yang DiInduksi Aloksan".

METODE PENELITIAN

Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *true experimental-randomized pretest and post test with control group*. Pembagian dibagi menjadi 6 kelompok yang sebelumnya telah dirandomisasi. Kelompok ini terdiri dari 1 kelompok normal yang diberikan aquades, 2 kelompok kontrol dengan satu kelompoknya diberikan aloksan (-) dan kelompok kedua diberikan aloksan dengan glibenklamid (+) serta 3 kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak daun yang berbeda.

Penentuan Dosis

Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*)

- Dosis 1 : 250 mg/kgBB
- Dosis 2 : 450 mg/kgBB
- Dosis 3 : 600 mg/kgBB

Dosis Glibenklamid : 5 mg/kgBB

Dosis aloksan : 120 mg/kgBB

Pemeriksaan Kadar Gula Darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan dengan menggunakan alat tes strip glukosa darah (*Auto Check*). Darah untuk mengukur kadar glukosa darah diambil pada vena lateralis ekor tikus putih. Pengambilan darah dari ekor tikus putih didahului dengan membersihkan ekor

menggunakan alkohol 70% dan pemberian salep xylocaine untuk mengurangi rasa nyeri, selanjutnya ujung ekor tikus di tusuk menggunakan lanset steril. Tetesan darah dibiarkan menetes membasahi strip glukosa darah sambil ekor tikus sedikit dipijat. Angka yang terbaca pada alat tes strip glukosa darah ditetapkan sebagai kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dilakukan pada penelitian ini adalah pemeriksaan Tes glukosa darah puasa, yakni tikus dipuasakan sebelum diambil darahnya paling kurang selama 8-12 jam tetapi tetap diberikan minum^{14, 15}

Analisis Univariat

Analisis univariat bertujuan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik setiap variabel penelitian. Uji yang dilakukan untuk mengetahui data homogen atau tidak dilakukan dengan uji varians *Levene's test* dan untuk mengetahui data terdistribusi normal atau tidak, digunakan *uji Shapiro-wilk*.

Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk menjelaskan ada tidaknya pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar glukosa darah hewan uji. Uji hipotesis yang digunakan untuk menilai adanya perubahan glukosa darah adalah *One Way Anova* bila data memenuhi syarat uji parametrik atau uji *Kruskal wallis* bila data tidak memenuhi syarat uji parametrik. Untuk mengetahui

perbedaan antara kelompok perlakuan dilakukan uji lanjutan atau uji *post*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pengukuran Kadar Gula Darah

Pengukuran kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* selama percobaan diukur sebanyak tujuh kali pengukuran yaitu hari ke-0 (kadar glukosa darah awal), hari ke-7 (kadar glukosa darah setelah adaptasi), hari ke-11 (kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan), hari ke-15 (kadar glukosa darah setelah perlakuan selama 4 hari), hari ke-19 (kadar glukosa darah setelah perlakuan selama 8 hari), hari ke-23 (kadar glukosa darah setelah perlakuan selama 12 hari), hari ke-27 (kadar glukosa darah setelah perlakuan selama 16 hari). Tikus yang digunakan sebanyak 24 ekor tikus yang dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok normal (kelompok yang tidak diinduksi aloksan dan tidak diberikan perlakuan), kelompok negatif (diinduksi aloksan dan tidak diberikan perlakuan), kelompok positif (kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi glibenklamid 5mg/kgBB), kelompok perlakuan 1 (kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak kelor 250mg/kgBB tikus), kelompok perlakuan 2 (kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak kelor 450mg/kgBB tikus), kelompok perlakuan 3 (kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak kelor 600mg/kgBB tikus).

Tabel 4.1. Kadar Glukosa Darah Puasa Rata-Rata (mg/dl)

Kelompok Hewan Uji	Kadar Glukosa Darah Rata-Rata						
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-11	Hari ke-15	Hari ke-19	Hari ke-23	Hari ke-27
Kontrol normal	83.5	75.25	97.25	90.5	97.25	80.75	90
Kontrol negatif	85.25	81.25	392.75	313	329.75	330	317.75
Kontrol positif	70.75	74	375.75	131.75	94	96.75	96.5
Perlakuan 1	82	77	189.75	134.75	122.5	94.75	85.5
Perlakuan 2	86.75	79.25	173.75	122.75	117.25	89.25	84
Perlakuan 3	90.25	76.25	368	234	194	96.25	93

Dari hasil rata-rata glukosa darah puasa pada tabel 4.1, dapat dilihat perbedaan rata-rata dari masing-masing hari, dimana pada hari ke-0 nilai rata-rata glukosa darah puasa tertinggi adalah 90.25 mg/dl, hari ke- 7 nilai rata-rata tertinggi

81.25 mg/dl, hari ke-11 nilai rata-rata tertinggi 392.75 mg/dl, hari ke-15 nilai rata-rata tertinggi 313 mg/dl, hari ke-19 nilai rata-rata tertinggi 329.75 mg/dl, hari ke-23 nilai rata-rata tertinggi 330 mg/dl dan hari ke-27 nilai rata-rata tertinggi 317.75 mg/dl.

Tabel 4.2. Hasil Uji Normalitas Kadar Gula Darah Hewan Uji

	Shapiro-Wilk		
	Sig.	Nilai p	Distribusi
Hari ke-0	.280	>0,05	Normal
Hari ke-7	.835	>0,05	Normal
Hari ke-11	.149	>0,05	Normal
Hari ke-15	.161	>0,05	Normal
Hari ke-19	.034	<0,05	Tidak normal
Hari ke-23	.000	<0,05	Tidak normal
Hari ke-27	.000	<0,05	Tidak normal

Tabel 4.2 menunjukkan hasil kadar glukosa darah tikus pada setiap kelompok hari ke-0, hari ke-7, hari ke-11, dan hari ke-15 memiliki nilai signifikansi >0,05 yang berarti bahwa data berdistribusi normal,

sedangkan kadar glukosa darah pada setiap kelompok hari ke-19, hari ke-23, dan hari ke-27 memiliki nilai signifikansi <0,05 yang berarti bahwa data dari setiap kelompok tidak berdistribusi normal.

Tabel 4.3. Hasil Uji Homogenitas Kadar Gula Darah Hewan Uji

	Statistik leven	Sig.	Nilai p	Variasi data
Hari ke-0	1.381	.278	>0,05	Homogm
Hari ke-7	1.826	.158	>0,05	Homogen
Hari ke-11	1.576	.217	>0,05	Homogen
Hari ke-15	3.950	.014	<0,05	Tidak homogeny
Hari ke-19	5.056	.005	<0,05	Tidak homogeny
Hari ke-23	4.325	.009	<0,05	Tidak homogeny
Hari ke-27	17.064	.000	<0,05	Tidak homogeny

Tabel 4.3 menunjukan hasil kadar glukosa darah tikus pada semua kelompok hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-11 memiliki nilai signifikansi >0,05 yang berarti variasi data homogen. Pada

kelompok di hari ke-15, hari ke-19, hari ke-23, dan hari ke-27 memiliki nilai signifikansi <0,05 yang berarti varian data tidak homogen.

Hasil Bivariat

Tabel 4.4. Hasil Analisis Uji *Kruskal-Wallis* Semua Kelompok

	Asymp. Sig	Nilai p
Glukosa darah	,000	<0,05

Tabel 4.4 menunjukkan nilai signifikansi ,000 lebih kecil dari ($p < 0,05$) sehingga H_0 di tolak dan H_1 diterima. Uji statistik ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang telah diinduksi

DM menggunakan aloksan, Setelah uji *Kruskal Wallis*, dilakukan uji lanjutan atau uji *post hoc* untuk membandingkan data antar tiap kelompok. Uji *post hoc* yang digunakan ialah uji *Mann-Whitney U Test*.

Tabel 4.5. Uji *Post Hoc* Hasil Analisis Perbandingan Glukosa Darah Puasa Tikus Masa Adaptasi (Hari ke-0, dan ke-7) Dan Sesudah Diinduksi Aloksan (Hari ke-11)

			P
Kontrol normal	GDP hari ke-0	Vs GDP hari ke-7	.248
	GDP hari ke-0	Vs GDP hari ke-11	.149
Kontrol Negatif	GDP hari ke-0	Vs GDP hari ke-7	.663
	GDP hari ke-0	Vs GDP hari ke-11	.021*
Kontrol positif (glibenklamid 5mg/kgBB)	GDP hari ke-0	Vs GDP hari ke-7	.773
	GDP hari ke-0	Vs GDP hari ke-11	.021*
Perlakuan I (ekstrak daun kelor 250mg/kgBB tikus)	GDP hari ke-0	vs GDP hari ke-7	.561
	GDP hari ke-0	Vs GDP hari ke-11	.021*
Perlakuan II (ekstrak daun kelor 450mg/kgBB tikus)	GDP hari ke-0	vs GDP hari ke-7	.149
	GDP hari ke-0	Vs GDP hari ke-11	.021*
Perlakuan III (ekstrak daun kelor 600mg/kgBB tikus)	GDP hari ke-0	vs GDP hari ke-7	.043*
	GDP hari ke-0	Vs GDP hari ke-11	.021*

Tabel 4.5 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah pada semua kelompok (kecuali kelompok perlakuan 3) pada hari ke-0 dan pada hari ke-7 selama masa adaptasi dengan nilai probabilitas $> 0,05$ menunjukan tidak ada

kenaikan gula darah karena masih dalam masa adaptasi.

Pada hari ke-7 dibandingkan dengan hari ke-11 sesudah induksi aloksan memiliki nilai probabilitas $< 0,05$ pada

semua kelompok (kecuali kelompok kontrol normal) yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar glukosa darah sebelum dan sesudah

diinduksi aloksan. Hal ini berarti terdapat peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan dari pada semua kelompok kecuali kelompok normal.

Tabel 4.6. Uji Mann-Whitney U Test Glukosa Darah Puasa Tikus Sebelum dan Sesudah Mendapatkan Obat Glibenklamide (5 mg/ kgBB)

	P
Gula darah puasa hari ke-11 vs Gula darah puasa hari ke-15	.021*
Gula darah puasa hari ke-11 vs Gula darah puasa hari ke-19	.021*
Gula darah puasa hari ke-11 vs Gula darah puasa hari ke-23	.021*
Gula darah puasa hari ke-11 vs Gula darah puasa hari ke-27	.021*

Keterangan: * = terdapat perbedaan yang bermakna

Nilai p < 0,05: signifikan, Nilai p > 0,05: tidak signifikan

Berdasarkan tabel 4.6, diketahui bahwa terdapat penurunan kadar glukosa darah puasa yang bermakna kelompok positif pada hari ke-15, 19, 23, dan 27 setelah diberikan obat glibenklamide,

dibandingkan hari ke-11 (sebelum mendapatkan obat glibenklamide), dimana nilai p < 0,0

Tabel 4.7. Uji Mann-Whitney U Test Glukosa Darah Puasa Tikus Sebelum dan Sesudah Mendapatkan Ekastrak Daun Kelor *Moringa oleifera* Dosis Rendah (250mg/kgBB)

	P
Gula darah puasa hari ke-11 Vs Gula darah puasa hari ke-15	.146
Gula darah puasa hari ke-11 Vs Gula darah puasa hari ke-19	.149
Gula darah puasa hari ke-11 Vs Gula darah puasa hari ke-23	.021*
Gula darah puasa hari ke-11 Vs Gula darah puasa hari ke-27	.020*

Keterangan: * = terdapat perbedaan yang bermakna

Nilai p < 0,05: signifikan, Nilai p > 0,05: tidak signifikan

Berdasarkan tabel 4.7, diketahui bahwa terdapat penurunan kadar glukosa darah puasa yang bermakna pada kelompok perlakuan 1 (K4) pada hari 23 dan 27 setelah diberikan ekstrak daun kelor dibandingkan hari ke-11 (sebelum mendapatkan ekstrak daun kelor), dimana nilai $p < 0,05$.

Pengukuran kadar glukosa darah puasa pada kelompok perlakuan 1 (K4) pada hari ke-15 dan 19 tidak terdapat penurunan yang bermakna kadar glukosa darah puasa dibandingkan dengan hari ke-11 (sebelum mendapat ekstrak daun *Moringa oleifera*), dimana nilai $p > 0,05$.

Tabel 4.8. Uji Mann-Whitney U Test Glukosa Darah Puasa Tikus Sebelum dan Sesudah Mendapatkan Ekastrak Daun Kelor *Moringa oleifera* Dosis Sedang (450mg/kgBB)

	P
Gula darah puasa hari ke-11 Vs	.561
Gula darah puasa hari ke-15 Vs	.561
Gula darah puasa hari ke-19 Vs	.019*
Gula darah puasa hari ke-11 Vs	.020*
Gula darah puasa hari ke-23 Vs	
Gula darah puasa hari ke-27 Vs	

Keterangan: * = terdapat perbedaan yang bermakna

Nilai $p < 0,05$: signifikan, Nilai $p > 0,05$: tidak signifikan

Berdasarkan tabel 4.8, diketahui bahwa terdapat penurunan kadar glukosa darah puasa yang bermakna pada kelompok perlakuan 2 (K5) pada hari 23 dan 27 setelah diberikan ekstrak daun kelor dibandingkan hari ke-11 (sebelum mendapatkan ekstrak daun kelor), dimana

nilai $p < 0,05$. Pengukuran kadar glukosa darah puasa pada kelompok perlakuan 2 (K5) pada hari ke-15 dan 19 tidak terdapat penurunan yang bermakna kadar glukosa darah puasa dibandingkan dengan hari ke-11 (sebelum mendapat ekstrak daun *Moringa oleifera*), dimana nilai $p > 0,05$.

Tabel 4.9. Uji Mann-Whitney U Test Glukosa Darah Puasa Tikus Sebelum dan Sesudah Mendapatkan Ekastrak Daun Kelor *Moringa oleifera* Dosis Tinggi (600mg/kgBB)

	P
Gula darah puasa hari ke-11 Vs	.149
Gula darah puasa hari ke-15 Vs	.149
Gula darah puasa hari ke-19 Vs	.021*
Gula darah puasa hari ke-11 Vs	
Gula darah puasa hari ke-23 Vs	

Gula darah puasa hari ke-11	
Vs	.021*
Gula darah puasa hari ke-27	
Keterangan: * = terdapat perbedaan yang bermakna	
Nilai p < 0,05: signifikan, Nilai p > 0,05: tidak signifikan	

Berdasarkan tabel 4.9, diketahui bahwa terdapat penurunan kadar glukosa darah puasa yang bermakna pada kelompok perlakuan 2 (K5) pada hari 23 dan 27 setelah diberikan ekstrak daun kelor dibandingkan hari ke-11 (sebelum mendapatkan ekstrak daun kelor), dimana nilai $p < 0,05$.

Pengukuran kadar glukosa darah puasa pada kelompok perlakuan 2 (K5) pada hari ke-15 dan 19 tidak terdapat penurunan yang bermakna kadar glukosa darah puasa dibandingkan dengan hari ke-11 (sebelum mendapat ekstrak daun *Moringa oleifera*), dimana nilai $p > 0,05$.

PEMBAHASAN

Pengaruh Injeksi Aloksan Terhadap Glukosa Darah dan Berat Badan

Pada penelitian ini dosis aloksan yang digunakan adalah 120 mg/kgBB tikus. Tikus putih *Sprague dawley* dikatakan mengalami diabetes jika kadar glukosa darah puasanya > 120 mg/dl¹⁶. Induksi aloksan yang dilakukan pada penelitian ini sebanyak 2 kali dikarenakan induksi pertama kadar glukosa darah puasa tikus putih tidak melebihi 120mg/dl. Tikus yang diinduksi aloksan selanjutnya akan mengalami kerusakan sel beta pankreas yang dikarakteristik dengan kondisi hiperglikemi diikuti dengan gejala sering kencing (poliuri), sering makan (polifagi) dan sering minum (polidipsi). Gejala ini timbul 3 hari setelah diinduksi aloksan yang bisa dilihat dari makanan yang diberikan selalu cepat habis, air yang biasanya diisi sekitar 2-3 hari setelah diinduksi harus diisi 2 kali sehari dan sering kencing yang ditandai dengan bau kencing yang sangat tajam. Keadaan hiperglikemi ini disebabkan oleh penurunan jumlah, ukuran maupun bentuk sel beta pada pulau langerhans pankreas, berkurangnya granul-granul pembawa

insulin, rupturnya membrane mitokondria dan inti sel beta mengalami kriptosis^{17,18,19}.

Peningkatan kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan juga disebabkan karena proses stress oksidasi sehingga terbentuk oksigen reaktif yang akan merusak sel β pankreas. Pembentukan oksigen reaktif ini diawali dari reduksi aloksan ke dalam sel β pankreas, akibatnya sel β pankreas mengalami kerusakan sehingga sekresi insulin terganggu¹⁹.

Stress oksidasi pada diabetes disebabkan karena ketidakseimbangan reaksi redoks akibat perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid sehingga akan meningkatkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) hasil dari reaksi glikasi dan oksidasi lipid. Hal ini akan menurunkan sistem pertahanan antioksidan diantaranya *Glutation Reduktase* (GSH)^{19,20}.

Penurunan berat badan tikus yang terjadi pada kelompok kontrol negatif, positif, dan perlakuan diduga juga karena pengaruh pemberian aloksan atau juga karena kontak fisik dan psikis tikus. Tikus yang diinduksi aloksan akan mengalami kerusakan sel β pankreas sehingga menghambat sekresi insulin. Defisiensi insulin menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, maka untuk memenuhi kebutuhan energi glukosa diambil dari proses lipolisis. Lipolisis terjadi dengan melibatkan enzim lipase, sehingga menyebabkan terjadinya hidrolisis trigliserida hasil simpanan tubuh menjadi asam lemak dan gliserol kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Asam lemak bebas ini yang digunakan sebagai sumber energi utama yang dipakai oleh semua jaringan tubuh kecuali otak²¹. Lemak diberbagai jaringan dimobilisasi dan didegradasi melalui proses β -oksidasi untuk

menghasilkan energi sehingga terjadi penurunan berat badan tikus²¹, sedangkan tikus yang mengalami kontak fisik dan psikisnya terganggu akan menyebabkan stress fisiologis, sehingga kelenjar adrenal akan mengeluarkan hormon kortisol yang berfungsi meningkatkan kadar glukosa darah melalui proses glikoneogenesis., namun dalam penelitian ini tidak tampak adanya kondisi stress seperti bulu rontok, luka-luka dan penurunan berat badan lebih dari 10%²¹.

Pengaruh Pemberian Glibenklamide Terhadap Glukosa Darah

Penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada kelompok positif pada hari ke-15, ke-19, ke-23 dan ke-27 disebabkan karena pada kelompok ini diberi terapi obat glibenklamid dengan dosis 5mg/kgBB. Glibenklamid merupakan obat golongan sulfonilurea, yang bekerja dengan merangsang sel beta pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan. Efek hipoglikemia sulfonilurea adalah dengan merangsang channel K yang tergantung pada ATP dari sel beta pankreas. Bila sulfonilurea terikat pada reseptor channel tersebut maka akan terjadi penutupan. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya penurunan permeabilitas K pada membran sel beta, terjadi depolarisasi membran dan membuka channel Ca tergantung voltase, dan menyebabkan peningkatan Ca intrasel. Ion Ca akan terikat pada calmodulin, dan menyebabkan eksositosis granul yang mengandung insulin, sehingga terjadi pelepasan insulin dari sel beta pankreas. Kerja obat glibenklamid ini hampir sama dengan efek hipoglikemik pada flavonoid pada jangka pendek yaitu meningkatkan sekresi insulin dari sel beta pankreas, sedangkan pengobatan jangka panjang, efek utamanya adalah peningkatan efek insulin terhadap jaringan perifer dan penurunan pengeluaran glukosa dari hati²¹.

