

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL TEPUNG DAUN KELOR (*Moringa
oleifera*) TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH PADA
TIKUS JANTAN WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

(Skripsi)

Oleh:

**DITYA ANANDA SAFIRA
2018011048**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL TEPUNG DAUN KELOR (*Moringa
oleifera*) TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH PADA
TIKUS JANTAN WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh:

DITYA ANANDA SAFIRA

(Skripsi)

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi : **PENGARUH EKSTRAK ETANOL TEPUNG DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH PADA TIKUS JANTAN WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Nama Mahasiswa : Ditya Ananda Safira


No. Pokok Mahasiswa : 2018011048

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI


1. Komisi Pembimbing


**Dr. dr. Jhons Fatriyadi Suwandi, M. Kes,
Sp.Par.K**
NIP 197608312003121003


Dr. dr. Susianti, M. Sc

NIP 197808052005012003

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc

NIP 197601202003122001



MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: **Dr. dr. Jhons Fatriyadi Suwandi,**

M. Kes, SpPar.K

Sekretaris

: **Dr. dr. Susianti, M. Sc**

Penguji

Bukan Pembimbing : **Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar**

Rengganis Wardani, SKM, M. Kes

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc

NIP 197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **7 Februari 2024**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ditya Ananda Safira
Nomor Induk Mahasiswa : 2018011048
Tempat Tanggal Lahir : Tanjung Karang, 13 Mei 2002
Alamat : Perumnas Hartono Blok C, Kec. Kalianda, Kab.
Lampung Selatan

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "**Pengaruh Ekstrak Etanol Tepung Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah Pada Tikus Jantan Wistar Yang Diinduksi Aloksan**" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai dengan etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Februari 2024

Pembuat pernyataan,


Ditya Ananda Safira
NPM 2018011048

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Tanjung Karang pada tanggal 13 Mei 2002, merupakan anak dari pasangan Bapak Rudi Mardiyanto dan Ibu Yeti Yulianti. Penulis merupakan anak semata wayang.

Penulis mulai menempuh pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) pada tahun 2005 di TK Aisyiyah dan tahun 2007 di TK Masjid Agung. Selanjutnya menempuh pendidikan Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Negeri 1 Way Urang pada tahun 2014, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPIT Fitrah Insani Bandar Lampung pada tahun 2017, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 1 Kalianda pada tahun 2020. Selama menjadi pelajar, penulis aktif untuk mengikuti kegiatan organisasi seperti ROHIS dan Kegiatan Olimpiade Sains.

Pada tahun 2020, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa penulis aktif dalam kegiatan organisasi sebagai anggota muda LUNAR (*Lampung University Medical Research*) pada tahun 2021. Kemudian melanjutkan menjadi wakil ketua divisi PKM (Program Kreativitas Mahasiswa) pada tahun berikutnya. Selain itu, penulis aktif menjadi wakil ketua asisten dosen Histologi FK Universitas Lampung.

SANWACANA

Alhamdulillahirrabbi' alamin, puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Skripsi dengan judul **“Pengaruh Ekstrak Etanol Tepung Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah Pada Tikus Jantan Wistar Yang Diinduksi Aloksan”**.

Dalam proses penyelesaian skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, saran, kritik, dan bantuan dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Jhons Fatriyadi Suwandi, M. Kes, Sp.Par.K selaku Pembimbing I atas kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, dan nasihat kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
4. Dr. dr. Susianti, M. Sc selaku Pembimbing II atas kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, dan nasihat kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
5. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani, SKM, M. Kes selaku Pembahas atas kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, dan nasihat kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
6. dr. Winda Trijayanti Utama, S.H., MKK selaku Pembimbing Akademik, yang telah membimbing penulis selama 7 semester ini;

7. Seluruh dosen, staff, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama proses perkuliahan dan pemenuhan berkas sehingga skripsi ini terselesaikan;
8. Kedua orangtuaku terkasih dan tercinta, Rudi Mardiyanto dan Ibu Yeti Yulianti. Terima kasih atas segala doa, ridho, dukungan, kasih sayang, tenaga dan waktu yang telah diberikan selama penulis menyelesaikan skripsi dan belajar di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
9. Teman-teman yang sudah seperti keluarga selama penulis berkuliah “Gaster”, yaitu Lingga, Noval, Lala, Anggi, Bebes, Astrid, Riyu, Abil, dan terutama kepada Andra dan Aflah, terima kasih atas kebersamaannya yang sudah menemani hari-hari penulis di masa *pre*-klinik dan membantu penulis pada proses menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman-teman seperjuangan penelitian hewan coba tikus, yaitu Fityah, Madina dan Suci terimakasih telah banyak membantu penulis dalam proses penelitian, serta teman-teman seperjuangan Angkatan 2020 atas kebersamaannya selama ini sejak awal masuk perkuliahan sampai lulus *pre*-klinik. Semoga kita menjadi dokter-dokter yang baik dan professional;
11. Para sahabatku sejak SMP (Jasmine, Afifah, Aziza, Risa, Putri, Nurul, dan Salwa) dan Teman KKN (Kornel, Ninis, Lulu, Aliya dan Angel) terima kasih dukungannya selama penulis menyelesaikan skripsi ini;
12. Teman-teman kelompok tutor dan csl “BDSB” (Alya, Azizah, Haikal, Angel, Jauza, Maul, dan Cucur), dan teman pertamaku saat menjadi mahasiswa baru, yaitu Viona, terimakasih atas *support* dan bantuannya selama perkuliahan, serta Aurora terimakasih telah membantu dalam proses penyelesaian skripsi ini.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan balasan atas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Aamiin Allahumma Aamiin. Penulis menyadari banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, saya ingin meminta maaf atas segala kekurangan.

Selain itu, penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca demi perbaikan skripsi ini.

Bandar Lampung, Februari 2024

Penulis
Ditya Ananda Safira

ABSTRAK

PENGARUH EKSTRAK ETANOL TEPUNG DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH PADA TIKUS JANTAN WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Oleh

DITYA ANANDA SAFIRA

Latar Belakang: Diabetes adalah kondisi hiperglikemia menyebabkan kerusakan sel- β pankreas. Daun *Moringa oleifera* mampu menurunkan kadar glukosa darah. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *true experimental* dengan pendekatan *randomized pre-post control group*. Sampel yang digunakan terdiri dari 35 tikus putih jantan galur Wistar. Pengumpulan data dilakukan dengan teknik *simple random sampling*. Variabel independennya, yaitu ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* dengan variabel dependennya kadar GDP tikus, diamati menggunakan glukometer dan hasilnya akan dianalisis menggunakan uji T berpasangan dan *one way ANOVA*.

Hasil: Uji T berpasangan memberi hasil $p < 0,05$ pada seluruh kelompok perlakuan, artinya terdapat perbedaan kadar GDP tikus hiperglikemia sebelum dan sesudah perlakuan. Uji *one way ANOVA* memberi hasil $p < 0,001$, berarti seluruh kelompok perlakuan menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada rerata selisih kadar GDP sebelum dan sesudah perlakuan. Hasil uji *Post hoc LSD* terdapat perbedaan bermakna pada rerata selisih kadar GDP sebelum dan sesudah perlakuan P1 dan P2 dengan seluruh kelompok perlakuan ($p < 0,001$). Uji analisis probit memperoleh nilai $ED_{50} = 1447,84$ mg/kgBB.

Kesimpulan: Terdapat pengaruh ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci: Diabetes, Tepung Daun Kelor, *Moringa oleifera*

ABSTRACT

THE EFFECT OF MORINGA LEAF (*Moringa oleifera*) FLOUR ETHANOL EXTRACT ON THE REDUCTION OF BLOOD GLUCOSE IN MALE WISTAR RATS INDUCED BY ALOKSAN

By

DITYA ANANDA SAFIRA

Background: Diabetes is condition hyperglycemia causes damages pancreatic β -cells. Moringa leaves can reduce blood glucose. This study aims to determine effect administering ethanol extract Moringa leaf flour on alloxan-induced reduction blood glucose levels male Wistar rats.

Method: This research used true experimental design with randomized pre-post control group. The samples used 35 male-white Wistar rats. Data collection carried out using simple random sampling technique. The independent variable, is ethanol extract of Moringa leaf flour with the dependent variable being rat PDB levels, observed using glucometer and results will be analyzed using the paired T test and the one-way ANOVA test.

Results: The paired T test gave result $p < 0.05$ in all treatment groups, meaning there was difference in the GDP levels of hyperglycemic mice before and after treatment. The one-way ANOVA test gave result $p < 0.001$, meaning all treatment groups showed a significant difference in mean difference PDB levels before and after treatment. Post hoc LSD test results showed significant differences mean difference PDB levels before and after treatment P1 and P2 with all treatment groups ($p < 0.001$). The probit analysis test obtained value of $ED_{50} = 1447.84$ mg/kgBB.

Conclusion: There is effect ethanol extract Moringa leaf flour reducing blood glucose levels male Wistar *Rattus norvegicus* rats induced by alloxan.

Keywords: Diabetes, Moringa Leaf Flour, *Moringa oleifera*

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	4
1.4.2 Manfaat Bagi Penelitian	4
1.4.3 Manfaat Bagi Mahasiswa Universitas Lampung.....	5
1.4.4 Manfaat Bagi Universitas Lampung.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2. 1. Diabetes Melitus	6
2. 1. 1. Definisi Diabetes Melitus	6
2. 1. 2. Prevalensi Diabetes Melitus.....	6
2. 1. 3. Klasifikasi Diabetes Melitus	7
2. 1. 4. Etiologi Diabetes Melitus	8
2. 1. 5. Diagnosis Diabetes Melitus	9
2. 1. 6. Manifestasi Klinik Diabetes Melitus	11
2. 1. 7. Faktor Resiko Diabetes Melitus.....	11
2. 1. 8. Patogenesis Diabetes Melitus	13
2. 2. Diabetes Melitus dan Stres Oksidatif	19

2. 3. Glukosa Darah	21
2. 3. 1. Definisi Glukosa Darah	21
2. 3. 2. Jenis Pemeriksaan Glukosa Darah.....	22
2. 3. 3. Metode Pemeriksaan Glukosa Darah.....	23
2. 4. Fisiologi Insulin.....	24
2. 5. Hubungan Insulin dan Glukosa Darah	26
2. 6. Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>)	27
2. 6. 1. Taksonomi	27
2. 6. 2. Kandungan	28
2. 7. Hubungan Antioksidan Dengan Radikal Bebas	29
2. 8. Alokasan.....	30
2. 9. Pelarut Etanol	30
2. 10. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Wistar.....	32
2. 10. 1. Taksonomi	32
2. 10. 2. Morfologi	32
2. 11. Kerangka Teori	33
2. 12. Kerangka Konsep	34
2. 13. Hipotesis	34
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	7
3. 1. Jenis Penelitian	7
3. 2. Lokasi dan Waktu Penelitian	7
3. 3. Populasi dan sampel penelitian	36
3. 3. 1. Populasi penelitian.....	36
3. 3. 2. Sampel penelitian.....	36
3. 4. Kriteria Sampel.....	38
3. 5. Variabel Penelitian.....	38
3. 5. 1. Variabel Independen.....	38
3. 5. 2. Variabel Dependen	38
3. 6. Definisi Operasional	39
3. 7. Alat dan Bahan Penelitian	40
3. 7. 1. Alat Penelitian.....	40
3. 7. 2. Bahan Penelitian	40
3. 8. Prosedur Penelitian	40
3. 8. 1. Pemeliharaan Tikus Hewan Coba.....	40

3. 8. 2. Pembuatan Ekstrak Tepung Daun <i>Moringa oleifera</i>	41
3. 8. 3. Pembuatan Glibenklamid.....	44
3. 8. 4. Pembuatan Aloksan.....	45
3. 9. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penelitian dan Antisipasi.....	46
3. 10. Perlakuan Hewan Coba	47
3. 11. Alur Perlakuan.....	50
3. 12. Analisis Data	51
3. 13. Etika penelitian.....	51
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	52
4. 1. Hasil Penelitian.....	52
4. 1. 1. Hasil Pemeriksaan Glukosa Darah Puasa	52
4. 1. 2. Uji T Berpasangan	54
4. 1. 3. <i>One way ANOVA</i>	55
4. 1. 4. Uji <i>Post Hoc LSD</i>	55
4. 1. 5. Uji Analisis Probit.....	56
4. 2. Pembahasan Penelitian	56
4. 3. Keterbatasan Penelitian	64
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	54
5. 1. Kesimpulan.....	54
5. 2. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA.....	66

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2. 1 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis DM.....	11
Tabel 3. 1 Definisi Operasional	39
Tabel 4. 1 Rerata Kadar GDP dan Selisih Kadar GDP Sebelum dan Setelah Perlakuan.....	53
Tabel 4. 2 Hasil Uji Normalitas Kadar GDP Sebelum dan Setelah Perlakuan.....	54
Tabel 4. 3 Hasil Uji T Berpasangan Kadar GDP Sebelum dan Setelah Perlakuan	55
Tabel 4. 4 Uji <i>Post Hoc</i> LSD	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Patogenesis Hiperglikemia	16
Gambar 2. 2 Mekanisme Sekresi Insulin.....	25
Gambar 2. 3 Mekanisme Kerja Insulin Pada Sel Target	26
Gambar 2. 4 Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>).....	27
Gambar 2. 5 Flavonoid O-Glikosida (A), Flavonoid C-Glikosida (B).....	31
Gambar 2. 6 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	32
Gambar 2. 7 Kerangka Teori	33
Gambar 2. 8 Kerangka Konsep.....	34
Gambar 4. 1 Kadar GDP Awal, Sebelum dan Setelah Perlakuan	53

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Surat Persetujuan Etik
- Lampiran 2. Surat Keterangan Hewan Uji Coba
- Lampiran 3. Surat Disposisi
- Lampiran 4. Surat Izin Peminjaman *Animal House*
- Lampiran 5. Surat Keterangan Pembuatan Ekstrak Etanol Tepung Daun Kelor
- Lampiran 6. Surat Keterangan Alokasi
- Lampiran 7. Dokumentasi Selama Penelitian
- Lampiran 8. Hasil Pengolahan Data dan Analisis Data

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kompleks dengan penanda adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah, atau hiperglikemia, akibat resistensi insulin, dan atau penurunan sekresi insulin yang diakibatkan oleh kerusakan sel β pankreas (Hendriyani *et al.*, 2018). Lima ratus tiga puluh tujuh juta orang di seluruh dunia yang berusia antara 20 sampai 79 tahun mengidap DM, menurut data terbaru yang diterbitkan oleh *International Diabetes Federation* (IDF) pada akhir tahun 2021 dalam edisi ke-10 Atlas Diabetes. Pada tahun 2030 dan 2045, angka ini diprediksi akan meningkat menjadi 643 juta dan 784 juta. Secara global, penyakit DM merenggut 6,7 juta jiwa pada tahun 2021 (IDF, 2021).