Pengaruh Pemberian Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Glukosa Darah

Penelitian ini, peneliti menggunakan ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) untuk digunakan sebagai alternatif diabetes melitus. Ekstrak daun kelor ini diberikan secara sonde oral kepada tiga kelompok perlakuan yaitu dosis 250mg/kgBB (K4), dosis 450mg/kgBB (K5) dan 600mg/kgBB (K6) dan kadar glukosa darah puasa tikus dikontrol dengan kelompok kontrol (KN, K+, dan K-).

Kelompok kontrol normal K(N) kadar glukosa darah tampak stabil dari awal sampai akhir perlakuan. Hal ini terjadi karena di dalam tubuhnya terjadi proses pengaturan homeostasis yang mengatur agar kadar glukosa darah tetap dalam kisaran normal. Homeostasis kadar glukosa darah diatur oleh hormon insulin. Efek hormon insulin adalah agar glukosa dalam darah dapat masuk ke dalam jaringan tubuh dan disimpan di hati dalam bentuk glukogen²¹. Kelompok K(-) terlihat mengalami peningkatan kadar glukosa darah puasa dari hari ke-11 (setelah induksi aloksan) sampai hari ke-27. Kelompok ini hanya diberikan Na-CMC 0,5%, sehingga dapat disimpulkan pemberian Na-CMC 0,5% tidak berpengaruh terhadap kadar glukosa darah tikus.

Pada kelompok perlakuan, penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian ekstrak etanol daun kelor terjadi pada kelompok dosis sedang perlakuan 2 (K5) dengan dosis 450 mg/kgBB sesuai dengan hasil penelitian Quratu Ai et al. (2016) pada hari ke-23 dan pada hari ke-27¹³. Begitu pula dengan kelompok dosis rendah perlakuan 1 (K4) dosis 250 mg/kgBB dan kelompok dosis tinggi perlakuan 3 (K6) dosis 600mg/kgBB terjadi penurunan pada hari ke-23 dan ke-27. Ekstrak etanol daun kelor mengandung kelompok senyawa flavonoid, alkaloid, steroid, tannin, saponin dan terpenoid, menurut penelitian skrining fitokimia yang dilakukan oleh Balthasar manek di Laboratorium kimia Fakultas Kedokteran Undana Kupang (Lampiran 4).

Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan. Kemampuan flavonoid ekstrak daun kelor sebagai antioksidan dapat berperan dalam meningkatkan pertahanan sel dari Reactive Oxygen Spesies (ROS)²². Hal ini dapat mempertahankan sel beta pankreas sehingga dapat meningkatkan sekresi insulin dan mengurangi resistensi insulin. Dalam pembentukan ROS, oksigen akan berikatan dengan elektron bebas yang keluar karena bocornya rantai elektron. Reaksi antara oksigen dan elektron bebas inilah yang menghasilkan ROS dalam mitokondria. Antioksidan dalam flavonoid dapat menyumbangkan atom hidrogennya sehingga akan teroksidasi dan berikatan dengan radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi senyawa yang lebih stabil^{22,23}.

Flavonoid memiliki mekanisme menghambat fosfodiesterase sehingga kadar cAMP dalam sel beta pankreas menjadi tinggi²². Peningkatan kadar cAMP ini membantu membuat terjadi penutupan kanal K⁺ ATP dalam membran plasma sel beta. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya depolarisasi membran dan terbukanya saluran Ca tergantung-voltasi sehingga mempercepat masuknya ion Ca ke dalam sel. Peningkatan ion Ca dalam sitoplasma sel beta ini akan menyebabkan sekresi insulin oleh sel beta pancreas^{23,24}. Flavonoid, terutama quercetin juga merupakan penghambat yang kuat terhadap GLUT 2 pada mukosa usus sehingga dapat menurunkan absorpsi glukosa. Hal ini menyebabkan pengurangan penyerapan glukosa dan fruktosa dari usus sehingga kadar glukosa darah turun. Mekanisme ini mengasumsikan bahwa penghambatan GLUT 2 usus dapat menjadi terapi potensial untuk mengontrol kadar gula darah²⁵.

Keterbatasan Penelitian

1. Pada penelitian ini tidak dilakukan uji yang lebih spesifik mengenai senyawa yang paling berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah yang terdapat dalam ekstrak etanol

daun kelor (quercetin dan koempferol).

2. Pada penelitian ini terdapat faktor yang belum dapat dikontrol oleh peneliti yaitu pola makan dari hewan uji. Pola makan dari masing-masing hewan uji berbeda yang peneliti belum dapat mengendalikan faktor tersebut.
3. Kenaikan rata-rata kadar glukosa darah setiap kelompok perlakuan berbeda.

KESIMPULAN

1. Ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) memiliki aktivitas antidiabetes.
2. Ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) dosis I (250mg/kgBB) sudah mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih *Sprague dawley*, begitupula dosis II (450mg/kgBB) dan dosis III (600mg/kgBB) dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih *Sprague dawley* pada pemberian setelah hari ke 12-16 hari.

SARAN

1. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat memperhatikan pola makan dari hewan uji sehingga pemberian makanan dapat disesuaikan dengan pola makan hewan uji tersebut dan dapat terkontrol dengan baik.
2. Diharapkan pada penelitian selanjutnya dilakukan uji secara kuantitatif untuk dapat mengetahui jumlah kadar setiap kelompok senyawa yang terkandung di dalam ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) khususnya yang dapat menurunkan kadar glukosa darah.
3. Sebaiknya untuk penelitian selanjutnya pembagian setiap

- kelompok perlakuan dan kontrol memiliki rata-rata kadar glukosa darah yang sama dan dosis aloksan menjadi 150 mg/kgBB.
4. Pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi hepar untuk melihat efek atidiabetes ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kerusakan sel-sel hepar akibat adanya radikal bebas.
 5. Pengukuran yang dilakukan menggunakan stik yang hasilnya sangat dipengaruhi oleh kualitas alat dan baterainya. Penelitian selanjutnya untuk mengukur kadar GDP menggunakan pemeriksaan yang memberikan tingkat ketelitian lebih tinggi seperti metode kolometri enzimatik.
- DAFTAR PUSTAKA**
1. Gustaviani R. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid iii. 4th ed. Sudoyo AW, S etiyohadi B, Alwi I, Setiati S, editor. Jakarta; 2009. 1879-81 p.
 2. World Health Organization. Global report on diabetes. Isbn. 2016;978:88
 3. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas eighth edition . 8th ed. 2017. 150 p.
 4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Lap Nas 2013. 2013; 88-89.
 5. Sylvia Anderson Price, RN P, Lorraine McCarty Wilson, RN P. Patofisiologi konsep pklinis proses-proses penyakit (pathophysiology: clinical concepts of disease processes). 6th ed. Hartanto H, Wulansari P, Mahanani DA, editors. Jakarta: EGC; 2005. 1262-1263 p.
 6. Kemenkes RI. Situasi dan Analisis Diabetes. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2014. p. 2.
 7. PERKENI. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015 [Internet]. Perkeni. 2015. 78 p. Available fro<http://pbperkeni.or.id/doc/konsensus.pdf>
 8. Kemenkes RI. Situasi dan Analisis Diabetes. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2014. p. 2.
 9. Yudistira D.. Efek Antidiabetes ekstrak etanol daun semak merdeka (*Chromolaena odorata L.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur spraque dawley.Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana. 2018.
 10. Sunur G.. Uji efektivitas ekstrak biji kopi robusta (*coffeacanephora*) terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih (*rattus norvegicus*) galur spraguedawleyyang di induksi aloksan. Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana. 2018.
 11. Gupta R, Mathur M, Bajaj VK, Katariya P, Yada S, Kamal R, et al. Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of moringa oleifera in experimental diabetes. J Diabetes. 2012;4(2):164–71.
 12. Edoga C. O, Njoku O. O, Amadi E. N., Okeke J. J.. Effect of Moringa oleifera Lam. leaves aqueous extract therapy on hyperglycemic rats. J Ethnopharmacol. 2009;123(3):392–6
 13. Aini Q, Sabri M, Samingan. Perbandingan dosis ekstrak daun kelor (*moringa oleifera*) dalam memperbaiki nekrosa sel beta pankreas pada tikus hiperglikemik di laboratorium. 2016;189–95.

14. Kusumawati D. Bersahabat dengan Hewan Coba. P;2016.73.p.rajarto N, editor. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press
15. Prosedur bekerja di ruang hewan coba bagian farmakologi dan terapi [internet]. FK UGM. 204 [cited April 29, 2019]
16. Murali B, Upadhyaya UM, Goyal RK. *Effect of chronic treatment with Enicostemma littorale in non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) rats.* 2002;81:3–8.
17. Tjokroprawiro A, Hendromartono, Sutjahjo A, Pranoto A, Murtiwi S, Adi S, et al. Diabetes Melius. In: Tjokroprawiro A, Setiawan P, Santoso D, Soegiarto G, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam fakultas kedokteran airangga rumah sakit pendidikan Dr soetomo surabaya. Ed. 1. Surabaya: University Press; 2007. p. 29–34.
18. Marks D, Marks A, Smith C. Biokimia Kedokteran Dasar. 2000. 415–429 p
19. Aplikasi TDAN, Bambu S, Sari NK. PEMBUATAN BIOETHANOL DARI SELULOSE (BAMBU). Surabaya; 2017. 9-10 p.
20. Watkins D, Cooperstein SJ, Lazarow A. Effect of alloxan on permeability of a pancreatic islet tissue in vitro. [Internet]. 2008. Available from: <http://ajplegacy.physiology.org/cgi/content/abstract/207/2/436>. Accessed April 25, 2018
21. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. 12th ed. Ilyas EIII, Widjakusumah M djauhari, Tanzil A, Santoso DIS, Siagian M, Hardjatno T, et al., editors. Singapura: Elsevier (Singapore) Pte. Ltd; 2014. 1223-5
22. Jangir RN, Jain GC. Antidiabetic and antioxidant potential of hydroalcoholic extract of moringa oleifera leaves in streptozotocin-induced. Eur J Pharm Med Res. 2016;3(9):438–50.
23. Sato, 1999, Mechanism of antioxidant action of pueraria glycoside (PG)-I (an isoflavonoid) and maniferin (a xanthonoid), Chem Pharm Bull, Vol.40, pp.721–4.
24. Murray RK, Granmer DK, Rodwell VW. Biokimia harper (harper's illustrated biochemistry). 27th ed. Wulandari N, Rendy L, Dwijayanthi L, Liena, Dany F, Rachman LY, editors. Jakarta: EGC; 2009. 119-183 p

Lampiran 2 Literature 2

Volume 5, Nomor 1, April 2021

ISSN 2623-1581 (Online)

ISSN 2623-1573 (Print)

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KELOR TERHADAP KADAR GLUKOSA TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN SEBAGAI UPAYA PREVENTIF HIPERGLIKEMIA

Yesi Nurmalasari¹, Rakhmi Rafie², Devita Febriani³, Salma Aulia Rahma⁴

Medical Nutrition Departement of Medical Faculty Malahayati University¹

Public Health Departement of Medical Faculty Malahayati University²

Parasitology Departement of Medical Faculty Malahayati University³

Medical Student of Medical Faculty Malahayati University⁴

yesinurmalasari.dr@gmail.com¹, salmaauliarahma@gmail.com⁴

ABSTRACT

Abnormalities in blood glucose divided into two, namely hyperglycemia and hypoglycemia. Hyperglycemia occurs due to excessive intake of carbohydrates and glucose. Hyperglycemia can result in an increase in free radicals in cells and in excess amounts can be toxic. Moringa leaves as a good source of natural antioxidants can help in the secretion of insulin and flavonoids which function as reducing oxidizing agents before they can damage the body. To determine the effect of extracts of the leaves of Moringa (*Moringa alifera*) to glucose darah pada white rat (*Rattus norvegicus*) wistar male strain. Pure experimental research pre and post test with control group design. The sample used was 25 male rats divided into 5 groups. dependent variable on this experiment is glucose blood level of rats and independent variable of this experiment is determine of extract of the leaves of moringa. Mean $\pm$ SD GDP before, and after treatment at KM ($126 \pm SD 3.536$) and ($124.6 \pm SD 8.473$), KN ($121.6 \pm SD 7.127$) and ($149 \pm SD 14.900$), KP ($122 \pm SD 3.536$) and ($108.4 \pm SD 9.529$), P1 ($123.8 \pm SD 4.658$) and ($120.2 \pm SD 5.404$), P2 ($122.6 \pm SD 3.362$) and ($99.2 \pm SD 6.099$). Paired T-Tests showed elevated levels of blood glucose were significantly ($p < 0.05$) in KN group ($p = 0.014$), KP ($p = 0.013$) and P1 (0.041) and P2 ($p = 0.000$), except on KM group ($p = 0.683$) because it is a pure control. Result test of One Way Anova blood glucose levels before treatment ($p = 0.587$) after alloxan induction ($p = 0.000$) and after treatment ($p = 0.000$). Statistical analysis Post Hoc Bonferroni showed that there were significant differences in the KN group against all groups and the influencing dose was moringa leaf extract 450 mg / kg in the P2 group. The extract of leaves of Moringa (*Moringa alifera*) can lower blood glucose levels in white male rats (*Rattus norvegicus*) strain Wistar induced by alloxan

Keywords : Alloxan, Moringa Leaf Extract, Blood Glucose.

ABSTRAK

Kelainan pada glukosa darah dibagi menjadi dua yaitu hiperglikemia dan hipoglikemia. Hiperglikemia terjadi karena asupan karbohidrat dan glukosa yang berlebihan. Hiperglikemia bisa mengakibatkan terjadinya peningkatan radikal bebas dalam sel dan pada jumlah yang berlebihan dapat bersifat toksik. Daun kelor sebagai sumber antioksidan alami yang baik dapat membantu dalam sekresi insulin dan flavonoid yang berfungsi sebagai penurun agen pengoksidasi sebelum agen tersebut merusak tubuh. Mengetahui efek pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa alifera*) terhadap glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan. Penelitian eksperimental murni pre and post test with control group design. Sampel yang digunakan sebanyak 25 ekor tikus jantan dibagi menjadi 5 kelompok. Variabel dependen penelitian ini adalah kadar glukosa tikus dan variabel independen pada penelitian ini adalah pemberian ekstrak. Nilai rerata $\pm$ SD GDP sebelum, dan setelah perlakuan pada KM ($126 \pm SD 3.536$) dan ($124.6 \pm SD 8.473$), KN ($121.6 \pm SD 7.127$) dan ($149 \pm SD 14.900$), KP ($122 \pm SD 3.536$) dan ($108.4 \pm SD 9.529$), P1 ($123.8 \pm SD 4.658$) dan ($120.2 \pm SD 5.404$), P2 ($122.6 \pm SD 3.362$) dan ($99.2 \pm SD 6.099$). Uji Paired T-test menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah yang bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok KN ($p = 0,014$), KP ($p = 0,013$), dan P1 ($0,041$) dan P2 ($p = 0,000$), kecuali pada kelompok KM ($p = 0,683$) karena sebagai kontrol murni. Hasil uji One Way Anova kadar glukosa darah sebelum perlakuan ($p = 0,587$) setelah diinduksi aloksan ($p = 0,000$) dan setelah perlakuan ($p = 0,000$). Analisis statistik Post Hoc Bonferroni menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada kelompok KN terhadap seluruh kelompok dan dosis yang berpengaruh adalah

ekstrak daun kelor 450 mg/kgBB pada kelompok P2. Ekstrak daun kelor (*Moringa olifera*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan yang diinduksi aloksan

Kata Kunci : Aloksan, Ekstrak Daun Kelor, Kadar Glukosa Darah.

PENDAHULUAN

Glukosa darah merupakan gula yang terdapat dalam darah, berasal dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan di otot rangka. Glukosa darah berfungsi sebagai penyedia energi tubuh dan jaringan dalam tubuh (Widyastuti, 2011). Kadar glukosa juga dipengaruhi berbagai faktor dan hormon insulin yang dihasilkan kelenjar pankreas, sehingga hati dapat mengatur kadar glukosa dalam darah (Ekawati, 2012). Nilai normal kadar glukosa dalam serum dan plasma adalah 75-115 mg/dL, kadar gula 2 jam postprandial ≤ 140 mg/dL, dan kadar gula darah sewaktu ≤ 140 mg/dL (Widyastuti, 2011).

Kelainan pada glukosa darah dibagi menjadi dua yaitu hiperglikemia dan hipoglikemia. Hiperglikemia terjadi karena asupan karbohidrat dan glukosa yang berlebihan. Hiperglikemia bisa mengakibatkan terjadinya peningkatan radikal bebas dalam sel dan pada jumlah yang berlebihan dapat bersifat toksik. Pada hiperglikemia menyebabkan autooksidasi pada glukosa, glikasi protein, dan aktivitas jalur metabolisme poliol yang dapat mempercepat kerja pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS dapat merusak sel melalui reaksi kimia yang disebut peroksidasi lipid (Amalia, 2017). Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi, kinerja atau keduanya (ADA, 2010).

Terdapat 1 orang per 10 detik atau 6 orang per menit yang meninggal akibat penyakit yang berkaitan dengan diabetes. Penderita DM di Indonesia sebanyak 4,5 juta pada tahun 1995, terbanyak ketujuh di dunia. Sekarang angka ini meningkat menjadi 8,4 juta dan diperkirakan akan

menjadi 12,4 juta pada tahun 2025 atau urutan kelima di dunia (Tandra, 2008).

Daun kelor sebagai sumber antioksidan alami yang baik karena kandungan berbagai jenis senyawa antioksidan pada daun kelor seperti asam askorbat yang dapat membantu dalam sekresi insulin, flavonoid yang berfungsi sebagai penurun agen pengoksidasi sebelum agen tersebut merusak tubuh dan dibantu dengan vitamin C juga mampu bertindak sebagai *scavenger* oksidan yang dapat menghambat reaksi oksidasi *Reactive Oxygen Species* dan meningkatkan aktivitas SOG, GSH dan katalase yang dapat menyebabkan penurunan stress oksidatif dalam sel (Ambarwati dkk., 2014). Selain itu, bahwa beberapa nutrisi tertentu seperti vitamin B1, B2, B12, *asam pantotenat*, vitamin C, protein dan kalium beserta dengan beberapa makanan yang mengandung karbohidrat dapat merangsang produksi insulin dalam tubuh (Krisnandi, 2015).

Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksikan dengan senyawa aloksan untuk mendapatkan kondisi diabetik eksperimental dalam waktu yang singkat. Senyawa aloksan merupakan derivat siklik-urea yang memiliki efektivitas tinggi terhadap agen diabetogenik untuk menginduksi keadaan diabetik eksperimental. Senyawa aloksan dapat menyebabkan kerusakan sel B pankreas dengan cara membentuk struktur ROS sehingga mengganggu induksi ataupun sekresi dari insulin (Radenkovic *et al.*, 2016).

Berdasarkan penjelasan diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai seberapa besar potensi ekstrak daun kelor (*Moringa olifera*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus

(*Rattus novergicus*) sebagai upaya preventif hiperglikemia.