Sekitar 8,5 persen orang berusia di atas 15 tahun mengidap DM pada tahun 2018, menurut data statistik Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, dibandingkan dengan 6,9 persen pada tahun 2013. Hal tersebut menunjukkan bahwa dalam 5 tahun terjadi kenaikan angka DM yang cukup meningkat sebesar 1,6% (Kemenkes RI, 2013; Kemenkes RI, 2018). Menurut Profil Kesehatan Indonesia tahun 2019, sebanyak 3.941.698 orang di Indonesia hidup dengan DM (Kemenkes RI, 2019). Pada tahun 2021, dilaporkan bahwa 19,5 juta orang di Indonesia mengidap DM, menempatkan Indonesia sebagai negara dengan penderita DM terbanyak kelima di dunia (IDF, 2021). Hal ini mengindikasikan bahwa selama tahun 2019 hingga 2021, jumlah penderita DM di Indonesia semakin meningkat.

Berdasarkan hasil temuan Riskesdas tahun 2013 dan 2018, prevalensi kasus diabetes melitus pada penduduk usia di atas 15 tahun meningkat 0,57% di Provinsi Lampung, dari 0,8% di tahun 2013 menjadi 1,37% di tahun 2018 (Kemenkes RI, 2013, Kemenkes RI 2018). Menurut data Kota Bandar Lampung pada tahun 2021, terdapat 70.647 kasus DM, yang menempatkan DM di peringkat kesembilan dari 10 penyakit terbanyak di provinsi ini (Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung, 2021).

Tubuh dapat menghasilkan terlalu banyak radikal bebas, atau ROS (*Reactive Oxygen Species*) di dalam mitokondria akibat hiperglikemia. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan ROS dan memicu stres oksidatif, sehingga dapat membuat kerusakan pada sel β dalam pankreas yang memproduksi insulin (Afrianti *et al.*, 2018). Hormon insulin berperan dalam pengaturan kadar glukosa dalam darah. Jika kadar glukosa darah dalam tubuh tinggi maka dapat menginduksi pembentukan ROS yang dapat mengakibatkan keadaan inflamasi (Kumar *et al.*, 2017). Antioksidan endogen dapat melindungi tubuh dari stres oksidatif, akan tetapi jika tubuh memiliki kelebihan molekul radikal bebas, antioksidan eksogen diperlukan untuk menangkal radikal bebas tersebut. Daun *Moringa oleifera* merupakan salah satu jenis antioksidan eksogen yang berasal dari sumber alami yang dapat digunakan (Dewi *et al.*, 2022).

Adapun kandungan senyawa fitokimia daun *Moringa oleifera*, meliputi tanin, flavonoid, dan alkaloid (Saputra *et al.*, 2020). Telah diketahui bahwa daun *Moringa oleifera* mengandung lebih banyak flavonoid daripada daun dari tanaman lain, seperti pakis dan labu (Satriyani, 2021). Quercetin merupakan salah satu flavonoid yang terdapat di dalam ekstrak daun *Moringa oleifera* (Dewi *et al.*, 2022). Quercetin berfungsi sebagai antioksidan dengan cara menghalangi produksi ROS dan degenerasi sel β pulau langerhans pankreas. Hal ini juga dapat meregenerasi sel beta pankreas yang rusak, agar terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah pada kasus hiperglikemia (Kusuma *et al.*, 2020).

Penelitian Shidiq pada tahun 2019 menemukan bahwa kadar glukosa darah dapat diturunkan secara efektif pada tikus percobaan kondisi diabetik dengan pemberian tepung daun *Moringa oleifera* yang dicampur dengan pelarut air (Shidiq, 2019). Molekul aktif polar yang dikenal sebagai flavonoid c-glikosida, yang merupakan antioksidan yang lebih kuat karena interaksinya yang lebih mudah dengan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel, tertarik pada pelarut etanol, sedangkan flavonoid o-glikosida yang kurang efektif dalam menangkap radikal bebas tertarik oleh pelarut air (Parwata, 2016).

Berdasarkan uraian di atas menunjukkan bahwa perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* karena ekstrak ini mungkin lebih efektif terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus kondisi diabetik.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian ini ialah apakah pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar jantan yang telah diinduksi aloksan.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* pada tikus *Rattus norvegicus* jantan Wistar yang telah diinduksi aloksan dalam menurunkan kadar glukosa darah.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan rerata kadar glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang telah diinduksi aloksan sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera*.
2. Mengetahui perbedaan rerata penurunan kadar glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang telah diinduksi aloksan antar setiap kelompok perlakuan pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera*.
3. Mengetahui ED₅₀ (*Effective Dose 50*) ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang telah diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Diharapkan temuan penelitian ini akan memperluas pemahaman para peneliti tentang pengaruh perlakuan ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* pada tikus *Rattus norvegicus* jantan Wistar yang telah diinduksi aloksan dalam menurunkan kadar glukosa darah dan penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan wawasan dan pemahaman tata cara penulisan untuk menghasilkan publikasi ilmiah yang berkualitas tinggi dan sesuai.

1.4.2 Manfaat Bagi Penelitian

Diharapkan dari penelitian ini adalah dapat memberikan data ilmiah mengenai efek perlakuan ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* pada tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang telah diinduksi aloksan dalam menurunkan kadar glukosa

darah dan hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.4.3 Manfaat Bagi Mahasiswa Universitas Lampung

Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi referensi untuk penelitian mahasiswa Universitas Lampung selanjutnya.

1.4.4 Manfaat Bagi Universitas Lampung

Diharapkan bahwa penelitian ini akan memberikan kontribusi pada koleksi rujukan literatur ilmiah Universitas Lampung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Diabetes Melitus

2. 1. 1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkeni, 2021).

2. 1. 2. Prevalensi Diabetes Melitus

Data terbaru yang diterbitkan dalam Atlas Diabetes edisi ke-10 oleh IDF pada akhir tahun 2021, dilaporkan bahwa 537 juta orang dewasa berkisar umur 20-79 tahun mengidap penyakit diabetes melitus di seluruh dunia. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 784 juta pada tahun 2045. Pada tahun 2021 diabetes melitus menyebabkan 6,7 juta kematian di seluruh dunia (IDF, 2021).

Berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2018, kasus diabetes melitus pada penduduk ≥ 15 tahun 2018 sebesar 8,5%, sedangkan pada tahun 2013 menunjukkan sebesar 6,9% penduduk ≥ 15 tahun mengalami diabetes melitus. Hal tersebut menunjukkan bahwa dalam 5 tahun terjadi kenaikan angka diabetes yang cukup meningkat sebesar 1,6% (Kemenkes RI, 2013; Kemenkes RI, 2018). Profil Kesehatan Indonesia tahun 2019 menunjukkan jumlah kasus penderita diabetes melitus pada penduduk di Indonesia berjumlah 3.941.698 jiwa (Kemenkes RI, 2019). Pada

tahun 2021, Indonesia dilaporkan menduduki peringkat ke-5 dari 10 negara di dunia dengan jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia sebanyak 19,5 juta jiwa (IDF, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia meningkat dari tahun 2019 ke tahun 2021. Pada Provinsi Lampung diperoleh dari hasil Riskesdas tahun 2013 dan 2018, bahwa prevalensi pada kasus diabetes melitus penduduk usia ≥ 15 tahun terjadi peningkatan sebesar 0,57% dari 0,8% pada tahun 2013 menjadi 1,37% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2013, Kemenkes RI 2018). Pada tahun 2021, kasus diabetes melitus menempati posisi ke 9 dari 10 besar penyakit terbanyak di Provinsi Lampung dengan diperoleh data di Kota Bandar Lampung tahun 2021, jumlah penderita DM sebanyak 70.647 orang (Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung, 2021).

2. 1. 3. Klasifikasi Diabetes Melitus

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2021, membagi klasifikasi berdasarkan etiologi DM, antara lain:

A. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 umumnya dikaitkan dengan defisiensi insulin total sebagai akibat dari autoimun atau idiopatik yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas.

B. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 memiliki berbagai penyebab, termasuk resistensi insulin in yang dominan dikombinasikan dengan defisiensi insulin relatif atau defek sekresi insulin yang dominan dikombinasikan dengan resistensi insulin.

C. Diabetes Melitus Gestational

Diabetes melitus gestational ialah ketika DM tidak ada sebelum hamil, tetapi terdiagnosis DM selama trimester kedua atau ketiga kehamilan.

D. Diabetes Melitus Tipe Spesifik

Diabetes melitus dapat disebabkan oleh faktor lain. Diabetes melitus tipe spesifik ini dapat disebabkan beberapa hal diantara lain:

1. Obat atau zat kimia, misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah trsanplantasi organ.
2. Pankreatitis dan fibrosis kistik yang merupakan contoh gangguan pankreas eksokrin.
3. Sindroma diabetes monogenik. Tipe ini disebabkan mutasi genetik yang mengganggu produksi atau respons tubuh terhadap insulin, termasuk diabetes neonatal (diabetes pada bayi yang baru lahir) dan *maturity-onset diabetes of the young* (MODY) yaitu diabetes yang biasanya muncul pada usia muda, seringkali sebelum usmur 25 tahun (Perkeni, 2021).

2. 1. 4. Etiologi Diabetes Melitus

Berdasarkan kelompok DM tipe 1 maupun DM tipe 2 memiliki etiologi yang berbeda. Adapun etiologi menurut kelompok DM tipe 1 dan DM tipe 2 sebagai berikut:

A. Etiologi Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes *Juvenile*, juga dikenal sebagai DM tipe 1, lebih sering terjadi pada orang berusia sekitar 30 tahun. Faktor lingkungan dan genetika adalah penyebab DM tipe 1.

Pengaruh lingkungan meliputi infeksi bakteri dan virus, seperti bakteri *Streptococcus* dan virus *Coxsackievirus B*, yang merusak pankreas pulau langerhans dan mengurangi produksi insulin. Penyebab lainnya adalah reaksi autoimun, yang terjadi ketika serangan antibodi terhadap sel β dalam pankreas (Anggeria, 2021).

B. Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Salah satu faktor risiko DM tipe 2 ialah kelebihan berat badan, karena dibutuhkan lebih banyak insulin untuk mencerna lemak. Ketika pankreas tidak memproduksi insulin yang cukup dan jumlah reseptor insulin dalam tubuh menurun, sejumlah besar glukosa di aliran darah tidak dapat diikat untuk difasilitasi insulin berpindah ke dalam sel sehingga terjadi kondisi hiperglikemia (Anggeria, 2021).

2. 1. 5. Diagnosis Diabetes Melitus

Berdasarkan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2019, untuk mendiagnosis penyakit DM diperlukan beberapa hal sebagai berikut:

A. Anamnesis

1. Umur dan ciri-ciri pada saat timbulnya DM
2. Nutrisi, aktivitas fisik, pola makan, dan fluktuasi berat badan sebelumnya.
3. Riwayat perkembangan dan pertumbuhan pasien yang masih anak-anak atau dewasa muda.
4. Pengobatan lengkap sebelumnya, termasuk terapi nutrisi medis dan pembinaan perawatan mandiri DM.
5. Perawatan medis saat ini, termasuk penggunaan obat saat ini, pengelolaan makan, dan rejimen olahraga.

6. Riwayat komplikasi akut, termasuk hipoglikemia, status hiperglikemia hiperosmolar (SHH), dan ketoasidosis diabetikum (KAD).
7. Riwayat infeksi di masa lalu, termasuk infeksi urogenital, gigi dan kulit.
8. Tanda-tanda dan catatan medis masa lalu tentang masalah jangka panjang pada mata, ginjal, pembuluh darah, jantung, sistem pencernaan, dan lain-lain.
9. Penggunaan obat-obatan lain yang dapat memengaruhi kadar glukosa darah.
10. Faktor risiko riwayat penyakit jantung koroner (PJK), merokok, hipertensi, dan riwayat penyakit pada keluarga, seperti DM dan gangguan endokrin lainnya.
11. Riwayat pengobatan dan penyakit non-DM
12. Fitur yang terkait dengan pendidikan, budaya, psikopatologi, serta ekonomi (Perkeni, 2019).

B. Pemeriksaan Fisik

1. Pengukuran berat serai tinggi badan.
2. Pengukuran tekanan darah, mencakup pengukuran tekanan darah sambil berdiri dengan tujuan mencari kemungkinan adanya hipertensi ortostatik.
3. Pemeriksaan funduskopi.
4. Pemeriksaan kelenjar tiroid serta rongga mulut.
5. Pemeriksaan kardiovaskular.
6. Evaluasi denyut nadi menggunakan stetoskop dan palpasi. Pemeriksaan kaki secara menyeluruh, termasuk kelainan pembuluh darah ataupun bentuk yang ada, serta penilaian neuropati.
7. Pemeriksaan kulit untuk mengetahui adanya tanda-tanda bekas luka, nekrosis diabetikum, hiperpigmentasi,

akantosis nigrikans, tempat insulin pernah disuntikkan, serta kulit kering (Perkeni, 2019).

C. Pemeriksaan Laboratorium

Berikut adalah tes yang dapat digunakan untuk mendiagnosis DM yaitu kadar tes laboratorium darah yang tertera pada tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis DM

Kategori	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	< 100	< 140

Sumber: (Perkeni, 2019).

2. 1. 6. Manifestasi Klinik Diabetes Melitus

Tanda-tanda utama DM adalah penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, disertai 3 trias yaitu poliuria, polidipsia, dan polifagia. Masalah lain termasuk pruritus vulva pada wanita dan lesu, kesemutan, gatal, penglihatan menurun, dan disfungsi ereksi pada pria (Perkeni, 2021).