Tujuan Penelitian ini ingin mengetahui efek pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap glukosa darah pada tikus (*Rattus novergicus*).

METODE

Penelitian ini Penelitian dilakukan di Laboratorium Universitas Malahayati pada Januari 2021. Menggunakan metode eksperimental mumi *pre and post test with control group design*. Sampel yang digunakan sebanyak 30 ekor tikus putih galur Wistar jantan, berusia 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram dibagi menjadi 5 kelompok.

Alat

Kandang untuk pemeliharaan tikus yang terbuat dari bahan plastik dengan ukuran 55cm x 37cm x 16,5cm, kawat penutup, tempat untuk makan dan minum hewan coba, handscoon, masker, kapas, tissue, minor set, cover glass, objek glass, spuit 1cc, mikrotom, paraffin oven, cetakkan berbentuk kotak, mikropipet, sonde lambung, timbangan digital analitik, mikroskop cahaya dengan sumber arus listrik, alat untuk pembuatan preparat, alat tulis

Bahan

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan usia 2-3 bulan dan berat badan 150–250 gram, ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*), metformin, aloksan, pakan hewan coba standar Comfeed BR-II, aquadest (Ambarwati dkk, 2014), serbuk kayu, ketamine, kanada balsam, alkohol 96%, zat pewarna Hematoxylin dan Eosin, paraffin, larutan xylol, alkohol (70%, 80%, 90%, 95%) dan formalin.

Pembuatan Ekstrak Daun Kelor

Ekstraksi dilakukan di Laboratorium FMIPA yang terdapat di Universitas Lampung dengan menggunakan metode

maserasi menggunakan sebuah pelarut yaitu pelarut etanol 96%. Daun kelor di dapat dari perkebunan Universitas Malahayati, daun kelor diambil di saat pagi hari, daun yang digunakan merupakan daun yang tidak terlalu tua dan juga tidak terlalu muda. Kemudian daun dicuci (Djajanti dkk, 2020) lalu dikeringkan dengan cara diangin-anginkan saja selama kurang lebih 3 hari agar kandungan flavonoid yang terkandung dalam daun kelor tidak rusak. Untuk menghasilkan daun kelor yang benar-benar kering dibutuhkan waktu selama 5 hari. Dari proses preparasi daun kelor didapatkan hasil bahwa 3 kg daun kelor basah menghasilkan 1 kg daun kelor yang benar-benar kering. Daun kelor yang telah halus pada proses maserasi menggunakan pelarut etanol 96% bukan 70% karena alat uapnya tidak memiliki pompa, sehingga apabila menggunakan alkohol 70%, maka proses penguapannya akan berjalan lambat, kemudian didiamkan selama 1 hari (24 jam) kemudian disaring, ulangi dimaserasi kembali sampai menghasilkan filtrat yang jernih dan ini membutuhkan 5 kali penyaringan. Kumpulkan hasil yang telah disaring, kemudian uapkan dengan penguap vakum untuk memperoleh ekstrak yang kental selama 7 hari. Pengentalan ekstrak menggunakan alat penguap Rotary Vacuum Evaporator dengan suhu 30-40 oC, tekanan 75mmHg.

Perlakuan Hewan Uji Coba

Hewan coba diperoleh dari pusat budidaya mencit dan tikus Di Palembang Tikus Centre. Hewan coba diaklimasi selama 7 hari, dipelihara dalam suhu sekitar 24°C dan kelembaban 55% serta memperoleh pencahayaan (siklus gelap terang selama 12 jam) yang cukup. Hewan coba ditempatkan dalam kandang individu dengan bentuk, ukuran, dan bahan yang sama. Selama masa aklimatisasi hingga masa perlakuan selesai, hewan coba mendapatkan pakan standar Comfeed BR-II sebanyak 100 gr/kelompok/hari dan minum diberikan 2 kali sehari pada pukul 10:00 dan pukul 16:00 dan dilakukan pada setiap hari.

Pemberian ekstrak daun kelor dilakukan dengan menggunakan sonde lambung yang diberi secara peroral kepada hewan coba dan ekstrak daun kelor diberikan pada hari ke 8 sampai hari ke-28. Sedangkan untuk pemberian aloksan dilakukan pada hari ke-22 atau 14 hari setelah berjalannya pemberian ekstrak daun kelor. Tikus tidak diberikan makan dahulu selama 10 jam namun tetap diberi minum dan diberikan glukosa 5% untuk menghindari hipoglikemia yang muncul sementara selama 30 menit akibat dari pemberian aloksan. Kemudian aloksan diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 125 mg/kgBB. Kemudian masuklah pada tahap terakhir yaitu pengambilan preparat pankreas pada hari ke-29 setelah pemberian aloksan dan pemberian ekstrak daun kelor. tikus akan dieuthanasia dengan melakukan dekapitasi pada bagian leher hewan coba. Setelah itu organ pankreas tikus diambil menggunakan peralatan bedah minor.

Pengambilan Sampel Glukosa Darah

Tikus dipuaskan terlebih dahulu selama 18 jam sebelum kadar glukosa. Pengukuran kadar glukosa darah pada tikus dilakukan dengan alat *Glucometer Test*. Sebelumnya dilakukan anastesi inhalasi menggunakan eter dan setelah anastesi memotong sedikit ujung ekor tikus (*rat tail flick*), kemudian darah yang keluar di teteskan pada test strip *Glucometer Test* lalu tunggu 11 detik sampai hasil keluar dan setelah itu dilakukan pembacaan hasil. Pemeriksaan kadar gula darah dilakukan saat sebelum dan sesudah perlakuan.

Analisis Data

Analisis data yang sudah diperoleh dikerjakan dengan melakukan pengecekan kelengkapan data dan melakukan *entry* data ke dalam *software* SPSS. Selanjutnya mengecek frekuensi distribusi, uji normalitas menggunakan *Shapiro wilk* karena sampel pada penelitian ini < 50 sampel dan uji homogenitas distribusi data. Setelah uji normalitas dilakukan uji homogenitas *Levene* untuk mengetahui

sama tidaknya variasi-variasi dua buah distribusi atau lebih, jika data tidak homogen maka menggunakan uji *Brown forsythe*. Lalu dilakukan analisis data untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan dengan menggunakan uji komparatif *one-way ANOVA* apabila data berdistribusi normal. Sedangkan, apabila data tidak berdistribusi normal, data dianalisis dengan menggunakan metode *Kruskal-Wallis*. Uji *Paired T-test* digunakan untuk menganalisis perbedaan nilai sebelum dan sesudah diberi perlakuan jika data terdistribusi normal dan apabila data tidak terdistribusi normal maka menggunakan uji *Wilcoxon*. Uji lanjut *post hoc* dilakukan untuk menganalisis perbedaan rerata antar kelompok, sehingga dapat diketahui kelompok yang berpengaruh perbedaannya (Notoatmodjo, 2012).

HASIL

Penelitian dilakukan di Laboratorium Universitas Malahayati pada bulan Januari-Februari 2021. Data diambil hasil kadar glukosa darah tikus putih.

Berdasarkan tabel 1 didapatkan keadaan umum sebelum perlakuan, setelah diinduksi aloksan, dan sesudah perlakuan pada kontrol mumi (KM), kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), perlakuan 1 (P1), dan perlakuan 2 (P2) sehat, aktif dan tidak terdapat luka. Rerata $\pm$ SD kadar glukosa darah sebelum perlakuan, setelah diinduksi aloksan dan setelah perlakuan pada kontrol mumi (KM) $126 \pm \text{SD } 3,536$, $128 \pm \text{SD } 3,240$, dan $124,6 \pm \text{SD } 8,473$, pada kontrol negatif (KN) $121,6 \pm \text{SD } 7,127$, $182,2 \pm \text{SD } 18,116$, dan $149 \pm \text{SD } 14,900$, pada kontrol positif (KP) $122 \pm \text{SD } 3,536$, $161,8 \pm \text{SD } 6,760$, dan $108,4 \pm \text{SD } 9,529$, pada perlakuan 1 (P1) $123,80 \pm \text{SD } 4,658$, $153,6 \pm \text{SD } 7,403$, dan $120,2 \pm \text{SD } 5,404$, pada perlakuan 2 (P2) $122,6 \pm \text{SD } 3,362$, $139 \pm \text{SD } 1,518$, dan $99,2 \pm \text{SD } 6,099$. Terdapat perbedaan kadar glukosa darah tikus sebelum perlakuan, sesudah diinduksi aloksan dan sesudah perlakuan.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Tikus Putih

Masa Perlakuan	Karakteristik	KM	KN	KP	P1	P2
Sebelum Perlakuan	Jenis Tikus	<i>Rattus norvegicus</i> Galur <i>Wistar</i>				
	Jenis Kelamin	Jantan				
	Usia	2 – 3 Bulan				
	Jumlah	25 Ekor				
	Warna Bulu	Putih				
	Rerata Kadar Glukosa (mg/dl) $\pm$ SD	126 $\pm$ 3,356	121,6 $\pm$ 71,127	122 $\pm$ 3,356	123,8 $\pm$ 4,568	122,6 $\pm$ 3,362
Setelah perlakuan hari ke 22	Jumlah	5		5	5	5
	Warna Bulu	Putih				
	Rerata Kadar Glukosa (mg/dl) $\pm$ SD	128 $\pm$ 3,240	182,2 $\pm$ 18,116	161,8 $\pm$ SD 6,760	153,6 $\pm$ SD 7,403	139 $\pm$ SD 1,158
Setelah perlakuan hari ke 28	Jumlah	5		5	5	5
	Warna Bulu	Putih				
	Rerata Kadar Glukosa (mg/dl) $\pm$ SD	124,6 $\pm$ 8,473	149 $\pm$ SD 14,900	108,4 $\pm$ SD 9,529	120,2 $\pm$ SD 5,404	99,2 $\pm$ SD 6,009

Keterangan :

Kontrol Murni

: Tidak diberi perlakuan

Kontrol Negatif (KN)

: Diinduksi aloksan 125ml/kgBB

Kontrol Positif (KP)

: Diberi metformin 45mg dan diinduksi aloksan 125ml/kgBB

Perlakuan 1 (P1)

: Diberi ekstrak daun kelor 150mg/kgBB dan diinduksi aloksan 125ml/kgBB

Perlakuan 2 (P2)

: Diberi ekstrak daun kelor 450mg/kgBB dan diinduksi aloksan 125ml/kgBB

Analisis Univariat**Tabel 2. Rerata Kadar Glukosa Darah Sebelum Perlakuan**

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
KM	5	126,00	3,536	120	129
KN	5	121,60	7,127	110	128
KP	5	122,00	3,536	119	128
P1	5	123,80	4,658	118	129
P2	5	122,60	3,362	119	127

Diketahui dari tabel 2 rerata kadar glukosa darah tikus pada kelompok KM yaitu 126 dengan standard deviation 3,536 dengan nilai minimum dan maximum 120 dan 129, rerata pada kelompok KN yaitu 121,60 dengan standard deviation 7,127 dengan nilai minimum dan maximum 110 dan 128, rerata pada kelompok KP yaitu 122

dengan standard deviation 3,536 dengan nilai minimum dan maximum 119 dan 128, rerata pada kelompok P1 yaitu 123,80 dengan standard deviation 4,658 dengan nilai minimum dan maximum 118 dan 129, dan rerata pada kelompok P2 yaitu 122,60 dengan standard deviation 3,555 dengan nilai minimum dan maximum 119 dan 129.

Tabel 3. Rerata Kadar Glukosa Darah Setelah Diinduksi Aloksan

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
KM	5	128,00	3,240	124	131
KN	5	182,20	18,116	152	200
KP	5	161,80	6,760	153	170

P1	5	153,60	7,403	144	164
P2	5	139,00	1,518	137	141

Diketahui dari tabel 3 rerata kadar glukosa darah tikus pada kelompok KM yaitu 128 dengan standard deviation 3,240 dengan nilai minimum dan maximum 124 dan 131, rerata pada kelompok KN yaitu 182,20 dengan standard deviation 18,116 dengan nilai minimum dan maximum 152 dan 200, rerata pada kelompok KP yaitu

161,80 dengan standard deviation 6,760 dengan nilai minimum dan maximum 153 dan 170, rerata pada kelompok P1 yaitu 153,60 dengan standard deviation 7,403 dengan nilai minimum dan maximum 144 dan 164, dan rerata pada kelompok P2 yaitu 139 dengan standard deviation 1,518 dengan nilai minimum dan maximum 137 dan 141.

Tabel 4. Rerata Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
KM	5	124,60	8,473	116	136
KN	5	149,00	14,900	130	167
KP	5	108,40	9,529	96	122
P1	5	120,20	5,404	112	126
P2	5	99,2	5,099	96	110

Diketahui dari tabel 4.4 rerata kadar glukosa darah tikus pada kelompok KM yaitu 124,60 dengan standard deviation 8,473 dengan nilai minimum dan maximum 116 dan 136, rerata pada kelompok KN yaitu 149 dengan standard deviation 14,900 dengan nilai minimum dan maximum 130 dan 167, rerata pada kelompok KP yaitu

108,40 dengan standard deviation 9,529 dengan nilai minimum dan maximum 96 dan 122, rerata pada kelompok P1 yaitu 120,20 dengan standard deviation 5,404 dengan nilai minimum dan maximum 112 dan 126, dan rerata pada kelompok P2 yaitu 99,2 dengan standard deviation 5,099 dengan nilai minimum dan maximum 96 dan 110.

Analisis Bivariat

Tabel 5. Uji Paired T-Test Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kelompok	Mean	Std. Deviation	Sig.
KM Sebelum perlakuan - KM Sesudah perlakuan	1,400	7,127	0,683
KN Sebelum perlakuan - KN Sesudah perlakuan	-27,400	14,690	0,014 [*]
KP Sebelum perlakuan - KP Sesudah perlakuan	13,600	7,092	0,013 [*]
P1 Sebelum perlakuan - P1 Sesudah perlakuan	3,600	2,702	0,041 [*]
P2 Sebelum perlakuan - P2 Sesudah perlakuan	23,400	4,278	0,000 [*]

Dapat dilihat dari tabel 5 uji *Paired T-Test* untuk melihat perbedaan rerata antar kelompok, terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok KN sebelum dan sesudah perlakuan yaitu dengan nilai $p=0,014$, pada kelompok KP sebelum dan sesudah perlakuan yaitu dengan nilai $p=0,013$, pada kelompok P1 sebelum dan

sesudah perlakuan yaitu dengan nilai $p=0,041$, dan pada kelompok P2 sebelum dan sesudah perlakuan yaitu dengan nilai $p=0,000$. Sedangkan pada kelompok KM sebelum dan sesudah perlakuan tidak terdapat perbedaan yang bermakna yaitu dengan nilai $p=0,683$.

Tabel 6. Uji *One Way ANOVA* Setelah Perlakuan

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6857,760	4	1714,281	19,281	0,000*
Within Groups	1778,300	20	88,920		
Total	8636,160	24			

Selanjutnya untuk melihat perbedaan antar kelompok dengan uji *One Way ANOVA*. Uji *One Way ANOVA* dilakukan pada kelompok hari ke 21 dan pada kelompok posttest. Nilai uji didapatkan $p=0,000$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat

setidaknya 2 kelompok yang mempunyai perbedaan secara bermakna sehingga hasil *One Way ANOVA* dapat dilanjutkan dengan *Post Hoc Test*. Hasil uji *One Way ANOVA* pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 7. Uji *Paired T-Test* Sebelum dan Sesudah Diinduksi Aloksan

Kelompok	Mean	Std. Deviation	Sig.
KM Sebelum diinduksi - KM Sesudah diinduksi	-2,000	5,385	0,453
KN Sebelum diinduksi - KN Sesudah diinduksi	-60,600	13,631	0,001*
KP Sebelum diinduksi - KP Sesudah diinduksi	-39,800	5,630	0,000*
P1 Sebelum diinduksi - P1 Sesudah diinduksi	-29,800	8,815	0,002*
P2 Sebelum diinduksi - P2 Sesudah diinduksi	-16,400	3,362	0,001*

Dapat dilihat dari tabel 7 uji *Paired T-Test* untuk melihat perbedaan rerata antar kelompok, terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok KN sebelum dan sesudah diinduksi aloksan yaitu dengan nilai $p=0,001$, pada kelompok KP sebelum dan sesudah diinduksi aloksan yaitu dengan nilai $p=0,000$, pada kelompok P1 sebelum dan

sesudah diinduksi aloksan yaitu dengan nilai $p=0,002$, dan pada kelompok P2 sebelum dan sesudah diinduksi aloksan yaitu dengan nilai $p=0,001$. Sedangkan pada kelompok KM sebelum dan sesudah perlakuan tidak terdapat perbedaan yang bermakna yaitu dengan nilai $p=0,453$.

Tabel 8. Uji *One Way ANOVA* Setelah Diinduksi Aloksan

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8757,040	4	2189,260	24,782	0,000*
Within Groups	1766,800	20	88,340		
Total	10523,840	24			

Selanjutnya untuk melihat perbedaan antar kelompok dengan uji *One Way ANOVA*. Uji *One Way ANOVA* dilakukan pada kelompok hari ke 21 dan pada kelompok posttest. Nilai uji didapatkan $p=0,000$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat

setidaknya 2 kelompok yang mempunyai perbedaan secara bermakna sehingga hasil *One Way ANOVA* dapat dilanjutkan dengan *Post Hoc Test*. Hasil uji *One Way ANOVA* pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 8.

Analisis Multivariat

Tabel 9. Uji *Post Hoc Bonferroni*

KELOMPOK		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
KM	KN	-24.400 [*]	5,964	0,006
	KP	16,200	5,964	0,133
	P1	4,400	5,964	1,000
	P2	24,000 [*]	5,964	0,007
KN	KM	24.400 [*]	5,964	0,006
	KP	40.600 [*]	5,964	0,000
	P1	28.800 [*]	5,964	0,001
	P2	48.400 [*]	5,964	0,000
KP	KM	-16,200	5,964	0,133
	KN	-40.600 [*]	5,964	0,000
	P1	-11,800	5,964	0,618
	P2	7,800	5,964	1,000
P1	KM	-4,400	5,964	1,000
	KN	-28,800 [*]	5,964	0,001
	KP	11,800	5,964	0,618
	P2	19,600 [*]	5,964	0,037
P2	KM	-24,000 [*]	5,964	0,007
	KN	-48,400 [*]	5,964	0,000
	KP	-7,800	5,964	1,000
	P1	-19,600 [*]	5,964	0,037

Pada uji analisis statistik dengan menggunakan metode *post hoc bonferroni* untuk melihat adanya perbedaan antar kelompok dan mengetahui dosis yang paling berpengaruh pada kelompok percobaan ini menunjukkan kadar glukosa darah setelah diberi perlakuan pada tabel 9 adanya perbedaan yang bermakna pada semua kelompok KN. Adapun nilai uji *post hoc* pada kelompok KN dengan KM dengan nilai $p=0,006$, KN dengan KP dengan nilai $p=0,000$, KN dengan P1 dengan nilai $p=0,001$, dan KN dengan P2 dengan nilai $p=0,000$. Untuk kelompok dengan perlakuan terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok P2 dengan setiap kelompok perlakuan yang menandakan adanya dosis efektif pada kelompok dengan pemberian ekstrak daun kelor dengan dosis 450 mg/kgBB dan diinduksi aloksan dengan dosis 125 ml/kgBB.

PEMBAHASAN

Dari hasil nilai rerata $\pm$ SD GDP sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok KM didapatkan kadar glukosa

darah sebelum perlakuan dalam jumlah normal. Pada kelompok KN didapatkan nilai kadar glukosa darah sebelum perlakuan dalam jumlah normal, namun meningkat hingga hiperglikemia setelah diberikan perlakuan. Kelompok KP, P1, dan P2 didapatkan nilai kadar glukosa sebelum perlakuan dalam jumlah normal, selanjutnya diinduksi aloksan hingga hiperglikemia, dan menurun dalam batas normal setelah diberikan perlakuan akhir.

Glukosa adalah sumber energi utama bagi tubuh. Hormon yang mempengaruhi kadar glukosa adalah insulin dan glukagon yang berasal dari pankreas. Insulin dibutuhkan untuk permeabilitas membran sel terhadap glukosa dan untuk transportasi glukosa ke dalam sel. Glukosa merupakan salah satu karbohidrat yang sangat penting dan dibutuhkan sebagai sumber energi dan merupakan bahan bakar utama bagi otak dan sel darah merah. Glukosa dapat diperoleh dari makanan yang mengandung karbohidrat (Safitri, 2017).

Maka dari hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan bahwa daun kelor terbukti dapat menurunkan kadar glukosa

darah pada tikus yang mengalami hiperglikemia akibat diinduksi aloksan. Penelitian ini juga memberikan hasil bahwa ternyata daun kelor dapat dijadikan sebagai upaya pencegahan hiperglikemia dan diharapkan kepada pasien penderita diabetes mellitus untuk dapat mengonsumsi ekstrak daun kelor sebagai upaya pencegahan dan membantu menurunkan kadar gula darah.

Pada perbandingan kelompok kontrol negatif (KN) didapatkan perbedaan yang signifikan dengan semua kelompok percobaan. Tetapi kelompok yang mengalami perbedaan yang signifikan adalah dengan kelompok kontrol positif (KP) dan kelompok perlakuan 2 (P2) dengan nilai $p = 0,000$ pada keduanya. Aloksan merupakan salah satu senyawa kimia yang dimanfaatkan untuk menginduksi hewan penelitian untuk menghasilkan keadaan diabetes eksperimental (hiperglikemik) secara cepat. Pemberian senyawa aloksan dapat dilakukan dengan cara intraperitoneal, intravena maupun subkutan. Kemampuan aloksan yang menimbulkan efek diabetes juga bergantung pada dosis yang diberikan, jalur pemberian induksi, hewan percobaan dan status gizi pada hewan tersebut (Ayu Rochmawati, 2018). Hal ini menjadi dugaan adanya perbedaan yang signifikan pada kelompok kontrol negatif (KN) dengan seluruh kelompok percobaan, dengan rerata kadar glukosa paling tinggi diantara yang lainnya yaitu sebesar $(149 \pm SD 9,529)$.

Kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan ekstrak daun kelor (*Moringa olifera*) dengan dosis 450 mg/kgBB dan diinduksi aloksan dengan dosis 125 ml/kgBB memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol mumi (KM) dengan nilai $p = 0,007$ dan kelompok perlakuan 1 (P1) dengan nilai $p = 0,037$. Pada penelitian ini dilakukan pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa olifera*) untuk upaya preventif penurunan kadar glukosa darah. Pada hasil penelitian Edoga *et. al.* (2013) mengungkapkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor dengan dosis 300mg/kgBB dapat menurunkan kadar

glukosa darah secara signifikan, penurunan mencapai 44,96%. Pada penelitian yang dilakukan Qurratu Aini pada tahun 2019 diketahui bahwa penggunaan ekstrak daun kelor dengan dosis 150 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus, dan terbukti pada penggunaan dosis 450 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih cepat dibandingkan dengan dosis 150 mg/kgBB (Qurratun, 2019).

Senyawa aktif pada daun kelor yang dimungkinkan dapat menurunkan kadar glukosa darah adalah flavonoid, yang dikombinasikan dengan vitamin C. selain dua komponen tersebut, unsur seng pada daun kelor juga disebut mampu menurunkan kadar glukosa darah. Flavonoid akan menghalangi radikal bebas pada sel β Langerhans pankreas. Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antioksidan. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Dyah Kusumaning *et al.*, 2017).

Dalam penelitian ini, hewan uji coba diinduksikan dengan senyawa aloksan untuk mendapatkan kondisi diabetik eksperimental dalam waktu yang singkat. Aloksan merupakan senyawa kimia yang tidak stabil, berbentuk molekul besar seperti glukosa. Aloksan memiliki dua efek patologis yang berbeda: dengan cara selektif mampu menghambat glukosa yang disebabkan karena sekresi insulin melalui spesifik penghambat glukokinase, hasil sensor glukosa sel beta ini akan menyebabkan keadaan diabetes tergantung insulin. Aloksan merupakan glukosa beracun analog yang terakumulasi di dalam sel beta di pankreas melalui proses transporter glukosa GLUT2 ke dalam sitosol. Adanya tion intraseluler, yang paling utama glutathione, aloksan akan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). Aloksan akan membangkitkan *reactive oxygen species* (ROS) dengan proses siklus reaksi yang akan menghasilkan reduksi berupa *dialuric*

acid yang akan mengalami suatu siklus redoks dan akan menghasilkan radikal superoksida dimana radikal ini akan bermutasi yang menghasilkan hydrogen peroksida dan hasil terakhir akan mengalami katalis besi yang menghasilkan radikal hidroksil. Radikal hidroksil ini mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel beta pankreas yang menuju pada terjadinya insulin dependent diabetes mellitus pada hewan uji. Pemberian aloksan dalam hewa uji coba merupakan salah satu cara untuk menghasilkan keadaan diabetes eksperimental (hiperglikemik) pada hewan uji coba. Tikus akan mengalami hiperglikemik dengan menginjektikan 120 – 150 mg/kgBB (Ayu Rochmawati, 2018).

Metformin menurunkan produksi glukosa hati secara langsung atau tidak langsung dengan menghambat kompleks rantai pemapasan mitokondria. Peningkatan AMP yang dihasilkan mengaktifkan AMP-activated protein kinase (AMPK) yang merupakan pengatur utama homeostasis energi pada eukariota. Aktivasi AMPK di duodenum memicu pelepasan GLP-1 yang merangsang jaringan vagal usus otak-hati yang mengatur produksi glukosa hati. Pemberian metformin dalam jangka waktu yang lama mengubah resirkulasi asam empedu dan komposisi mikrobiokimia usus pada DM tipe 2 yang menyebabkan peningkatan sekresi GLP-1 pada pasien DM. Metformin memiliki waktu paruh sekitar 3 jam dan tidak berubah walaupun diekskresikan dalam urin (James Ritter *et al*, 2019).

Hasil studi fitokimia daun kelor (*Moringa olifera*) menyebutkan bahwa daun kelor mengandung senyawa metabolit sekunder flavonoid, alkaloid, phenols, yang juga dapat menghambat aktivitas bakteri. Komposisi dan konsentrasi senyawa fitokimia mengalami perubahan selama pertumbuhan tanaman. Daun yang lebih muda mempunyai kandungan fitokimia paling tinggi (Nugraha, 2013).

Daun kelor juga merupakan sumber yang kaya akan asam askorbat (vitamin C)

yang dapat membantu dalam mensekresi insulin. Beberapa nutrisi tertentu seperti vitamin B1, B2, B12, *asam pantotenat*, vitamin C, protein dan kalium dapat merangsang produksi insulin dalam tubuh (Krisnandi, 2014).

Senyawa aktif pada daun kelor yang dimungkinkan dapat menurunkan kadar glukosa darah adalah flavonoid, yang dikombinasikan dengan vitamin C. selain dua komponen tersebut, unsur seng pada daun kelor juga disebut mampu menurunkan kadar glukosa darah. Flavonoid akan menghalangi radikal bebas pada sel β Langerhans pankreas. Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antioksidan. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Dyah Kusumaning *et al.*, 2017).

Antioksidan telah dibuktikan dapat mengikat radikal bebas sehingga dapat mengurangi resistensi insulin. Antioksidan juga mampu menekan apoptosis sel β tanpa mengubah proliferasi sel β pankreas dan dapat menurunkan *Reactive Oxygen Species*. Vitamin C sangat penting untuk pertumbuhan dan perkembangan, membantu proses penyembuhan dan meningkatkan kekebalan tubuh. Senyawa flavonoid dengan vitamin C mampu menghambat oksidasi *Reactive Oxygen Species* dan meningkatkan aktifitas SOD, GSH dan katalase yang menyebabkan penurunan stress oksidatif dalam sel. Sementara itu, mineral Seng juga berperan penting dalam memproduksi insulin (Dyah Kusumaning *et al.*, 2017).

Selain dapat menjadi penurun kadar glukosa darah, dalam penelitian ini terbukti bahwa daun kelor dapat juga dijadikan sebagai upaya pencegahan hiperglikemia. Tidak adanya kenaikan yang signifikan pada rerata kadar glukosa darah setelah diberi aloksan menjadi acuan pada upaya pencegahan tersebut, peneliti mengharapkan bahwa masyarakat dapat mengetahui informasi lebih banyak untuk upaya-upaya

pencegahan berbagai penyakit salah satunya adalah hiperglikemia yang mengarah pada diabetes mellitus. Tanaman kelor pun banyak tumbuh di Indonesia yang akan memudahkan masyarakat untuk menemukan daun kelor dan mengkonsumsinya sebagai upaya pencegahan berbagai penyakit. Tidak hanya daunnya yang dapat dimanfaatkan, berbagai bagian tumbuhan kelor dapat dimanfaatkan dengan baik, contohnya pada akar tanaman kelor dapat dimanfaatkan sebagai *antihelic* atau sebagai pencegah terbentuknya batu urin, pada batang tanaman kelor dapat dimanfaatkan sebagai pencegahan pembesaran limpa dan menyembuhkan penyakit bisul.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan yang telah diuraikan oleh peneliti, dapat diambil kesimpulan berupa: Terjadi pengaruh penurunan kadar glukosa yang bermakna pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar glukosa darah putih tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* jantan yang diinduksi aloksan sebagai upaya preventif hiperglikemia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih diucapkan kepada semua pihak yang telah terlibat dalam penelitian ini sehingga pengetahuan yang terdapat dalam penelitian ini dapat dituangkan dalam bentuk tulisan dan diinformasikan kepada pembaca.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini Quratu. 2019. *Penentuan Ekstrak Daun Kelor (Moringa oleifera) Dalam Menurunkan Glukosa Darah Pada Tikus Hiperglikemik Di Laboratorium. Smd* Unay. <http://jurnal.abulyatama.ac.id/index.php/smdunaya>.
- Amalia Nur Rohmah. 2017. Skripsi Pengaruh Ekstrak Lidah Buaya Terhadap Kadar

Malondialdehid dan Superoksida Dismutase Tikus Hiperglikemia. *Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang*, Semarang.

- Ambarwati, F. R. (2014) Konsep Kebutuhan Dasar Manusia. *Pranama Ilmu*. Yogyakarta
- Dyah Kusumaning Mahardhika, Edy Haryanto, Sri Sulami Endah Astuti, 2017. Pemberian Perasan Daun Kelor (*Moringa oleifera Lamk*) Terhadap Perubahan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit (*Mus musculus*). KTI. *Jurusan Analisis Kesehatan. Politeknik Kesehatan Kemenkes Surabaya*, Surabaya.
- Ekawati, R.E., 2012. Hubungan Glukosa Darah Terhadap Hypertriglyceridemia Pada Penderita Diabetes Melitus. *Fakultas Sains dan Teknologi. Universitas Airlangga*, Surabaya
- Krisnadi A.D. 2015. *E-book Kelor Super Nutrsi*. Pusat Informasi Dan Pengembangan Tanaman Kelor Indonesia Lembaga Swadaya Masyarakat – Media Peduli Lingkungan (LSM-MEPELING). Blora: Indonesia.
- Notoatmodjo, S. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Ritter, J., Flower, R.J., Henderson, G., Loke, Y.K., MacEwan, D.J. and Rang, H.P., 2019. *Rang and Dale's Pharmacology*.
- Rochmawati, A., 2018. Ekstrak Bonggol Nanas (*Ananas comusus L.*) sebagai Antidiabetes pada Tikus yang diinduksi Aloksan (*Doctoral dissertation*, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo).
- Widyastuti I., 2011. Pengaruh Penambahan Natrium Florida (NaF) Terhadap Kadar Gula Darah yang Segera Diperiksa dan Ditunda 36 jam. KTI, *Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang*, Semarang.
- Safitri, Y., 2018. Pengaruh Pemberian Rebusan Daun Kelor Terhadap Kadar Gula Darah Pada Penderita DM Tipe 2 di Kelurahan Bangkinang Kota Wilayah Kerja Puskesmas Tahun 2017. *Jurnal Ners*, 2(2).

Volume 5, Nomor 1, April 2021

ISSN 2623-1581 (Online)

ISSN 2623-1573 (Print)

Yuni R., 2018. Pengaruh Lama Penyimpanan
Plasma Natrium Florida (NaF)
Terhadap Kadar Gula Darah Sewaktu.

KTI, Fakultas Ilmu Keperawatan dan
Kesehatan *Universitas Muhammadiyah*
Semarang, Semarang.

Lampiran 3 Literature 3

A.1

EFEK EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS DIABETES INDUKSI ALOKSAN

S Yasaroh^{1*}, W Christijanti², Lisdiana³, R S Iswari¹²
 Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Semarang
 Jl. Raya Sekaran, Gunungpati, Semarang 50229.

*Email: sabilyasa6@students.unnes.ac.id

Abstrak

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan kenaikan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal. Daun kelor memiliki manfaat sebagai antidiabetes. Kandungan senyawa flavonoid dalam daun kelor berperan sebagai antidiabetes yaitu mendukung regulasi pencernaan karbohidrat, pensinyalan insulin, sekresi insulin, pengambilan glukosa, dan deposisi adiposa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes induksi aloksan. Penelitian ini menggunakan 20 tikus dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok berjumlah 5 ekor tikus. Pembuatan tikus diabetes melalui induksi aloksan secara intrapertional dengan dosis 125 mg/KgBB. Dosis daun kelor yang digunakan yaitu 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, 600 mg/KgBB. Pengambilan glukosa darah dilakukan sebelum induksi aloksan, pada hari ke-0, 14 dan 21. Hasil One Way Anova pada hari ke-0 tidak berpengaruh signifikan ($p > 0,05$), sedangkan pada hari ke-14 dan ke-21 berpengaruh signifikan menurunkan kadar glukosa darah ($p < 0,05$). Kelompok kontrol diabetes berbeda nyata dengan masing-masing kelompok perlakuan dengan dosis yang berbeda.

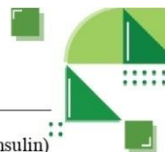
Kata kunci: daun kelor, diabetes, glukosa darah

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan gangguan kompleks yang disebabkan kontrol glukosa yang buruk dikarenakan resistensi insulin dan atau penurunan sekresi insulin karena rusaknya sel β -pankreas (Oguntibeju, 2019). Kontrol glukosa yang buruk menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemik (Afrianti, 2018). Hiperglikemia merupakan penanda terjadinya Diabetes melitus dikarenakan adanya gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang berhubungan dengan defisiensi kerja dari insulin (Agu *et al.*, 2019). Indonesia saat ini menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita diabetes sebesar 8,4 juta. Data terakhir dari Kementerian Republik Indonesia, pada tahun 2018 prevalensi diabetes melitus (DM) semua umur di Indonesia mengalami penurunan dibandingkan prevalensi diabetes melitus pada tahun 2013 sebesar 1,5%. Berdasarkan kategori usia, penderita diabetes melitus terbesar berada pada rentang usia 55-64 tahun dan 65-74 tahun, serta lebih banyak perempuan (1,8%) dari pada laki-laki (1,2%) (Kementerian kesehatan, 2019).

Hiperglikemia dalam tubuh mampu meningkatkan produktifitas stres oksidatif atau radikal bebas (Suastuti *et al.*, 2015). Kondisi hiperglikemik menyebabkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) didalam mitokondria meningkat sehingga menyebabkan stress oksidatif yang akan memperparah kerusakan sel β -pankreas (Hendriyani *et al.*, 2018b). ROS yang dibentuk oleh glikasi nonenzimatik protein, oksidasi glukosa, dan peningkatan peroksidasi lipid dapat menyebabkan kerusakan enzim dan juga meningkatkan resistensi insulin (Chandra *et al.*, 2019). Hormon insulin berperan dalam mengatur kadar glukosa darah dalam tubuh.

Kerusakan sel β -pankreas menyebabkan tubuh dalam kondisi hiperglikemik yang menyebabkan ROS didalam mitokondria meningkat sehingga menyebabkan stress oksidatif yang akan memperparah kerusakan sel β -pankreas (Hendriyani *et al.*, 2018). Diabetes mellitus menjadi dua yaitu DM 1 dan DM 2. Diabetes mellitus tipe 1 adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan kondisi hiperglikemik yang disebabkan oleh defisiensi insulin, keadaan ini disebabkan oleh kerusakan sel- β pankreas (Katsarou *et al.*, 2017). Diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan hiperglikemi yang dikarenakan penurunan insensivitas sel terhadap insulin. Diabetes Mellitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan



A.1

sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) (Kurniawaty & Yanita, 2016).

Kontrol gula darah yang buruk dapat berkontribusi dalam morbiditas dan mortalitas pasien diabetes melitus yang menyebabkan komplikasi jangka panjang. Diabetes melitus menyebabkan komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Komplikasi makrovaskuler terutama dikarenakan resistensi insulin sedangkan komplikasi mikrovaskuler lebih disebabkan oleh hiperglikemik kronik dengan diawali terjadinya disfungsi endotel akibat proses glikoliasi dan stress oksidatif pada sel endotel (Decroli, 2019). Daun kelor diketahui memiliki aktivitas biologi, termasuk hipokolesterolemia, antidiabetik, agen hipertensi, mengobati tukak lambung, sebagai antiinflamasi, antitumor, antimikroba, deuritik, dan antibiotik (Patel *et al.*, 2014). Daun kelor mengandung vitamin, mineral, asam amino, senyawa antioksidan seperti asam ascorbic, flavonoid, fenolik, dan karetenoid (Stohs & Hartman, 2015).

Kandungan senyawa fitokimia daun kelor meliputi tanin, steroid, terpenoid, flavonoid, saponin, anthraquinon, alkaloid, protein, vitamin, beta karoten, asam amino dan bermacam senyawa fenolik (Kasolo *et al.*, 2010). Kandungan flavonoid dalam daun kelor memiliki fungsi sebagai antidiabetik dan antiinflamasi (Bhattacharya *et al.*, 2018). Senyawa fitokimia polifenol, flavonoid, dan karotenoid merupakan sumber antioksidan yang mampu menangkap radikal bebas dalam tubuh (Omodanisi *et al.*, 2017). Flavonoid dalam daun kelor mampu melindungi dari kerusakan yang dimediasi oleh ROS dengan cara meningkatkan antioksidan seluler sehingga meminimalkan kondisi hiperglikemik dalam tubuh (Rajanandhi *et al.*, 2012).

2. METODOLOGI PENELITIAN

2.1. Sampel dan Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan jenis rancangan *pre post test control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang. Sampel yang digunakan yaitu 20 ekor tikus putih jantan galur wistar umur 2 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Selanjutnya 20 ekor tikus putih dibagi menjadi 4 kelompok. Sebelum perlakuan tikus diaklimatisasi selama satu minggu. Tikus ditempatkan dalam kandang individu dengan pakan standar berupa pelet dan minum secara ad libitum.