2. 1. 7. Faktor Resiko Diabetes Melitus

A. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 1

Faktor tetap, perilaku, sosioekonomi, dan faktor perantara adalah faktor risiko pada DM tipe 1. Usia, jenis kelamin, riwayat diabetes gestasional, genetika, penyakit autoimun, dan ras dianggap sebagai faktor tetap, lalu penggunaan obat adalah salah satu faktor perilaku. Pekerjaan dan status

pendidikan adalah contoh faktor sosioekonomi. Adapun BMI dan gangguan psikologis adalah contoh faktor intermediet, serta virus dan cuaca dingin adalah contoh faktor lingkungan (Faida & Santik, 2020).

B. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2

Faktor Faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi terdapat pada DM tipe 2. Ras dan etnis, riwayat keluarga dengan DM tipe 2, melahirkan anak dengan berat badan lebih dari 4.000 gr saat lahir, atau mengalami diabetes gestasional adalah contoh-contoh faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko lainnya adalah umur, karena orang yang berumur di atas 40 tahun harus menjalani skrining untuk DM tipe 2 karena risiko intoleransi glukosa meningkat seiring bertambahnya umur. Selanjutnya, hipertensi berkisar >140/90 mmHg, aktivitas fisik yang kurang, dislipidemia dengan kadar HDL <35 mg/dL dan/atau trigliserida >250 mg/dL, kelebihan berat badan dengan BMI ≥ 23 kg/m², dan pola makan yang buruk adalah faktor risiko yang dapat dimodifikasi (Perkeni, 2021).

Risiko DM tipe 2 dan prediabetes ataupun intoleransi glukosa akan meningkat dengan pola makan tinggi glukosa dan rendah serat. Pasien dengan sindrom metabolik yang memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) serta mereka yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit arteri perifer (PAD), penyakit jantung koroner (PJK), atau stroke, merupakan faktor risiko tambahan untuk DM tipe 2 (Perkeni, 2021).

2. 1. 8. Patogenesis Diabetes Melitus

A. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 1

Interaksi yang rumit antara faktor keturunan dan lingkungan menyebabkan kerusakan sel β dan timbulnya proses autoimun dalam etiologi DM tipe 1. Produksi insulin oleh sel β pankreas akan dirusak oleh proses autoimun, yang menyebabkan kekurangan insulin, akibatnya tubuh kekurangan insulin yang diperlukan untuk mengontrol kadar glukosa darah. Insulin yang tidak mencukupi mencegah glukosa darah masuk ke dalam sel, sehingga meningkatkan kadar glukosa darah dan menyebabkan hiperglikemia (Zajec *et al.*, 2022). Ada beberapa faktor berperan pada patogenesis DM Tipe 1 antara lain:

1. Faktor Genetik

Beberapa gen yang terlibat dalam patogenesis DM Tipe 1 termasuk gen HLA, INS, PTPN22, dan CTLA-4 karena gen-gen tersebut memiliki kerentanan genetik terhadap DM tipe 1 dan berperan dalam sistem kekebalan tubuh yang dapat menyebabkan kerusakan sel- β pankreas.

2. Faktor Lingkungan

Paparan lingkungan seperti infeksi virus dan polutan pada orang dengan riwayat genetik yang rentan dapat memicu berkembangnya DM tipe 1, misalnya pada infeksi virus rubella dan enterovirus.

3. Kerusakan Sel- β Pankreas

Sel beta pankreas yang dirusak oleh sistem kekebalan tubuh, termasuk sel T sitotoksik serta sel B penghasil antibodi. Kerusakan sel- β ini diakibatkan oleh respons

autoimun terhadap antigen sel- β pankreas, seperti insulin, asam glutamat dekarboksilase (GAD), dan protein lainnya yang terkait dengan sel- β pankreas. Sel T sitotoksik menyerang dan melakukan pengrusakan pada sel beta pankreas, sementara sel B menghasilkan antibodi ditujukan terhadap antigen sel- β pankreas dan akan terjadi proses autoimun.

4. Disregulasi Sel T Regulator

Sel T regulator (Treg) berperan dalam mengendalikan respons kekebalan tubuh dan mencegah perkembangan autoimunitas. Pada DM tipe 1, terjadi disregulasi Treg yang akan menyebabkan peningkatan aktivitas sel T efektor sebagai respons terhadap autoimun dan dapat merusak sel- β pankreas.

5. Hubungan Dengan Penyakit Autoimun Lainnya

Diabetes melitus tipe 1 seringkali terkait dengan penyakit celiac, vitiligo, tiroiditis Hashimoto, dan miastenia gravis yang merupakan contoh dari beberapa penyakit autoimun. Hubungan genetik dan mekanisme autoimun yang mendasari kedua kondisi ini dapat berkontribusi pada patogenesis DM tipe 1 (Zajec *et al.*, 2022).

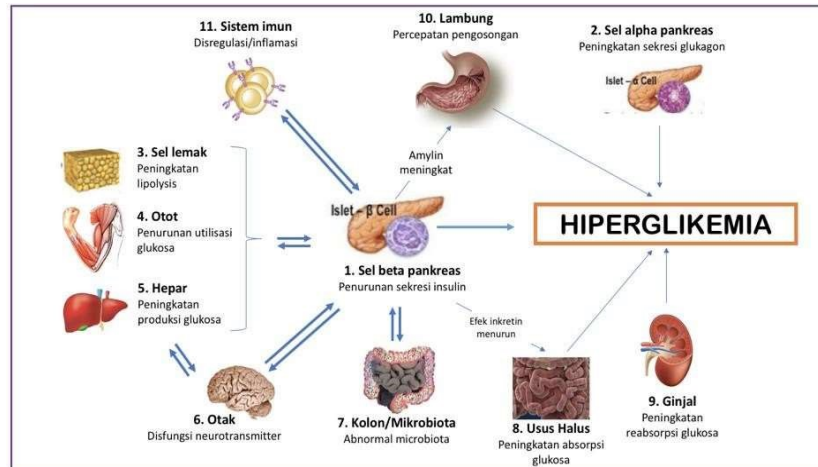
B. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2)

Kondisi obesitas dapat memicu DM tipe 2 (Kurniawaty & Yanita, 2016). Pada saat tubuh obesitas ukuran sel adiposit juga ikut mengalami pembesaran sel. Disaat sel adiposit membesar mencapai batasnya, sel adiposit kemudian akan meluruh dan menginduksi reaksi inflamasi. Membesarnya ukuran sel adiposit menimbulkan hipoksia sel dan sel adiposit yang meluruh tersebut akan mengaktifkan jalur sinyal

inflamasi dan menghasilkan sitokin proinflamasi, yaitu IL-6, TNF- α , serta lainnya. Sitokin proinflamasi diduga merangsang preadiposit dan sel endotel menghasilkan MCP-1 *Monocyte Chemoattractant Protein-1* dengan aksi kerjanya mengarahkan makrofag dari sirkulasi darah masuk ke jaringan adiposa. Kehadiran makrofag di jaringan adiposa yang meningkat dapat mengakibatkan inflamasi lebih lanjut dan akan berkontribusi pada resistensi insulin (Mukhtar, 2013).

Adiposit yang memberikan kontribusi pada peningkatan produksi MCP-1 pada keadaan pro-inflamasi yang dapat mengakibatkan pada adiposit akan terjadi induksi kaskade inflamasi, yaitu jalur NF κ B melewati beberapa aktivasi kinase, selanjutnya dapat memodulasi transkripsi dari faktor adiposit yang akan menyebabkan berkurangnya sinyal insulin dan dapat mengganggu respons sel-sel otot dan hati terhadap insulin, dimana sel-sel tersebut tidak merespons terhadap insulin dengan baik sehingga akan menyebabkan retensi insulin pada sel otot dan hati (Triawanti, 2017).

Selain mekanisme inflamasi diatas menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2021, terdapat delapan organ utama (*Egregious Eleven*) yang dapat menyebabkan timbulnya keadaan DM tipe 2 (Perkeni, 2021). Hal tersebut terlihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Patogenesis Hiperqlikemia (Perkeni, 2021)

Patogenesis hiperglikemia dalam DM tipe 2 diakibatkan 11 hal, antara lain:

1. Kerusakan Sel- β Pankreas

Telah terjadi kerusakan sel β pankreas pada waktu ditegakannya DM tipe 2, pada saat itu telah berkurangnya fungsi dari sel beta. Untuk mengatasi kondisi ini, beberapa obat anti diabetik digunakan, seperti agonis GLP-1 (*glucagon-like peptide*), meglitinid, penghambat DPP-4 (*dipeptidil peptidase-4*), serta sulfonilurea.

2. Disfungsi Sel Alfa Pankreas

Terdapat disfungsi pada sel alfa pankreas yang mempengaruhi produksi glukagon. Kadar glukagon yang disintesis akan meningkat di dalam plasma saat keadaan puasa dan akan menyebabkan penghasilan glukosa hati (*hepatic glucose production*) juga meningkat saat kondisi puasa. Penghambatan sekresi glukagon atau reseptor glukagon dapat dicapai dengan penggunaan obat, seperti GLP-1 (*glucagon-like peptide*), amilin, GLP-1 RA

(*glucagon-like peptide receptor agonist*), serta penghambat DPP-4 (*dipeptidil peptidase-4*).

3. Sel Lemak

Resistennya sel lemak akan dampak dari antilipolisis insulin sehingga mengakibatkan kenaikan kadar asam lemak bebas (FFA) dan lipolisis ke plasma. Kadar FFA yang tinggi dapat memicu proses glukoneogenesis serta resistensi insulin pada hati serta otot sehingga sekresi insulin terganggu. Gangguan ini disebut sebagai lipotoksisitas dan obat tiazolidinedion digunakan untuk mengatasi gangguan ini.

4. Otot

Gangguan fosforilasi tirosin pada pasien DM tipe 2 mengakibatkan kinerja insulin terganggu secara multipel di intramioselular sehingga mengganggu turunnya oksidasi glukosa dan sistensis glikogen, serta transpor glukosa di otot. Metformin dan tiazolidinedion adalah obat-obatan yang berperan di jalur ini.

5. Hepar

Resistensi insulin yang signifikan pada pasien DM tipe 2 dapat mengganggu sintesis glukosa, yang menyebabkan peningkatan produksi glukosa basal oleh hati. Metformin digunakan untuk memperlambat proses glukoneogenesis.

6. Otak

Hormon insulin berperan dalam mengatur keinginan makan. Jika terjadi resistensi insulin di otak dapat mengakibatkan peningkatan asupan makanan. Amilin,

GLP-1 RA, dan bromokriptin digunakan untuk mengatasi kondisi ini.

7. Kolon/Mikrobiota

Jumlah mikrobiota yang berubah-ubah di kolon dapat mengakibatkan hiperglikemia.

8. Usus Halus

Pelepasan insulin setelah makan dipicu oleh penyerapan glukosa di usus yang melibatkan hormon inkretin, seperti gastric inhibitory polypeptide GIP dan GLP-1. Terjadi defisiensi pada GLP-1 dan resistensi pada GIP ketika setelah makan pada orang yang menderita DM tipe 2. Keberadaan enzim DPP-4 dapat menguraikan hormon inkretin akibatnya waktu aksi kerja hormon tersebut hanya beberapa menit. Obat penghambat DPP-4 digunakan untuk menghambat kinerja DPP-4. Selain hormon inkretin, enzim alfa glukosidase mempunyai peran di saluran pencernaan dalam penyerapan karbohidrat dengan mengubah polisakaradi ke molekul monosakarida, selanjutnya akan masuk ke usus dan glukosa darah akan meningkat ketika sesudah makan. Obat acarbosa digunakan dalam memperlambat kerja dari enzim alfa glukosidase.

9. Ginjal

Ginjal akan menyaring glukosa untuk memastikan tidak ada lagi glukosa dalam urin, dari glukosa yang disaring itu, 90% diserap kembali dalam tubulus konvolusi proksimal oleh SGLT-2 (sodium glucose co-transporter-2). Sisanya, 10% diserap oleh SGLT-1 (*sodium glucose co-transporter-1*) di tubulus desendens dan tubulus

asendens. Peningkatan kadar glukosa darah dapat disebabkan oleh peningkatan reabsorpsi glukosa SGLT-2 dalam tubulus ginjal. Pasien dengan DM memiliki tingkat ekspresi gen SGLT-2 yang lebih tinggi, yang menjelaskan hal ini. Penghambat SGLT-2, seperti canaglifozin, dapaglifozin, dan empaglifozin, bekerja dengan cara mencegah SGLT-2 menjalankan fungsinya. Hal ini mencegah glukosa diserap kembali dalam tubulus ginjal dan pada akhirnya menyebabkan melalui urin, glukosa akan keluar.

10. Lambung

Sel- β pankreas yang rusak akan mengakibatkan turunnya pembuatan dari amilin pada DM yang dapat mempercepat lambung menjadi kosong dan glukosa yang diserap oleh usus halus sehingga akan berkontribusi dalam kadar glukosa yang meningkat setelah makan.

11. Sistem Imun

Sistem imun juga memiliki peran dalam patogenesis DM tipe 2 melalui peran sitokin dalam menyebabkan reaksi fase akut, yang juga dikenal sebagai inflamasi ringan, yang merupakan komponen aktivasi sistem kekebalan tubuh bawaan. Inflamasi sistemik derajat rendah ini terkait dengan resistensi insulin dan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis (Perkeni, 2021).

2. 2. Diabetes Melitus dan Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu keadaan di mana tubuh memproduksi lebih banyak radikal bebas, mengaktifkan pertahanan antioksidannya secara kurang efektif, atau keduanya. Bahan kimia yang membentuk radikal

bebas bersifat tidak stabil dan reaktif, yang memungkinkan mereka untuk menargetkan semua jenis sel dalam tubuh, termasuk sel endotel. Hiperglikemia dapat menginduksi stres oksidatif yang dapat meningkatkan apoptosis sel endotel (Fransiska, 2019). Inflamasi pada jaringan dalam hiperglikemia pada DM terdapat peran dari kerja ROS yang dikaitkan dengan empat mekanisme molekuler utama, yaitu aktivasi protein kinase C (PKC), heksosamin heksosamin, pertumbuhan produk glikasi-akut, dan peningkatan poliol heksosamin (Siahaan *et al.*, 2022). Aktivasi PKC mengganggu jalur sinyal insulin pada bagian target tertentu, seperti sel pada hati dan otot, akibatnya dapat menyebabkan resistensi insulin (Kolczynska *et al.*, 2020).