2.2. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang tikus, oven, pipet, spuit, timbangan, gelas ukur, blender, saringan, sarung tangan, gunting. Bahan yang digunakan meliputi serbuk daun kelor (*Moringa oleifera*), etanol 96%, EDTA, akuades, aloksan, larutan turk dan dextrose 5%.

2.3. Ekstrak Daun Kelor

Proses ekstraksi daun kelor dilakukan di Laboratorium Biokimia Biologi Universitas Negeri Semarang. Daun kelor sebanyak 500 gram diambil dari pohonnya kemudian dicuci bersih dengan menggunakan air mengalir. Daun kelor dikeringkan dengan menggunakan oven dengan suhu 45° C. Selanjutnya dihaluskan dengan menggunakan blender untuk memperkecil ukuran partikel sehingga memperbesar permukaan yang akan disari dan memperbesar efek ekstraksi. Setelah dihaluskan, daun kelor direndam dengan pelarut etanol 96% sebanyak 2500 ml (Hikmah *et al.*, 2016). Maserat berada di bagian atas diambil kemudian dilakukan penyaringan dengan menggunakan kain. Sari yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40°C dan kecepatan 70 rpm (Larantukan *et al.*, 2014).

2.4. Pembuatan Tikus Diabetes dan Perlakuan

Pembuatan tikus diabetes pada hewan coba menggunakan aloksan. Induksi dilakukan setelah tikus di adaptasi pada lingkungan kandang percobaan selama 7 hari. Sebelum dilakukan injeksi aloksan tikus dipuasakan selama 8 jam kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa. Setelah dipuasakan tikus di injeksi aloksan dengan dosis 125 mg/kg BB secara intraperitoneal. Dilakukan pengecekan pada hari ke 4-7 untuk mendapatkan kondisi hiperglikemik. Tikus dikatakan diabetik pada tikus jika kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl. Selama pemberian perlakuan diberi suplay larutan dextrose 5% setiap harinya.

Pemberian ekstrak etanol daun kelor diberikan secara per oral dengan sonde dilakukan satu kali dalam sehari. Pemberian ekstrak etanol daun kelor dilakukan pada hari ke 4 setelah induksi aloksan. Pemberian ekstrak daun kelor selama 21 hari dimulai hari ke-0 setelah induksi aloksan. Kelompok perlakuan 1 diberi ekstrak etanol daun kelor dosis 200 mg/Kg BB, kelompok

A.1

perlakuan 2 diberi ekstrak etanol daun kelor dosis 400 mg/Kg BB, dan Kelompok perlakuan 3 diberi ekstrak etanol daun kelor dosis 600 mg/Kg BB. Selama pemberian perlakuan diberi suplay larutan dextrose 5% setiap harinya. Tikus diambil darahnya pada kondisi sebelum induksi aloksan, hari ke-0, ke-14 dan ke-21 post induksi aloksan untuk dilakukan pengecekan. Kadar glukosa darah diukur dengan menggunakan alat glukometer merk *easy touch*.

2.5. Analisis Data

Data berupa rata-rata dan standar deviasi. Data glukosa darah dianalisis menggunakan *one way Anova* dan dilanjutkan uji LSD dengan taraf signifikansi p value $< 0,05$.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Data kadar glukosa darah diperoleh dari pengambilan darah secara bertahap yaitu sebelum induksi aloksan (KGD-Pre), setelah induksi aloksan (KGD-0), hari ke-14 setelah perlakuan (KGD-14) dan hari ke-21 perlakuan (KGD-21). Data yang diperoleh dilakukan uji *one way Anova*. Hasil analisis statistik uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal ($\text{sig} > 0,05$) dan memiliki variasi data yang homogen ($\text{sig} > 0,05$). Setelah didapatkan kenormalitasan dan kehomogenitasan data kemudian dilakukan uji *One Way Anova* dengan nilai signifikansi $< 0,05$. Hasil *One Way Anova* GDP-Pre diperoleh bahwa tidak berpengaruh secara signifikan dikarenakan tidak adanya perlakuan. Pada pengecekan GDP-0 hasil uji *One Way Anova* yaitu aloksan berpengaruh signifikan dalam menaikkan kadar glukosa darah.

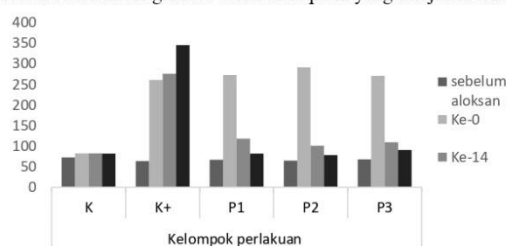
Uji *One Way Anova* pemberian ekstrak daun kelor pada GDP-14 dan GDP-21 berpengaruh signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah. Berdasarkan hasil uji lanjut LSD diperoleh bahwa pada hari ke-14 dan ke-21 setelah perlakuan, kelompok kontrol positif berbeda secara nyata dengan kelompok perlakuan dosis yang berbeda. Berikut nilai rerata dan standar deviasi kadar glukosa darah tikus yang diberi ekstrak daun kelor dapat dilihat pada Tabel 1.

Table 1 Rerata kadar glukosa darah tikus

Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dl) hari ke-			
	KGD-Pre	KGD-0	KGD-14	KGD-21
K+	63.6 $\pm$ 9.9 ^a	260.8 $\pm$ 33.1 ^b	275.8 $\pm$ 19.3 ^b	345.8 $\pm$ 18.6 ^b
P1	66.8 $\pm$ 13.8 ^a	272.8 $\pm$ 69 ^b	118.2 $\pm$ 43.7 ^a	81.8 $\pm$ 10.4 ^a
P2	64.8 $\pm$ 3.8 ^a	291.4 $\pm$ 71 ^b	101 $\pm$ 13.5 ^a	78.4 $\pm$ 5.5 ^a
P3	67.8 $\pm$ 10.8 ^a	271 $\pm$ 45.6 ^b	109.2 $\pm$ 15 ^a	90.8 $\pm$ 4.8 ^a

Keterangan: Angka yang diikuti huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan pada setiap kelompok ($\text{sig} < 0,05$).

Berdasarkan tabel diatas didapat bahwa KGD-Pre memiliki rerata kadar glukosa darah normal. Kelompok K+ memiliki rerata tertinggi dibanding kelompok lainnya pada pengecekan KGD-14 dan KGD-21 yaitu sebesar 275,8 mg/dl dan 345,8 mg/dl. Rerata glukosa darah terendah pada hari ke-14 dan 21 yaitu pada kelompok P2 sebesar 101 mg/Kg BB dan 78,4 mg/KgBB. Berikut grafik dari hasil rerata kadar glukosa darah tikus putih yang disajikan dalam grafik 1.



Grafik 1. Grafik rata-rata kadar glukosa darah



A.1



Berdasarkan grafik diatas kelompok kontrol positif pada KGD-0, KGD-14 dan KGD-21 memiliki rerata glukosa darah tertinggi. Setelah pemberian ekstrak daun kelor didapat bahwa ketiga kelompok perlakuan mengalami penurunan kadar glukosa darah. Rerata penurunan kadar glukosa darah kelompok perlakuan memiliki selisih yang sedikit dengan kelompok kontrol normal. Rerata terendah KGD hari ke-14 dan hari ke-21 yaitu pada kelompok P2 sebesar 101 mg/dl dan 78,4 mg/dl.

Induksi aloksan pada tikus menyebabkan kenaikan glukosa darah. Aloksan merupakan senyawa kimia yang digunakan secara umum dalam pembuatan diabetes atau kondisi hiperglikemik pada hewan coba. Aloksan memiliki mekanisme yang pada dasarnya melibatkan degradasi sel β -pankreas dan menyebabkan kualitas dan kuantitas produksi insulin oleh sel β -pankreas menurun sehingga terjadi kondisi hiperglikemia di dalam tubuh.

Mekanisme diabetes induksi aloksan diawali dengan penyerapan aloksan oleh sel β -pankreas. Aloksan direduksi oleh agen pereduksi glutathion (GSH) dengan cara berikatan pada gugus $-SH$ sehingga dihasilkan asam dialurat yang kemudian dioksidasi kembali menjadi aloksan. Oksidasi aloksan menyebabkan terbentuknya ROS dan radikal superoksida yang akan mengalami dismutase sehingga menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2) (Ighodaro *et al.*, 2017). Aloksan mampu meningkatkan Ca^{2+} di dalam sitosol dengan cara mendepolarisasi sel β -pankreas yang menyebabkan saluran kalsium terbuka. Peningkatan ion Ca^{2+} dan ROS menyebabkan kerusakan sel β -pankreas sehingga produksi insulin menurun (Rohilla & Shahjad Ali, 2012).

Hiperglikemia menyebabkan ROS didalam mitokondria meningkat sehingga menyebabkan stress oksidatif yang akan memperparah kerusakan sel β -pankreas. ROS yang dibentuk oleh glikasi nonenzimatis protein, oksidasi glukosa, dan peningkatan peroksidasi lipid menyebabkan kerusakan enzim dan juga meningkatkan resistensi insulin karena stres oksidatif. (Chandra *et al.*, 2019). Hormon insulin berperan dalam mengatur kadar glukosa darah. Kekurangan kadar insulin mampu menyebabkan homeostasis glukosa darah terganggu. Homeostasis glukosa darah terganggu menyebabkan kondisi hiperglikemik sehingga ROS meningkat. Radikal bebas memainkan peran utama dalam perkembangan komplikasi diabetes lebih lanjut. Ketidakseimbangan antara ROS dan antioksidan didalam tubuh mampu memperparah kondisi kesehatan tubuh.

Pemberian perlakuan ekstrak daun kelor dengan dosis yang berbeda yaitu dosis 200 mg/Kg BB, dosis 400 mg/KgBB, dan dosis 600 mg/Kg BB terhadap tikus diabetes induksi aloksan. Data kadar glukosa darah pada hari ke 14 (KGD-14) dan ke-21 (KGD-21) setelah perlakuan menunjukkan terdapat penurunan kadar glukosa darah. Kadar glukosa setelah perlakuan berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol positif. Selisih dari rata-rata kadar glukosa darah pada pengukuran hari ke 14 dan ke 21 menunjukan ekstrak daun kelor mampu menurunkan kadar glukosa darah antar kelompok perlakuan. Pada kelompok perlakuan ekstrak daun kelor dengan dosis yang berbeda diperoleh bahwa ekstrak daun kelor mampu menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan jika dibanding dengan kelompok kontrol positif. Hasil analisis dari ketiga kelompok perlakuan dosis yang berbeda tidak menunjukkan adanya perbedaan antar kelompok. Berdasarkan tabel penurunan kadar glukosa paling tinggi terjadi pada kelompok perlakuan dosis 400 mg/KgBB.

Pemberian perlakuan ekstrak daun kelor dengan varian dosis 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB dan 600 mg/KgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah dikarenakan adanya kandungan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid. Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Mursito *et al* (2020) mengatakan bahwa ekstrak daun kelor dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemik induksi aloksan. Hasil penelitian Larantukan *et al* (2014) menyatakan bahwa kandungan flavonoid dan alkaloid dalam ekstrak etanol batang kelor mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemik. Flavonoid merupakan senyawa bioaktif yang ditemukan di berbagai tanaman. Ekstrak daun kelor mengandung tanin, saponon, steroid, terpenoid, flavonoid, alkaloid, glukosionolat, protein, vitamin A, E dan C, asan amino dan polifenol (Leone *et al.*, 2015). Menurut Bhattacharya *et al* (2018) mengatakan bahwa flavonoid, fenol, dan glukosaid bertanggung jawab atas aktivitas antidiabetik melalui penghambatan pembentukan dari produk akhir glikasi dengan cara mengurangi glikasi protein

A.1

yang diinduksi monosakarida. Flavonoid berperan sebagai antioksidan yang dapat meningkatkan pertahanan sel β -pankreas dari ROS berlebih sehingga menurunkan kadar glukosa darah.

Flanonoid merupakan senyawa antioksidan yang memiliki peran sebagai scavenging ROS yang dilepaskan mitokondria sehingga mampu melindungi sel sel β -pankreas (Gopalakrishnan *et al.*, 2016). Flavonoid sebagai antioksidan akan menurunkan ROS sehingga menekan terjadinya kerusakan di sel β -pankreas. Karbohidrat akan di pecah menjadi monosakarida oleh α -glukosidase di dalam usus halus sebelum abrobsi terjadi. Flavonoid dapat menghambat enzim α -glukosidase dalam penyerapan karbohidrat sehingga kadar glukosa darah menurun (Shi *et al.*, 2019). Flavonoid dalam daun kelor berupa quercetin yang memiliki mekanisme menurunkan kadar glukosa darah melalui aksi antioksidan. Quercetin menghambat aktivitas glukoside in vitro serta membantu kerja insulin. Quercetin dapat merangsang kompleks AMPK untuk menurunkan regulasi kerusakan oksidatif dan menambah penyerapan glukosa pada tikus. Aktivitas *AMP-Activated Protein Kinase* (AMPK) akan meningkatkan transkripsi dan translasi dari GLUT-4 mengakibatkan peningkatan penyerapan glukosa oleh insulin sehingga kadar glukosa darah dalam tubuh menurun (Bule *et al.*, 2019).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah diuraikan, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor dengan dosis yang berbeda berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes induksi aloksan. Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) pada dosis 200 mg/Kg BB sudah efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes induksi aloksan.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Afrianti, R. (2018). Pengaruh Pemberian Fraksi Etilasetat Kulit Ubi Jalar Ungu Terhadap Kadar Malondialdehid (Mda) Serum Mencit Putih Jantan Hiperqlikemia. *Scientia : Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 8(2), 144.
- Agu, J. R., Tulung, M., Salaki, C., & Manueke, J. (2019). Effectiveness of Japanese ants (*Uromoides dermestoides*) as anti-diabetic on white rats (*Rattus norvegicus*). *Animal Science*, LXII(2), 44–47.
- Bhattacharya, A., Tiwari, P., Sahu, P. K., & Kumar, S. (2018). A Riew of The Phytochemicl and Pharmacological Characteristic of *Moringa oleifera*. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 10(4), 181–191.
- Bule, M., Abdurahman, A., Nikfar, S., Abdollahi, M., & Amini, M. (2019). Antidiabetic effect of quercetin: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Food and Chemical Toxicology*, 125(January), 494–502.
- Chandra, K., Singh, P., Dwivedi, S., & Jain, S. (2019). Diabetes Mellitus and Oxidative Stress: A Co-relative and Therapeutic Approach. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, May.
- Decroli, E. (2019). *Diabetes Melitus Tipe 2*. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Gopalakrishnan, L., Doriya, K., & Kumar, D. S. (2016). *Moringa oleifera*: A review on nutritive importance and its medicinal application. *Food Science and Human Wellness*, 5(2), 49–56.
- Hendriyani, F., Prameswari, E. ., & Suharto, A. (2018a). Peran Vitamin C, Vitamin E, dan Tumbuhan sebagai Antioksidan untuk Mengurangi Penyakit Diabetes Melitus. *Jurnal Riset Kesehatan*, 8(1), 36–40.
- Hendriyani, F., Prameswari, E. S., & Suharto, A. (2018b). Peran Vitamin C, Vitamin E, dan Tumbuhan sebagai Antioksidan untuk Mengurangi Penyakit Diabetes Melitus. *Jurnal Riset Kesehatan*, 8(1), 36–40.
- Hikmah, N., Yuliet, Y., & Khaerati, K. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polynathum*) Terhadap Gibenklamid Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Galenika Journal of Pharmacy*, 2(1), 24–30.
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Lithuania)*, 53(6), 365–374.
- Kasolo, J. N., Bimenya, G. S., Ojok, L., Ochieng, J., & Ogwal-Okeng, J. W. (2010).

A.1

- Phytochemicals and uses of *Moringa oleifera* leaves in Ugandan rural communities. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(9), 753–757.
- Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, A. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 1–18.
- Kurniawaty, E., & Yanita, B. (2016). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe II. *Majority*, 5(2), 27–31.
- Larantukan, S. V. M., Setiasih, L. N. E., Widyastuti, S. K., & et al. (2014). Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor Glukosa Darah Tikus Hiperglikemia. *Indonesia Medicus Veterinus*, 3(4), 292–299.
- Leone, A., Spada, A., Battezzati, A., Schiraldi, A., Aristil, J., & Bertoli, S. (2015). Cultivation, genetic, ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* leaves: An overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(6), 12791–12835.
- Mursito, S. M., Lilies, B., & Mawaddah, H. (2020). Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lamk) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Tikus (*Rattus novergicus*). *Bionature*, 6–12.
- Oguntibeju, O. O. (2019). Medicinal plants and their effects on diabetic wound healing. *Veterinary World*, 12, 653–663.
- Omodanisi, E. I., Aboua, Y. G., Chegou, N. N., & Oguntibeju, O. O. (2017). Hepatoprotective, antihyperlipidemic, and anti-inflammatory activity of *Moringa oleifera* in diabetic-induced damage in male wistar rats. *Pharmacognosy Research*, 9(2), 182–187.
- Patel, P., Patel, N., Patel, D., Desai, S., & Meshram, D. (2014). Phytochemical analysis and antifungal activity of *Moringa oleifera*. *Int J Pharm Phram Sci*, 6(5), 144–147.
- Rajanandh, M., Satishkumar, M., Elango, K., & Suresh, B. (2012). *Moringa oleifera* Lam. A herbal medicine for hyperlipidemia: A pre-clinical report. *Asian Pasific Journal of Tropical Disease*, S790–S795.
- Rohilla, A., & Shahjad Ali. (2012). Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*, 3(2), 819–823.
- Shi, G. J., Li, Y., Cao, Q. H., Wu, H. X., Tang, X. Y., Gao, X. H., Yu, J. Q., Chen, Z., & Yang, Y. (2019). In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109(October 2018), 1085–1099. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.130>
- Stohs, S. J., & Hartman, M. J. (2015). Review of the Safety and Efficacy of *Moringa oleifera*. *Phytotherapy Research*, 29(6), 796–804.
- Suastuti, N., Dewi, I., Kimia, N. A.-J., & 2015, U. (2015). Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) untuk Memperbaiki Kerusakan Sel Beta Pankreas melalui Penurunan Kadar Glukosa Darah, Advanced. *Jurnal Kimia*, 9(2), 289–295.

Lampiran 4 Literature 4

195

AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK SEDIAAN KERINGEKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera* Lmk.) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Yohana Krisostoma Anduk Mbulang^a, DwiNingsih^b, Suhartinah^c

^aDosen Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Citra Bangsa

^bDosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta

^cDosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia kronis yang terjadi karena kelainan sekresi insulin. Daun kelor *Moringa oleifera* Lmk. merupakan tanaman tropis yang berpotensi dibidang medis untuk mengobati penyakit diabetes melitus, karena memiliki kandungan flavonoid, terpenoid, polifenol dan saponin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antihyperglykemik sediaan kering ekstrak daun kelor *Moringa oleifera* Lmk. dan mengetahui dosis efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus galur wistar.

Metode yang digunakan adalah metode uji aloksan. Sebanyak 25 ekor hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu : kelompok I (CMC 0,5%), kelompok II (glibenklamid), kelompok III (20 mg/ 200 g BB tikus), kelompok IV(40 mg 200 g BB tikus) dan kelompok V(60 mg/ 200 g BB tikus). Semua kelompok diinduksi aloksan secara intra peritoneal. Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-3 setelah induksi aloksan, pada hari ke -7 dan hari ke -14 setelah pemberian sediaan uji.

Hasil analisa statistik menunjukkan efek antihyperglykemik pada ketiga variasi dosis sediaan kering ekstrak daun kelor(20 mg/200 g BB tikus, 40 mg/ 200 g BB tikus, 60 mg / 200 g BB tikus) pada hari ke -7 dan hari ke -14. Dosis 20 mg/ 200 g BB tikus sudah memberikan efek antihyperglykemik dan mendekati glibenklamid.

Kata kunci :Daun kelor, tikus putih, aloksan, antihyperglykemik, sediaan kering ekstrak.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease with chronic hyperglycemia characteristic occurring due to insulin secretion disorder. *Kelor*(drumstick tree in English) (*Moringa oleifera* Lmk) is a tropical plant potential in medical area to cure diabetes mellitus disease, because it contains flavonoid, terpenoid, polyphenol, and saponin. This research aimed to find out anti-hyperglycemic effect of *Kelor*(*Moringa oleifera* Lmk) leaves dry extract preparation and to find out the effective dose in lowering blood glucose level in wistar strain rat.

The method employed was aloxane test.About 25 tested animal were divided into 5 treatment groups: group I (CMC 0.5%), group II (glibenclamide), group III (20 mg/200 g rat BW), group IV (40 mg/200 g rat BW), and group V(60 mg/200 g rat BW). All of groups were induced by aloxaneintraperitoneally. The examination of blood glucose level was conducted on the day-3 after aloxane induction, on the days-7 and -14 after the administration of tested preparation

The result of statistic analysis showed anti-hyperglycemic effect on the three variations of *kelor*leaves dry preparation (20 mg/200 g rat BW, 40 mg/200 g rat BW, 60 mg/200 g rat BW) on the days-7 and -14. Dose 20 mg/200 g rat BW gave the most optimal anti-hyperglycemic effect and this effect was close to glibenclamide's effect.

Keywords: *Kelor* leaves, white rat, aloxane, anti-hyperglycemic, dry extract preparation.

CHMK PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC JOURNAL
VOLUME 3 NOMOR 3, SEPTEMBER 2020

I. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan istilah kedokteran untuk sebutan penyakit yang di Indonesia dikenal dengan nama penyakit gula atau kencing manis. Penyakit ini merupakan suatu kondisi dimana konsentrasi glukosa dalam darah secara kronis lebih tinggi daripada nilai normal atau hiperglikemia (lebih dari 120 mg/dl atau 120 mg%). Hal ini disebabkan karena tubuh tidak dapat melepaskan atau menggunakan hormon insulin secara cukup (Maulana 2012).

Salah satu tanaman obat yang bisa dijadikan sebagai obat tradisional untuk penyakit diabetes adalah tanaman kelor. Menurut Jaiswal Dolly (2009), tanaman kelor memiliki potensi untuk menyembuhkan penyakit diabetes melitus. Pengobatan menggunakan ekstrak air daun kelor dengan dosis 100 mg/kg, 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB dalam jangka waktu 21 hari menunjukkan aktifitas antidiabetes yang signifikan.

Dalam rangka pengembangan obat tradisional maka daun kelor (*Moringa oleifera* Lmk.) dibuat dalam bentuk sediaan kering ekstrak untuk memudahkan

masyarakat dalam penggunaannya. sediaan kering adalah ekstrak kental yang ditambahkan serbuk pengisi seperti laktosa, aerosil, avicel, maltodekstrin, amilum atau bahan pengisi lain yang inert dengan perbandingan tertentu, kemudian dikeringkan dalam lemari pengering (oven). Biasanya sediaan kering ekstrak dimasukkan dalam cangkang kapsul untuk mempermudah pemakaian dan menutupi rasa bau yang tidak enak dan natrium benzoat sebagai pengawet (Agoes 2007).

Tujuan penelitian ini adalah:

- 1) menguji aktivitas antihiperglikemik sediaan kering ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lmk.) pada tikus yang diinduksi aloksan.
- 2) mencari dosis yang paling efektif dari sediaan kering ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lmk.) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus jantan putih.

II. METODE PENELITIAN

Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah sejumlah daun kelor (*Moringa oleifera* Lmk.) yang

diperoleh dari daerah Wates, Kabupaten Kulonprogo, DIY.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun kelor (*Moringa oleifera* Lmk.) yang diambil secara acak dengan memilih daun yang tidak terlalut dan tidak terlahumuda, serta masih segar.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah bejana maserasi, timbangan elektrik, rotary evaporator, sentrifugasi, mikropipet, jarum suntik dengan ujung tumpul (pemberian secara oral), spuit, fotometer Stardust, pipa kapiler, mikrohematocrit dan tabung serologis.

Bahan

Bahan sampel yang digunakan untuk penelitian ini adalah ekstrak kental daun kelor, hewan uji tikus putih jantan Galur Wistar. Bahan yang digunakan sebagai kontrol positif adalah glibenklamid. Bahan yang digunakan sebagai kontrol negatif adalah CMC 0,5%.

Bahan kimia yang digunakan untuk mendapatkan senyawa kimia yaitu 2,4-dinitrofenilhidrazin, serbuk Mg, HCL dan pelarut yang digunakan untuk membuat ekstrak kering daun kelor adalah etanol 70% dan aerosil.

Jalannya Penelitian

Persiapan tanaman. Tanaman sebelum digunakan harus dipastikan terlebih dahulu dengan dilakukan

identifikasi tanaman dan deskripsi tanaman untuk mencocokkan ciri-ciri morfologis yang ada pada daun kelor. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun kelor yang segar, masih muda dan berwarna hijau. Selanjutnya dicuci dan dikeringkan dengan oven pada suhu 40°. Pembuatan serbuk menggunakan ayakan ukuran nomor 40. Serbuk selanjutnya dilakukan penetapan kandungan lembab menggunakan alat *moisture balance*.

Pembuatan ekstrak etanol 70% daun kelor.

Sebanyak 200 gram serbuk daun kelor dimaserasi dengan etanol 70% sebanyak 1500 selama 5 hari sambil digojok sebanyak 3 kali sehari. Setelah itu disaring menggunakan kain flannel, ampas dicuci menggunakan pelarut hingga diperoleh 1000 ml. Diamkan selama 2 hari dan endapan dipisahkan. Sari yang diperoleh kemudian dipekatkan menggunakan evaporator sampai didapatkan ekstrak kental.

Pemeriksaan kandungan kimia ekstrak etanol 70% daun kelor.

Identifikasi kandungan kimia pada ekstrak kental dilakukan untuk mengetahui kandungan kimia yang masih terdapat dalam ekstrak tersebut setelah melalui proses penyarian. Identifikasi kimia meliputi senyawa saponin, flavonoid, terpenoid dan polifenol.

Pembuatan

sediaan ekstrak kering daun kelor.

Pembuatan sediaan ekstrak kering dilakukan dengan menambahkan 30 g aerosil pada 50 g ekstrak kental daun kelor sambil digerus sampai terbentuk ekstrak kering, kemudian ditambahkan 0,1% Natrium Benzoat. Selanjutnya dilakukan penetapan susut pengecilan menggunakan alat *moisture balance*. Persyaratan kadar kelembaban suatu sediaan ekstrak kering simplisia kurang dari 5 % (Voigt 1994).

Pemeriksaan kandungan kimia

Identifikasi kandungan kimia pada ekstrak kering bertujuan untuk mengetahui apakah kandungan yang sama masih tetap dimiliki bahkan setelah mengalami penambahan aerosil sampai terbentuk sediaan ekstrak kering. Identifikasi kimia meliputi senyawa saponin, flavonoid, terpenoid dan polifenol.

Penetapan dosis glibenklamid. Dosis glibenklamid untuk manusia adalah 5 mg/70 kg BB. Konversi dosis yang digunakan adalah dosis dari manusia ke tikus dengan berat badan 200 g dengan nilai konversi 0,018 mg/g BB. Sehingga jika dosis simvastatin diberikan ke tikus menjadi sebesar 0,09 mg/200 g BB tikus.

Penetapan dosis aloksan.

Dosis aloksan yang digunakan pada penelitian ini 150 mg/ kg dengan volume pemberian 2 ml/200 g BB.

Penetapan dosis CMC 0,5%.

Volume pemberian oral untuk tikus berkisar antara 2-5 ml. Penelitian ini menggunakan suspensi CMC dengan konsentrasi 0,5% sebagai kontrol negatif dan diberi dengan volume peroral 2 ml/200 g BB tikus.

Penetapan dosis uji

sediaan ekstrak kering. Dosis sediaan uji ekstrak kering daun kelor yang digunakan adalah 20 mg/200g BB, 40 mg/200g BB, 60 mg/200g BB, yang dibuat dengan menambahkan masing-masing ekstrak dalam suspensi CMC 0,5% ad 100 ml.

Perlakuan terhadap hewan uji.

Hewan percobaan terdiri dari 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Sebelum perlakuan, binatang uji diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari, pemberian pakan standar dan air minum dilakukan setiap hari selama perlakuan (14 hari). Setelah diadaptasi kemudian diambil darahnya untuk data kadar glukosa darah awal (T_0) yang sebelumnya dipuasakan terlebih dahulu selama 16 jam. Kemudian semua hewan uji diinduksi aloksan dan selanjutnya pengambilan darah 3 hari setelah induksi aloksan (T_3) $\geq$ 200 mg/dl.

Semua kelompok perlakuan diberi perlakuan sesuai dengan kelompok masing-masing dan dibaca kadar glukosa darah pada hari ke- 7 (T_7) dan hari ke -14 (T_{14}) setelah pemberian sediaan uji.). Semua kelompok perlakuan diberi perlakuan sesuai dengan kelompok masing-masing dan dibaca kadar glukosa darah pada hari ke- 7 (T_7) dan hari ke -14 (T_{14}) setelah pemberian sediaan uji.

Penetapan kadar glukosa darah.

Kadar glukosa darah ditetapkan dengan menggunakan alat glukometer. Sampel darah yang masuk kedalam strip melalui aksi kapiler. Glukosa yang ada dalam darah akan bereaksi dengan glukosa oksidase dan kalium ferisianida yang ada dalam strip dan akan dihasilkan kalium

ferosianida. Kalium ferosianida yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi glukosa yang ada dalam sampel darah. Oksidasi kalium ferosianida akan menghasilkan muatan listrik yang akan diubah oleh *Glucometer* untuk ditampilkan sebagai konsentrasi glukosa pada layar. **Analisis data.** Data hasil penetapan kadar kolesterol total, dilakukan uji *Kolmogorov smirnov* untuk mengetahui data terdistribusi normal atau tidak. Apabila terdistribusi normal, dilakukan uji homogenitas varian untuk mengetahui varian data sama atau tidak. Apabila varian data sama, dilanjutkan dengan uji ANOVA satu jalan untuk melihat beda nyata dari setiap kelompok perlakuan

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol 70% daun kelor

Senyawa	Prosedur	Hasil
Saponin	Ekstrakental + 10 ml air panas, didinginkan, kocok kuat selama 10 menit + 1 tetes HCl 2N buihnya tidak hilang.	Saponin (+)
Flavonoid	5 ml ekstrak + 0,1 g serbuk Mg + 2 ml alkohol : asam klorida (1:1) + pelarut amil alkohol kocok kuat biar memisah	- Flavonoid (+)
Polifenol	Ekstrakental + 5 ml FeCl ₃	Polifenol (+)
Terpenoid	Ekstrakental + 0,5 g 2,4-dinitrofenilhidrazin. + 100 ml HCL 2 Mol	Terpenoid (+)

Hasil identifikasi kandungan kimia sediaan ekstrak daun kelor

Senyawa	Prosedur	Hasil
Saponin	Ekstrak kering + 10 ml air panas, didinginkan, kocok kuat selama 10 menit + 1 tetes HCl 2N buihnya tidak hilang.	Saponin (+)

Flavonoid	5 ml ekstrakkering + 0,1 g serbuk Mg + 2 ml alkohol : asamklorida (1:1) + pelarutamilalkoholkocokkuatbiarmemisah	- Flavonoid (+)
Polifenol	Ekstrakkering + 5 ml FeCl ₃	Polifenol (+)
Terpenoid	Ekstrakkering + 0,5 g 2,4-dinitrofenilhidrazin. +100 ml HCL 2 Mol	Terpenoid (+)

Pada identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak etanol 70% daun kelor maupun identifikasi kandungan kimia saponin, flavonoid, terpenoid dan polifenol. Dimana senyawa-senyawa sediaan kering ekstrak daun kelor didapatkan hasil bahwa di dalam daun kelor terkandung senyawa aktif yaitu ini yang diduga mempunyai aktivitas sebagai antihiperglikemik.

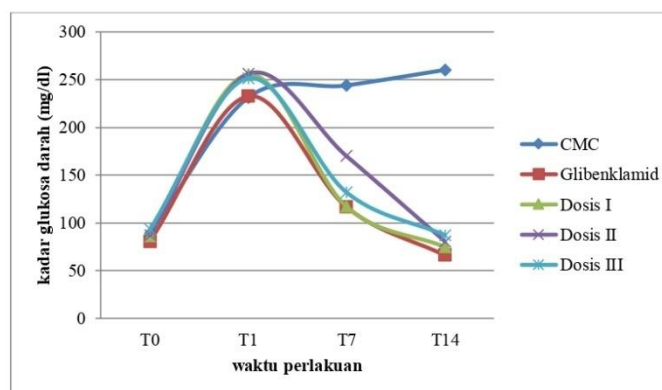
Kelompok uji	Rata-rata kadarglukosa Darahawal (mg/dl) (T0)	Rata-rata kadarglukosa Darahsetelah Diinduksialoksan (mg/dl) (T1)	Rata-rata Kadar glukosadarah (mg/dl) setelahpemberianlarutan uji		Rata-rata Selisihkadarglukosadarah (mg/dl) setelahpemberianlarutan uji	
			Hari ke-7 (T2)	Hari ke-14 (T3)	$\Delta T7=T3-T7$	$\Delta T14=T3-T14$
A	89±4,69	231,2 ± 17,34	244±25,44	261,8±29,93	-12,8 ± 13,37	-29 ± 23,42
B	80,6±12,22	*232,6 ± 27,26	*116,6±14,66	*66±12,29	*116 ± 38,31	*166,6 ± 33,96
C	86,6±8,02	*255,4 ± 40,51	*117±17,32	*74,8±22,01	*138,4 ±42,24	*180,6 ± 41,44
D	87±8,72	*255,8 ± 27,16	*170±25,68	*80,6±23,04	*85,8 ± 52,28	*175,2 ± 38,16
E	93±13,38	*251,4 ± 33,51	*132±24,41	*87,2±25,34	*119,4 ±52,46	*164,2 ± 13,51

Rata-rata kadar glukosa darah tikus (mg/dl).

Tabel diatas menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah awal (T₀) pada kelompok I (CMC 0,5%) sebesar 89 mg/dl, kelompok II (glibenklamid 0,09 mg) sebesar 80,6 mg/dl, kelompok III (DEK 20 mg/ 200 g BB tikus) sebesar 86,6 mg/dl, kelompok IV (DEK 40 mg/ 200 g BB tikus) sebesar 87 mg/dl dan pada kelompok ke V (DEK 60 mg/ 200 g BB tikus) sebesar 93 mg/dl. Semua kelompok tersebut diinduksi aloksan 1,5% sehingga mengalami kenaikan rata-rata kadar glukosa darah pada tikus. Kenaikan kadar glukosa tersebut di karenakan mekanisme kerja dari aloksan yang secara spesifik merusak sel-sel yang memproduksi insulin di pankreas sehingga kadar glukosa rata-rata dari setiap kelompok perlakuan mengalami kenaikan (suharmiati 2003)

Pada tabel tersebut terlihat dosis I (20 mg/200 g BB tikus), dosis II (40 mg/200 g BB tikus) dan dosis III (60 mg/200 g BB tikus) memiliki selisih

penurunan kadar glukosa darah yang tidak jauh berbeda jauh dengan glibenklamid .



Grafik penurunan kadar glukosa darah

Efek antihyperglykemik masing-masing kelompok dapat dilihat pada grafik diatas. Pada kontrol negatif tidak menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah. Hal ini disebabkan karena pemberian CMC 0,5% tidak mempunyai pengaruh dalam penurunan kadar glukosa darah pada kontrol positif (glibenklamid) menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah dari hari ke-7 sampai hari ke-14 setelah pemberian antidiabetik oral yang sangat signifikan. Pada variasi ketiga dosis terlihat dosis I (20 mg/200 g BB tikus) menunjukkan penurunan yang paling baik karena mendekati kontrol positif. Pada dosis III (60 mg/200 g BB tikus) menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang cukup baik, karena hampir sama dengan dosis I (20 mg/200 g BB tikus), sedangkan pada dosis II (20 mg/200 g BB tikus), terlihat memiliki penurunan kadar kolesterol yang cukup jauh berbeda dengan dosis glibenklamid, dosis I (20 mg/200 g BB tikus), dan dosis III (60 mg/200 g BB tikus)

Dari hasil analisis statistik yang dilakukan semua dosis sediaan kering ekstrak daun kelor (20 mg/ 200g BB; 40 mg/ 200 g BB; 60 mg/ 200 g BB) tidak ada beda nyata dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan kontrol positif tetapi ada beda nyata dengan kontrol negatif. Semua tingkatan dosis pada penelitian ini menunjukkan efek antihiperqlikemik pada tikus putih galur wistar yang diinduksi aloksan. Dosis terkecil 20 mg/ 200 g BB tikus sudah memiliki efek antihiperqlikemik. Hal ini berdasarkan pada teori bahwa efek maksimal suatu obat akan tercapai jika seluruh reseptor diduduki oleh obat tersebut (Ganiswama 2003).

Efek antihiperqlikemik dari sediaan kering ekstrak daun kelor dikarenakan daun kelor diduga mengandung zat terpenoid dan flavonoid (quercetin-3-glukosida). Senyawa terpenoid dalam daun kelor bekerja menstimulasi sel-sel beta pankreas untuk mengeluarkan insulin (Jaiswal Dolly *et al* 2009). Kandungan vitamin D yang tinggi dalam daun kelor juga sangat penting untuk sel-sel islet dalam pankreas agar dapat mensekresikan insulin dengan benar dan dapat mengontrol kadar gula darah. Flavonoid, terutama quercetin-3-glucoside dalam daun kelor dapat menurunkan kadar glukosa darah karena mekanisme kerjanya yang menghambat penyerapan glukosa oleh mukosa usus (Ndong M *et al* 2007).

Berdasarkan hasil penelitian, mekanisme kerja sediaan kering ekstrak daun kelor kemungkinan besar serupa dengan glibenklamid, yaitu melalui stimulasi sel β

pankreas yang masih berfungsi untuk meningkatkan pelepasan insulin. sehingga dapat digunakan sebagai pilihan terapi pada DM tipe 2 dimana sel-sel β masih bekerja cukup aktif.

IV. PENUTUP

Kesimpulan

Pertama, sediaan kering ekstrak daun kelor dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan yang diinduksi aloksan

Kedua, dari semua dosis sediaan kering ekstrak daun kelor yang diujikan pada dosis 20 mg/ 200 g BB memiliki efek optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur wistar

Saran

Pertama, perlu dilakukan penelitian tentang efek antihiperqlikemik sediaan kering ekstrak daun kelor pada variasi dosis yang lebih kecil.