Hiperglikemia dapat menyebabkan sel memproduksi lebih banyak superoksida dalam mitokondria, sehingga produksi insulin akan menurun akibat sel beta pankreas yang dirusak oleh superoksida. Selain peningkatan produksi superoksida. Produksi NO (*Nitric Oxide*) meningkat bersamaan dengan produksi superoksida, dan kedua hal ini dapat memicu pembentukan eNOS (*Endothelial Nitric Oxide Synthase*) bersama NOS (*Nitric Oxide synthase*). Selanjutnya, NADPH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) dalam sel akan menghasilkan lebih banyak superoksida, yang akan berinteraksi dengan NO. Oksidan peroksinitrit yang berpotensi merusak DNA, tercipta ketika keduanya bergabung. Ketika kerusakan DNA terjadi, enzim polinuklear polimerase diaktifkan yang akan menurunkan kinerja dari GPDA (*glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*), serta dapat menyebabkan komplikasi DM karena terdapat disfungsi endotel (Siahaan *et al.*, 2022).

Produksi ROS yang berlebihan akibat hiperlipidemia dapat merusak DNA mitokondria serta mengganggu fungsi sel beta pankreas, yang mengakibatkan stres oksidatif pada DM. Plak aterosklerotik adalah hasil dari peningkatan pembentukan ROS, yang pada gilirannya memicu oksidasi LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan reseptor dari LDL sendiri tidak dapat mengenalinya. Selain itu, produksi berlebihan radikal bebas

dapat membuat ekspresi NADPH meningkat melalui jalur PKC, yang diaktifkan oleh glukosa, produk akhir glikasi, dan penumpukan sorbitol, yang semuanya mengarah pada disfungsi dari pembuluh darah endotel (Siahaan *et al.*, 2022).

Kadar ROS yang berlebihan di dalam tubuh akan menginduksi stress oksidatif otot rangka. Stres oksidatif otot rangka mengaktifkan beberapa jalur NF- κ B yang menyebabkan degradasi substrat reseptor-insulin-1 (IRS-1) dan penghambatan jalur pensinyalan insulin sehingga mengganggu jalur sinyal insulin pada otot rangka dan menyebabkan resistensi insulin (Shou *et al.*, 2020).

2. 3. Glukosa Darah

2. 3. 1. Definisi Glukosa Darah

Glukosa darah ialah jenis gula yang diproduksi dalam aliran darah berasal dari karbohidrat makanan serta disimpan dalam otot rangka dan hati sebagai glikogen (Umami, 2013). Tubuh akan memecah glukosa untuk memberikan energi pada jaringan atau sel, dan juga dapat menyimpan energi di dalam sel dalam bentuk glikogen (Sukreni, 2021). Jumlah glukosa yang berada di plasma darah dikenal sebagai kadar glukosa darah (Jiwintarum *et al.*, 2019). Insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh pankreas yang diperlukan untuk penyerapan glukosa ke dalam sel dan permeabilitas membran sel terhadap glukosa, serta insulin dapat memengaruhi kadar glukosa darah. Sel tidak dapat menyerap glukosa jika insulin tidak ada. Peningkatan kadar glukosa darah mengindikasikan kekurangan insulin yang bersirkulasi, yang dikenal sebagai DM (Sukreni, 2021). Kriteria diagnostik untuk DM meliputi kadar glukosa darah puasa minimal 126 mg/dL dan

kadar glukosa darah sewaktu yang biasanya lebih besar dari 200 mg/dL (Perkeni, 2021).

2.3.2. Jenis Pemeriksaan Glukosa Darah

Berikut ini merupakan jenis-jenis pemeriksaan kadar glukosa darah, antara lain:

A. Glukosa Darah Sewaktu

Pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS) adalah pemeriksaan cepat kadar glukosa darah yang tidak memerlukan puasa atau ingatan tentang makanan terakhir yang dikonsumsi (Fahmi *et al.*, 2020). Untuk menegakkan diagnosis DM, diperlukan peningkatan kadar GDS sebesar ≥ 200 mg/dL, disertai gejala poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak terdapat alasannya (Amir *et al.*, 2015).

B. Gula Darah Puasa (GDP)

Kadar glukosa darah dievaluasi setelah pasien berpuasa setidaknya selama delapan jam, dan parameter pemeriksaan untuk pengukuran tersebut disebut glukosa darah puasa (GDP) (Andreani *et al.*, 2018). Kadar GDP untuk pra-diabetes 100-125 mg/dL, diabetes ≥ 126 mg/dL, normal kurang dari 126 mg/dL (Perkeni, 2021).

C. Gula Darah 2 Jam Setelah TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral)

Kadar glukosa darah yang diperoleh dari pemeriksaan glukosa darah dua jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), di mana glukosa 75 gr untuk orang dewasa atau 1,75 gr/kgBB untuk anak-anak diberikan, dilarutkan ke air hingga 250 mL, kemudian dikonsumsi selama lima menit, dikenal sebagai glukosa darah dua jam *post prandial*. Pasien

diharuskan berpuasa setidaknya selama delapan jam dan dimulai pada malam hari sebelum akan dilakukan TTGO, namun, masih diperbolehkan minum air tanpa glukosa. Kadar glukosa darah diukur dua jam setelah TTGO dan ditemukan antara 70 hingga 139 mg/dL, dengan DM dinyatakan jika jumlahnya 200 mg/dL atau lebih (Perkeni, 2021).

D. Pemeriksaan HbA1c

Tes untuk glikohemoglobin, disebut sebagai hemoglobin terglukosilasi atau HbA1c, adalah teknik yang digunakan untuk mengevaluasi dampak perubahan pengobatan delapan hingga dua belas minggu sebelumnya. HbA1c diukur setiap tiga bulan untuk memantau efektivitas terapi dan melakukan penyesuaian. Kadar HbA1c diperoleh nilai normal $<5,7\%$, sedangkan jika didapatkan kadar $\geq 6,5\%$ maka dinyatakan DM (Perkeni, 2021).

2.3.3. Metode Pemeriksaan Glukosa Darah

Dikutip dari penelitian Rachmawati, dijelaskan beberapa metode pemeriksaan yang dilakukan untuk skrining diagnosis DM:

1. Tes Darah Kapiler

Pemeriksaan darah kapiler adalah metode skrining yang lebih murah dan cepat. Darah diambil dengan cara menusuk ujung jari; hanya setetes darah kapiler yang harus diambil. Tes ini juga dikenal sebagai pemeriksaan gula darah dengan stik. Stik yang digunakan mengandung bahan kimia yang, dalam satu hingga dua menit, akan bereaksi dengan darah. Hasil pembacaan glukosa darah pasien kemudian akan muncul. Tes ini dapat dilakukan secara acak, dua jam setelah makan, atau saat puasa.