Kedua, penelitian ini dapat dilanjutkan dengan uji toksisitas untuk mengetahui kemungkinan adanya efek samping dari sediaan ekstrak kering daun kelor.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G. 2007. *Teknologi Bahan Alam*. Bandung : ITB
- Ganiswama SG. 2003. editor. *Farmakologi dan terapi*. Ed ke-4, Bagian farmakologi Fakultas Kedokteran. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Jaiswal Dolly *et al*. 2009. Effect of *Moringa oleifera* Lam. Leaves aqueous extract

therapy on hyperglycemic rats. *Journal of Ethnopharmacology*.

Ndong Moussa *et al.* 2007. Effects of Oral Administration of *Moringa oleifera* Lam on Glucose Tolerance in Goto-Kakizaki and Wistar Rats. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 40:229-233.

Suhamiati. 2003. Pengujian Bioaktivitas Antidiabetes Melitus Tumbuhan Obat. *Cermin Dunia Kedokteran*; Available from: http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/06_PengujianBioaktivitasAntiDiabetes.pdf/06_PengujianBioaktivitasAntiDiabetes.html [18 oktober 2013].

Voigt R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi 5. Soendani N, penerjemah; Moch S, editor. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Lampiran 5 Literature 5

Interventional Medicine & Applied Science, Vol. 8 (3), pp. 109–117 (2019)

ORIGINAL PAPER

Effects of *Moringa oleifera* aqueous leaf extract in alloxan induced diabetic mice

MUOBARAK J. TUORKEY*

Zoology Department, Division of Physiology, Faculty of Science, Damanhour University, Damanhour, Egypt

*Corresponding address: Muobarak J. Tuorkey, PhD; Zoology Department, Faculty of Science, Damanhour University, 14 El-Gomhoria Street, Damanhour, Al-Behira 22111, Egypt; Phone: +20 198 624 037; Fax: +20 453 368 757; E-mail: physio_mj_tuorkey@yahoo.com

(Received: June 9, 2016; Revised manuscript received: August 29, 2019; Accepted: September 7, 2019)

Abstract: *Objective:* There is a lack of knowledge regarding the underlying mechanisms of the antidiabetic activity of *Moringa oleifera*. This study investigates the antidiabetic effect of *M. oleifera* and its impact on the immune tolerance. *Methods:* Alloxan-induced diabetes model for mice was used. A dose of 100 mg/kg of Moringa extract was orally administered to diabetic treated mice. Glucose and insulin levels were evaluated to calculate insulin resistance. Total antioxidant capacity (TAC), creatinine, and blood urea nitrogen (BUN) levels were measured. The relative percentage of CD44, CD69, and IFN- γ was investigated by flow cytometry. *Results:* In diabetic mice, insulin resistance by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was increased 4.5-fold than in the control group, and HOMA-IR was decreased 1.3-fold in the Moringa treatment group. The level of TAC was declined 1.94-fold in diabetic mice, and increased 1.67-fold in diabetic treated group. In diabetic mice, creatinine and BUN levels were significantly reduced 1.42- and 1.2-fold, respectively, in Moringa treatment mice. The relative percentage of CD44 was not changed in diabetic mice, but the relative percentage of CD69 was found to be increased. INF- γ was decreased 2.4-fold in diabetic mice and elevated in treated groups. *Conclusion:* Moringa may ameliorate insulin resistance, increase TAC, and improve immune tolerance.

Keywords: blood urea nitrogen, creatinine, insulin resistance, total antioxidant capacity, immune tolerance

Introduction

Diabetes mellitus is one of the most common worldwide diseases. As diabetes is a multifactorial disease, its treatment is complicated and requires multiple therapeutic strategies. Diabetes is associated with the increased level of blood glucose, which causes hyperglycemia. The latter triggers oxidative stress that halts the biological activities, and cause diabetic complications [1, 2]. Hyperglycemia-mediated oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic complications such as nephropathy [3]. So, the optimal antidiabetic drug should combine both hypoglycemic and antioxidant properties. The main drawback of the current drugs available for diabetes is their potential toxicity in the long run and lacking efficiency [4]. Moringa leaves are rich in proteins, calcium, iron, potassium, vitamins (particularly

C and E), β -carotene [5], and in antioxidant and bioactive compounds, such as flavonoids, phenolic acids, glucosinolates and isothiocyanates, tannins, and saponins [6]. Therefore, it seems that Moringa leaves are the first source of the numerous pharmacological properties attributed to *Moringa oleifera* leaves. In this regard, flavonoids and polyphenols are described as natural antioxidants. Since polyphenols and flavonoids can directly react with superoxide anions and lipid peroxyl radical and consequently inhibit or break the chain of lipid peroxidation [7]. This radical scavenging activity of extracts could be related to the antioxidant nature of polyphenols or flavonoids, thus contributing to their electron/hydrogen donating ability. Interestingly, the β -sitosterol isolated from the leaves of *M. oleifera* is a plant sterol with close chemical resemblance to cholesterol, which enables it to block the absorption of

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium for non-commercial purposes, provided the original author and source are credited.

DOI: 10.1556/1646.8.2019.3.7

109

ISSN 2061-1617 © 2019 The Author(s)

cholesterol by competitive inhibition [8]. Since Moringa has an impact on the immune system, it could stimulate both cellular and humoral immune responses [9, 10]. Oxidative stress has emerged in the pathogenesis of many diseases including diabetes [11, 12]. Individual oxidative stress markers including the measurement of antioxidant enzymes-superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, glutathione peroxidase, ceruloplasmin, and proteins such as metallothioneins have been used for decades for mentoring the potency of the antioxidant defense system. Recently, a new test to measure the total antioxidant status was introduced, which has been designated as total antioxidant capacity (TAC) [13]. The major advantage of this test is to measure the TAC of all antioxidants in a biological sample and not just the TAC of a single compound. Since the measure of TAC considers the cumulative action of all the antioxidants present in plasma and body fluids, thus providing an integrated parameter rather than the simple sum of measurable antioxidants [14]. Furthermore, assessment of plasma TAC could provide a clear picture about the physiological status, and may help to identify the state and potential of oxidative stress in the organism. The aim of this study was to investigate the ameliorative effects of low doses of aqueous Moringa extract on diabetes and its impact on the TAC and immune tolerance, which have not yet been studied. In another study on the same model with alloxan, I found that Moringa promotes the activity of both CD4⁺ and CD8⁺ T cells in diabetic treated mice that may occur through the Sca-1⁺CD117⁺ stem cell factors, which play an important role as hematopoietic regulators (data not shown). Also, administration of Moringa leaf extract enhanced the percentage of the endothelial progenitors (CD34⁺CD117⁺) and mature endothelial cells (CD34⁺CD117⁻). Moringa also increased the percentage of blood-derived circulating angiogenic cells (Sca-1⁺/CD34⁺). This study investigated the levels of CD44 as a marker for the T-cell activation, the transmembrane CD69 protein, which is supposed to be highly up-regulated in all immune cells, and INF- γ , which is a potent activator of macrophages.

Materials and Methods

Moringa oleifera aqueous extract preparation

Moringa aqueous extract was prepared by mixing 10 g of dried and powdered *M. oleifera* leaves with 100 mL of distilled water for 24 h and then stored at 4 °C. Afterward, the mixture was filtered twice through a 2- μ m pore filter paper. The aqueous extract stock solution (100 mg/mL) was stored at 4 °C for up to 5 days, or freshly prepared for each set of experiment.

Animals care and treatments

Forty albino mice (20 $\pm$ 5 g) were adapted in the laboratory for 2 weeks under the same natural environmental condition of temperature and photoperiod and with free access of food and water. All the procedures were in accordance with the protocol of National Animal Care and Use Committee and Guidelines for the Care and Use of Experimental Animals. Mice were randomly divided into four groups (10 mice each) as follows: control group, diabetic untreated group, mice received oral administration of *M. oleifera* aqueous extract (100 mg/kg), and diabetic treated groups with 100 mg/kg of *M. oleifera* aqueous extract given by an oral gavage for 14 days after diabetes induction (mice lived for 21 days). Diabetes was induced with two intraperitoneal injections of alloxan (Sigma-Aldrich), previously dissolved in ice-cold phosphate-buffered saline, pH 6.8 (Merck Millipore). The first dose was 150 mg/kg as recommended by Bromme et al. [15], and the second dose was 100 mg/kg given 2 days after the first dose to ensure the induction of diabetes throughout the experimental duration. Diabetes threshold was plasma glucose level >250 mg/dL (Diagnostics, Indianapolis, IN, USA).

Plasma Measurements

Insulin resistance by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)

Blood was taken from the tail vein of the fasting mice (12 h); the glucose level was estimated by LifeScan OneTouch® UltraEasy meter. Insulin level was determined according to the instructions of kit's manufacturer (Mercodia-10-1251-01). HOMA-IR was determined using the following formula: HOMA-IR = fasting glucose value (mg/dL) $\times$ fasting insulin value (μ U/mL)/405 [16].

Biochemical analysis

The TAC was measured in the plasma according to a previously described method [17], and its activity was expressed in mM/mg protein. The total protein was determined using Bio-diagnostic kit according to a previously described method [18]. The levels of creatinine and blood urea nitrogen were determined by the commercially available kits (Bio-Diagnostic Co., Egypt).

Flow cytometry analysis

Peripheral blood mononuclear cells and splenocytes from mice were incubated with primary antibody, including

CD44 (156-3C11) mouse mAb, CD69 (Clone H1.2F3), and IFN- γ (bs-0480R). Stained cells were resuspended in Flow Cytometry Staining Buffer and analyzed by flow cytometry. FACSCanto II (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) was used for acquisition. CellQuest (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) and FlowJo software were used for data analysis. The absolute numbers of cells were calculated using the following formula: the percent of cells $\times$ the total number of white blood cells/100.

Statistical and data analysis

The data were analyzed with Sigma Plot 10 software (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA), and Prism 3.0 package (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). One-way analysis of variance (ANOVA) Newman-Keuls multiple test was used as a *post-hoc* comparison test. The significant difference was set at $P < 0.05$.

Results

As shown in Fig. 1A, a significant increase was noted in the level of glucose in diabetic mice (321.2 ± 33.93 mg/dL) compared with the control group (140.8 ± 13.61 mg/dL). The level of glucose was significantly higher in diabetic mice treated with Moringa by 1.7-fold when compared with the control group. However, due to treatment with Moringa, the level of glucose was decreased by 1.28-fold compared with the diabetic group. Therefore, treating diabetic mice with Moringa significantly reduced hyperglycemia, maintaining mean glucose levels at 249.2 ± 11.77 mg/dL. The level of insulin in plasma reflects the function of the pancreatic beta cells and the sensitivity of tissues to insulin through glucose uptake. As shown in

Fig. 1B, the insulin level was significantly declined from 14.35 ± 1.35 mg/dL in the control group to 5.35 ± 0.84 mg/dL in the diabetic group. The level of insulin was significantly increased to 9.800 ± 1.530 mg/dL in the diabetic group because of treatment with Moringa. Surprisingly, an increase occurred in mice treated with Moringa alone (20.00 ± 1.673), and that was statistically significant compared with the control group.

HOMA-IR analysis

HOMA-IR was calculated from the values of serum glucose (mg/dL) and serum insulin (μ U/mL) in mice fasted over night (Fig. 2). The level of insulin resistance was significantly increased from 7.172 ± 0.815 (mg/dL $\times$ mU/mL) in the control group to 13.09 ± 0.965 (mg/dL $\times$ mU/mL) in the diabetic untreated group. As a result of Moringa treatment, insulin resistance was significantly decreased to 10.31 ± 0.466 (mg/dL $\times$ mU/mL) compared with the diabetic untreated group, although it was still significantly higher compared with the control group.

Total antioxidant capacity

The TAC was prominently declined to 0.27 ± 0.057 mM/mg protein in the diabetic untreated mice when compared with the control group, which recorded 0.526 ± 0.026 mM/mg protein (Fig. 3). There was no significant difference between the mice received Moringa, which found to be 0.463 ± 0.02 mM/mg protein, compared with the control group. Treatment of diabetic mice with Moringa significantly enhanced and restored the TAC to 0.453 ± 0.029 mM/mg protein.

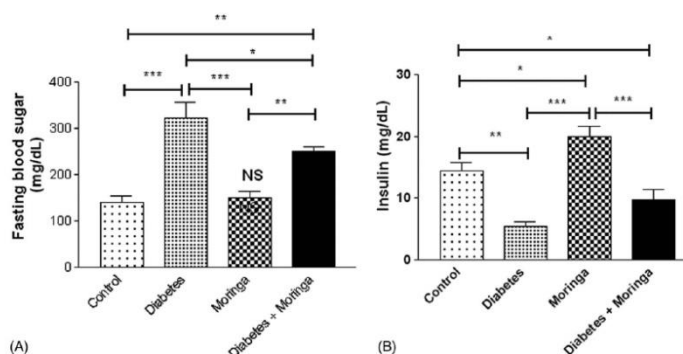


Fig. 1. Fasting glucose (A) and insulin (B) levels in different mice involved in this study. Data were expressed as mean $\pm$ SE of 10 mice in each group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$, NS: statistically non-significant

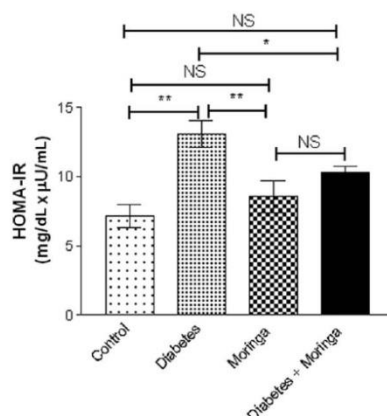


Fig. 2. HOMA-IR analysis in different mice involved in this study. HOMA-IR was calculated from glucose (mg/dL) and insulin (μ U/mL) levels using the following formula: $\text{HOMA} = \text{fasting glucose value (mg/dL)} \times \text{fasting insulin value (}\mu\text{U/mL)} / 405$. Data were expressed as mean $\pm$ SE of 10 mice in each group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$, NS: statistically non-significant

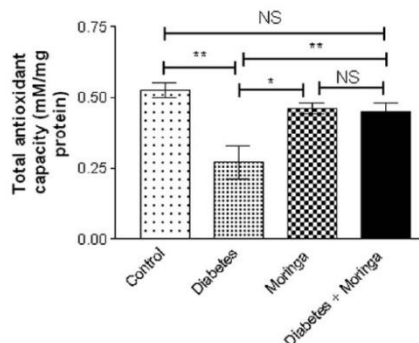


Fig. 3. Total antioxidant capacity in different mice involved in this study. Data were expressed as mean $\pm$ SE of 10 mice in each group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$, NS: statistically non-significant

Creatinine and urea levels

As shown in Fig. 4, the level of plasma creatinine was significantly increased in diabetic untreated mice (0.49 ± 0.066 mg/dL) compared with the control group (0.11 ± 0.0089 mg/dL). There was a non-significant difference in the mice received Moringa (0.49 ± 0.066 mg/dL)

when compared with the control group. Due to treatment of diabetic mice with Moringa, the level of creatinine was significantly reduced to 0.344 ± 0.078 mg/dL. On the other hand, the level of urea was significantly enhanced from 6.050 ± 0.27 mg/dL in the control group to 11.12 ± 1.24 mg/dL in the diabetic untreated group. The level of urea in the mice received Moringa was recorded 7.02 ± 0.511 mg/dL, reflecting a non-significant difference when compared with the control group. The level of urea was significantly declined to 9.16 ± 0.96 mg/dL when compared with the diabetic untreated group.

Flow cytometry analysis

The Fluorescence Minus One gating boundaries for CD44, IFN- γ , and CD69 molecules are shown in Fig. 5. As shown in Fig. 6, there was no significant difference in the percent of CD44 molecules when the diabetic untreated group was compared with the control group (73.74 ± 0.98 and 70.30 ± 1.70 , respectively). Compared with all groups, the maximum percent of CD44 molecules was recorded in the diabetic treated group with Moringa (87.20 ± 2.048).

Although there was an increase in the percent of the expression of CD69 PE.Cy7 in the diabetic untreated group, which recorded 4.138 ± 0.512 , when compared with the control group 1.43 ± 0.092 , but that increase was not significant (Fig. 7). When compared with the control group, Moringa promotes the activity of CD69 PE.Cy7 expression as indicated in the mice received Moringa and in the diabetic mice treated with Moringa, which were recorded $5.49 \pm 0.87\%$ and $8.33 \pm 1.30\%$, respectively.

INF- γ production was significantly decreased in diabetic mice, which recorded $2.059 \pm 0.417\%$, compared with the control group that recorded $5.03 \pm 0.80\%$. Moringa significantly enhanced the production of INF- γ in mice to $9.70 \pm 0.57\%$ in normal mice and $12.24 \pm 1.34\%$ in diabetic treated mice (Fig. 8).

Discussion

Insulin is a critical hormone for the process of cellular glucose uptake, and thus mainstreaming the normal levels of blood glucose. Diabetes mellitus is a multifactorial disease marked by hyperglycemia due to the impairment in insulin secretion and/or peripheral insulin resistance [19]. Insulin resistance is defined as a reduced responsiveness of insulin on a target cell or a whole organ, which results in reducing insulin-mediated glucose utilization in peripheral tissues, accompanying glucose intolerance and insulin intolerance [20]. Although HOMA-IR is a marker usually used in human type 2 diabetes, not routinely

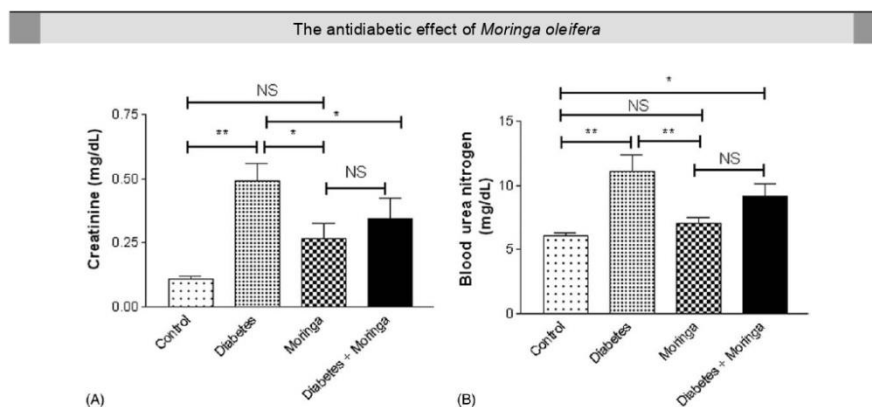


Fig. 4. The level of creatinine (A) and blood urea nitrogen (B) levels in different mice involved in this study. Data were expressed as mean $\pm$ SE of 10 mice in each group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$, NS: statistically non-significant

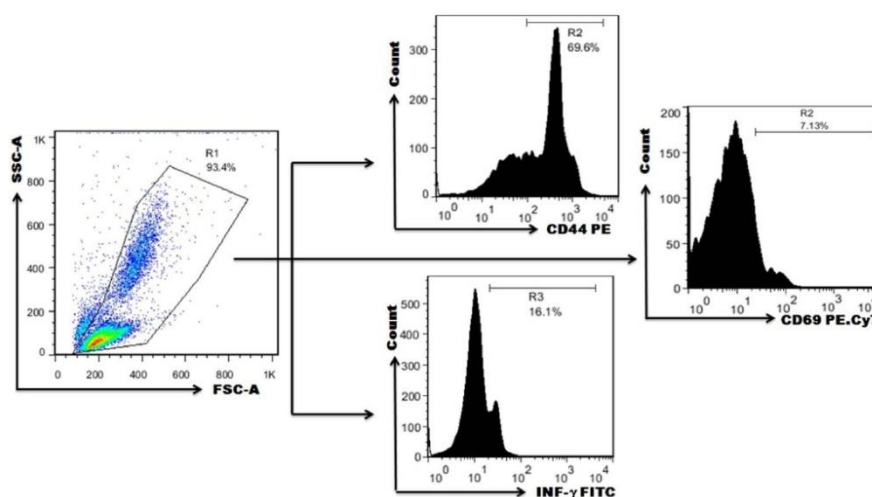


Fig. 5. The Fluorescence Minus One gating boundaries for CD44, IFN- γ , and CD69 molecules

evaluated in mice, this study determined it in order to investigate whether treatment with *Moringa* could aid us to overcome the insulin resistance. HOMA-IR in diabetic mice was increased about 4.5-fold than that in the control group. As a result of treatment of diabetic mice with *Moringa*, HOMA-IR was decreased 1.3-fold compared with the diabetic untreated mice. The antihyperglycemic and antioxidant abilities of *Moringa* leaves extract may be

associated with its ability to improve insulin sensitivity in diabetic mice.

On the other hand, oxidative stress has recently emerged and involved in the etiology of many diseases including diabetes. Oxidative stress causes membrane damage leading finally to membrane rupture in different cellular types. Cells possess an efficient antioxidant defense system against destructive damage induced by oxidative

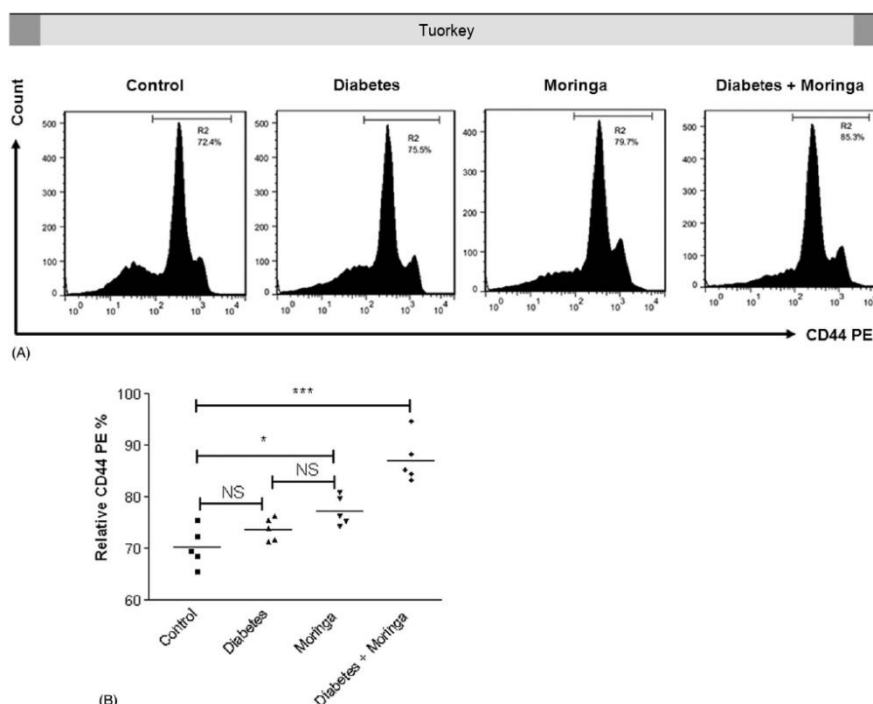


Fig. 6. Representative histograms showing the expression of the CD44 molecules in the peripheral blood of different mice involved in this study (A). A representative histogram showing the relative percentage of CD44 molecules (B). Data were expressed as mean $\pm$ SE of five mice in each group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$, NS: statistically non-significant

stress. An elevation of blood glucose induces oxidative stress resulting in an increased production of oxygenated free radicals and decreased antioxidant enzyme activities [21, 22]. This may result in intracellular structure modification and ultimately affect the normal cellular function, leading to pathogenesis and the development of diabetic complications [22, 23]. In 2006, Shin et al. [24] reported an inverse association between the insulin resistance and plasma levels of TAC in non-diabetic hypercholesterolemic patients. Furthermore, TAC was inversely associated with fasting plasma glucose [25]. In this study, the TAC was significantly declined 1.94-fold in diabetic mice compared with the control group. Due to treatment with Moringa, the level of TAC was increased 1.67-fold compared with the diabetic untreated mice.

Free radical generation-mediated stress in diabetes is one of the leading reasons for renal dysfunction associated with the elevation of urea and creatinine levels due to the persistent hyperglycemia, and hemodynamic changes within the kidney tissue [26, 27]. Since, creatinine is also a protein breakdown product and urea is a protein metabolism product, thus the elevation of the blood urea

and creatinine levels can be used as indicators for the excessive breakdown of protein. In this study, blood urea and creatinine levels were significantly increased 1.83- and 4.45-fold, respectively, in diabetic mice compared with normal mice due to excessive breakdown of protein. Administration of Moringa to the diabetic mice significantly reduced the creatinine 1.42-fold and urea 1.2-fold compared with the diabetic untreated mice. This reflects the preventive action of Moringa supplementation on kidney damages in diabetic condition perhaps due to the antioxidant properties. We have previously indicated that hyperglycemia causes osmotic diuresis and depletion of extra-cellular fluid volume, which could explain the elevated plasma creatinine in diabetic untreated group [28]. It is very important to mention that creatinine does not bind to plasma proteins, and is freely filtered by the glomerulus of the kidney, which has an important clinical implication for overestimating creatinine clearance of kidney function [29, 30].

Activated T cells exhibit surface expression of molecules such as CD69, CD44, and INF- γ . The effect of cell activation is a cascade of molecular events leading to

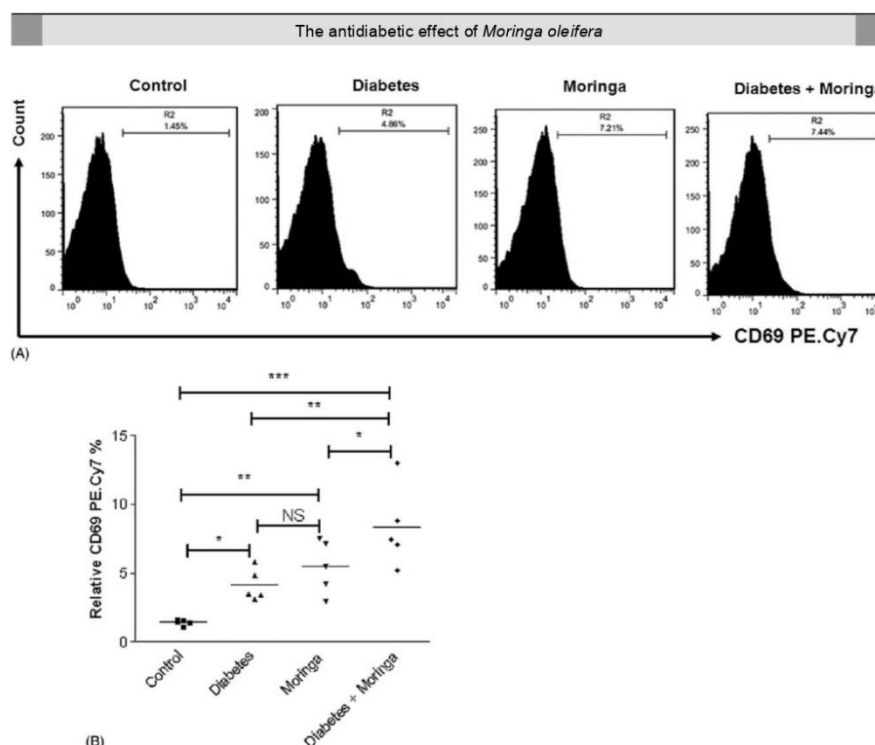


Fig. 7. Representative histograms showing the expression of the CD69 molecules in the peripheral blood of different mice involved in this study (A). A representative histogram showing the relative percentage of CD69 molecules (B). Data were expressed as mean $\pm$ SE of five mice in each group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$, NS: statistically non-significant

proliferation and clonal expansion of antigen-specific T cells. Increased surface levels of CD44 are the characteristic of T-cell activation. In this study, the expression of CD44 was increased 1.2-fold as a result of treatment of diabetic mice with Moringa. These findings along with the findings in this study are consistent with previous study in non-obese diabetic mice showed that the transfer of diabetes by spleen cells from diabetic donors into immunocompromised recipients required the presence of both CD4⁺ and CD8⁺ T cells [31].

The relative percentage of CD69 PE.Cy7 was significantly increased 2.8-fold in diabetic mice compared with the control mice. These results are in line with the previous investigation that diabetes mediates high levels of co-stimulatory molecules CD69 [32, 33]. In mice received Moringa, the transmembrane CD69 protein is highly up-regulated in all immune cells. Since, the expression of CD69 was significantly higher in each of mice received Moringa (Positive control group) and diabetic

treated mice with Moringa compared with the control and diabetic untreated groups. Compared with the control group, the relative percentage of CD69 PE.Cy7 was significantly increased 3.8- and 5.8-fold in mice received Moringa and in diabetic treated group, respectively. These results point to up-regulation of CD69 molecule may be a target of therapy to enhance immune potency against diabetes and its complications.

INF- γ is produced by lymphocytes due to the activation by specific antigens or mitogens [34]. INF- γ is a potent activator of macrophages, and thus it has important immunoregulatory functions [35]. In this study, the production of INF- γ was significantly decreased 2.4-fold in the diabetic group compared with the control group. These findings are in agreement with the previous study demonstrated that the level of plasma INF- γ was decreased in mice with alloxan-induced type 1 diabetes mellitus [36]. The maximum INF- γ production was recorded in diabetic treated group compared with all

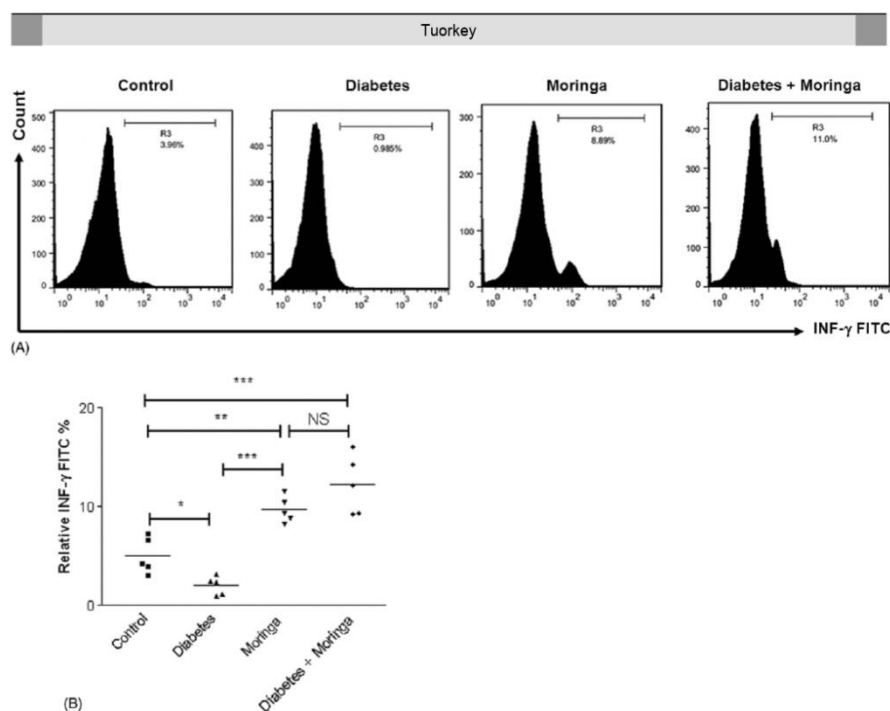


Fig. 8. Representative histograms showing the expression of IFN- γ molecules in the peripheral blood of different mice involved in this study (A). A representative histogram showing the relative percentage CD69 molecules (B). Data were expressed as mean $\pm$ SE of five mice in each group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$, NS: statistically non-significant

groups. Moringa treatment promotes the restoration of INF- γ production in diabetic treated mice 5.9-fold increase greater than those untreated diabetic mice.

Funding source: This study was performed by an institutional self support by the author. Author has no commercial interest or other relationship with manufacturers of pharmaceuticals, laboratory supplies, and/or medical devices or with commercial providers of related medical services.

Authors' contribution: MJT designed the study, performed the experiments, the sequence alignment of biochemical and flow cytometric analysis, the statistical analysis, wrote and revised the manuscript.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Ethics: This article does not contain any studies with human subjects performed by the author. For animal subjects, all the procedures were in accordance with the protocol of National Animal Care and Use Committee and Guidelines for the Care and Use of Experimental Animals.

Acknowledgement: The author would like to thank Dr. A.A. Zidan (Tanta University) for his help during this study, and for his kind assistance in flow cytometry analysis.

References

1. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414, 813-820 (2001)
2. Stevens MJ: Redox-based mechanisms in diabetes. *Antioxid Redox Signal* 7, 1483-1485 (2005)
3. Sreekutty MS, Mini S: Ensete superbum ameliorates renal dysfunction in experimental diabetes mellitus. *Iran J Basic Med Sci* 19, 111-118 (2016)
4. Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch M: Evolution of pharmacological obesity treatments: Focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes Obes Metab* 18, 558-570 (2016)
5. Jongrungruangchok S, Bunrathep S, Songsak T: Nutrients and minerals content of eleven different samples of *Moringa oleifera* cultivated in Thailand. *J Health Res* 24, 123-127 (2010)
6. Anwar F, Latif S, Ashraf M, Gilani AH: *Moringa oleifera*: A food plant with multiple medicinal uses. *Phytother Res* 21, 17-25 (2007)

The antidiabetic effect of *Moringa oleifera*

7. Rajanandh MG, Kavitha J: Quantitative estimation of β -sitosterol, total phenolic and flavonoid compounds in the leaves of *Moringa oleifera*. *Int J PharmTech Res* 2, 1409–1414 (2010)
8. Mannock DA, Benesch MG, Lewis RN, McElhane RN: A comparative calorimetric and spectroscopic study of the effects of cholesterol and of the plant sterols β -sitosterol and stigmasterol on the thermotropic phase behavior and organization of dipalmitoylphosphatidylcholine bilayer membranes. *Biochim Biophys Acta* 1848, 1629–1638 (2015)
9. Gupta A, Gautam MK, Singh RK, Kumar MV, Rao CHV, Goel RK, Anupurba S: Immunomodulatory effect of *Moringa oleifera* Lam. extract on cyclophosphamide induced toxicity in mice. *Indian J Exp Biol* 48, 1157–1160 (2010)
10. Sudha P, Asdaq SM, Dharmaling SS, Chandrakala GK: Immunomodulatory activity of methanolic leaf extract of *Moringa oleifera* in animals. *Indian J Physiol Pharmacol* 54, 133–140 (2010)
11. Ghoshal K, Das S, Aich K, Goswami S, Chowdhury S, Bhattacharyya M: A novel sensor to estimate the prevalence of hypochlorous (HOCl) toxicity in individuals with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Clin Chim Acta* 458, 144–153 (2016)
12. Muzza M, Colombo C, Cirello V, Perrino M, Vicentini L, Fugazzola L: Oxidative stress and the subcellular localization of the telomerase reverse transcriptase (TERT) in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 431, 54–61 (2016)
13. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A: A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)* 84, 407–412 (1993)
14. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C: Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 29, 1106–1114 (2000)
15. Bromme HJ, Morke W, Peschke D, Ebelt H: Scavenging effect of melatonin on hydroxyl radicals generated by alloxan. *J Pineal Res* 29, 201–208 (2000)
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412–419 (1985)
17. Sun Y, Oberley LW, Li Y: A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 34, 497–500 (1988)
18. Gornall AG, Bardawill CJ, David MM: Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J Biol Chem* 177, 751–766 (1949)
19. White MF: Insulin signaling in health and disease. *Science* 302, 1710–1711 (2003)
20. Wolf G: Role of fatty acids in the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nutr Rev* 66, 597–600 (2008)
21. Suanarunsawat T, Ayuthaya WD, Songsak T, Thirawarapan S, Pongshompoo S: Lipid-lowering and antioxidative activities of aqueous extracts of *Ocimum sanctum* L. leaves in rats fed with a high-cholesterol diet. *Oxid Med Cell Longev* 2011, 962025 (2011)
22. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C: Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta* 1840, 2709–2729 (2014)
23. King GL, Loeken MR: Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem Cell Biol* 122, 333–338 (2004)
24. Shin MJ, Park E, Lee JH, Chung N: Relationship between insulin resistance and lipid peroxidation and antioxidant vitamins in hypercholesterolemic patients. *Ann Nutr Metab* 50, 115–120 (2006)
25. Dosoo DK, Rana SV, Offe-Amoyaw K, Tete-Donkor D, Maddy SQ: Total antioxidant status in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients in Ghana. *West Afr J Med* 20, 184–186 (2001)
26. Prabhu KS, Lobo R, Shirwaikar A: Antidiabetic properties of the alcoholic extract of *Sphaeranthus indicus* in streptozotocin-nicotinamide diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 60, 909–916 (2008)
27. Aurell M, Björck S: Determinants of progressive renal disease in diabetes mellitus. *Kidney Int Suppl* 36, S38–S42 (1992)
28. Tuorkey MJ, El-Desouki NI, Kamel RA: Cytoprotective effect of silymarin against diabetes-induced cardiomyocyte apoptosis in diabetic rats. *Biomed Environ Sci* 28, 36–43 (2015)
29. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, De Rango F, Maggio M, Mari V, Corsonello A, Lattanzio F: Estimating glomerular filtration rate in older people. *Biomed Res Int* 2014, 916542 (2014)
30. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S: Measurement of muscle mass in humans: Validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 37, 478–494 (1983)
31. Hutchings PR, Cooke A: The transfer of autoimmune diabetes in NOD mice can be inhibited or accelerated by distinct cell populations present in normal splenocytes taken from young males. *J Autoimmun* 3, 175–185 (1990)
32. Alam C, Valkonen S, Ohls S, Tornqvist K, Hanninen A: Enhanced trafficking to the pancreatic lymph nodes and auto-antigen presentation capacity distinguishes peritoneal B lymphocytes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 53, 346–355 (2010)
33. Gessl A, Waldhausl W: Increased CD69 and human leukocyte antigen-DR expression on T lymphocytes in insulin-dependent diabetes mellitus of long standing. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 2204–2209 (1998)
34. Halminen M, Juhela S, Vaarala O, Simell O, Ilonen J: Induction of interferon-gamma and IL-4 production by mitogen and specific antigens in peripheral blood lymphocytes of Type 1 diabetes patients. *Autoimmunity* 34, 1–8 (2001)
35. Cantell K, Pirhonen J: IFN-gamma enhances production of IFN-alpha in human macrophages but not in monocytes. *J Interferon Cytokine Res* 16, 461–463 (1996)
36. Novoselova EG, Glushkova OV, Lumin SM, Khrenov MO, Novoselova TV, Parfenyuk SB, Fesenko EE: Signaling, stress response and apoptosis in pre-diabetes and diabetes: Restoring immune balance in mice with alloxan-induced type 1 diabetes mellitus. *Int Immunopharmacol* 31, 24–31 (2016)