2. Pemeriksaan Gula Darah Vena

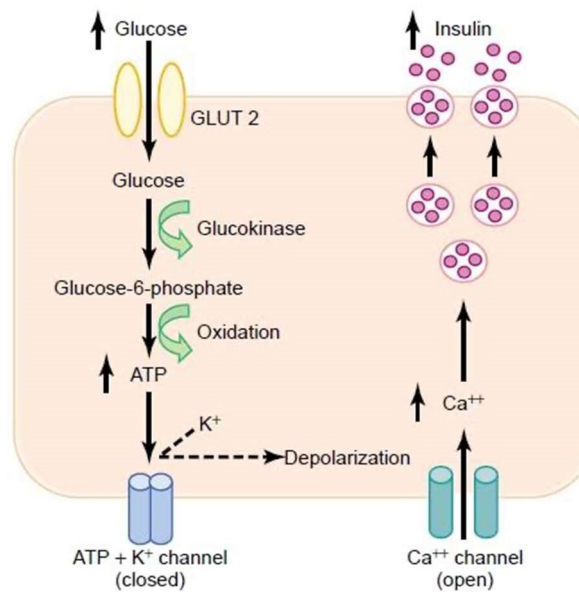
Pemeriksaan glukosa darah vena dilakukan pada vena di lengan bagian dalam digunakan untuk mengambil darah untuk evaluasi. Tujuan tes ini adalah untuk mengukur kadar glukosa darah dua jam setelah makan (2 jam *pp-post prandial*) dan kadar gula darah setelah minimal 8 jam berpuasa.

3. Tes Glukosa Urin

Tes urin dapat mengidentifikasi glukosa karena glukosa diekskresikan dalam urin ketika menumpuk di dalam darah. Kadar glukosa dalam urin merupakan tanda DM, namun karena jumlah urin, dampak pengobatan, dan fungsi ginjal semuanya memengaruhi kadar glukosa dalam urin, maka tes ini tidak dapat digunakan untuk memastikan seseorang terdiagnosis DM (Rachmawati, 2015).

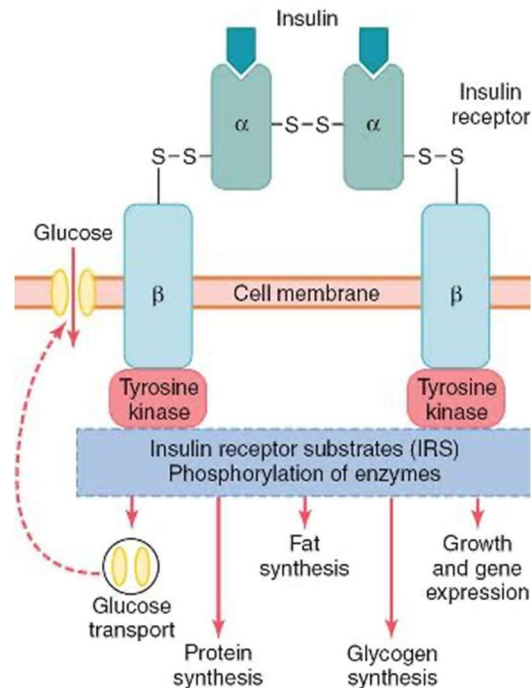
2. 4. Fisiologi Insulin

Hormon insulin dilepaskan oleh sel β pankreas dan berperan dalam pengaturan glukosa darah dengan menjaga konsentrasi glukosa darah yang sesuai. Peningkatan produksi insulin akan terjadi ketika konsentrasi glukosa darah menjadi terlalu tinggi, sehingga konsentrasi glukosa darah turun kembali ke normal. Di sisi lain, pelepasan glukagon dirangsang oleh penurunan kadar glukosa darah. Glukagon ini kemudian bekerja dengan cara yang berlawanan, meningkatkan kadar glukosa darah ke tingkat normal. Seperti sintesis protein, sel β memproduksi insulin dengan terlebih dahulu menerjemahkan RNA insulin melalui ribosom yang terhubung ke retikulum endoplasma, menghasilkan proinsulin. Proinsulin ini kemudian membelah di dalam retikulum endoplasma. Aparatus golgi kemudian memecah sebagian besar proinsulin ini untuk menghasilkan insulin dan peptida C.



Gambar 2. 2 Mekanisme Sekresi Insulin (Guyton & Hall, 2014)

Insulin disekresikan lebih sering oleh sel β pankreas sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa darah. Protein pengangkut glukosa yang disebut GLUT-2 (*transporter glukosa tipe-2*) terdapat di dalam sel β dan membantu mengangkut glukosa ke dalam sel beta. Glukokinase akan memfosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat setelah memasuki sel β . Adenosin trifosfat (ATP), yang diproduksi dengan mengoksidasi lebih lanjut glukosa-6-fosfat, memiliki kemampuan untuk memblokir saluran kalium yang peka terhadap ATP dalam sel. Saluran kalsium yang berpagar tegangan terbuka ketika saluran kalium menutup, mendepolarisasi membran sel. Hal ini akan menyebabkan masuknya kalsium, yang akan mendorong pelepasan vesikel yang mengandung insulin dengan membran sel. Selain itu, membran vesikel menyatu dengan membran sel selama proses eksositosis, yang mengeluarkan isi vesikel, yaitu insulin ke luar sel dan masuk ke dalam aliran darah (Guyton & Hall, 2014).



Gambar 2.3 Mekanisme Kerja Insulin Pada Sel Target (Guyton & Hall, 2014)

Insulin menempel pada reseptor membran sel target ketika disekresikan ke dalam sirkulasi. Subunit alfa dari reseptor insulin ditemukan di luar membran sel target, sedangkan subunit beta masuk ke dalam membran sel target. Tirosin kinase diaktifkan ketika insulin berikatan dengan subunit alfa di bagian luar sel, menyebabkan subunit beta mengalami autofosforilasi. Ketika tirosin kinase diaktifkan, sejumlah enzim intraseluler, termasuk IRS, terfosforilasi. Proses ini mendorong penyerapan glukosa masuk ke sel target, selanjutnya glukosa masuk akan ke intraseluler (Guyton & Hall, 2014).

2.5. Hubungan Insulin dan Glukosa Darah

Di dalam tubuh, glukosa dan insulin memiliki hubungan. Sel-sel β pankreas mengeluarkan hormon insulin, yang membantu penyerapan glukosa oleh sel-sel tubuh dan mengontrol kadar gula darah. Insulin mengubah glukosa menjadi trigliserida dalam sel lemak dan otot, serta keduanya di dalam hati, ketika sel-sel tubuh membutuhkan glukosa

sebagai sumber energi. Hal tersebut adalah sumber energi yang disimpan tubuh dalam bentuk-bentuk ini. Pankreas akan meningkatkan sintesis insulin sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa darah untuk memfasilitasi penyerapan glukosa oleh sel-sel tubuh. Peningkatan kadar glukosa darah menyebabkan peningkatan produksi insulin. Sebaliknya, ketika kadar glukosa darah menurun, produksi insulin pun menurun. Jika produksi atau kerja insulin terganggu, dapat menyebabkan kondisi seperti resistensi insulin dan diabetes melitus. Oleh karena itu, dianjurkan menjaga kadar insulin dan glukosa darah dalam kisaran yang normal untuk menjaga kesehatan tubuh (Setiawan & Muflihatin, 2020).

2. 6. Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

2. 6. 1. Taksonomi

Taksonomi daun *Moringa oleifera* antara lain, kingdom Plantae, sub kingdom Tracheobionta, superdivisi Spermatophyta, divisi Magnoliophyta, kelas Magnoliopsida, subkelas Dilleniidae, famili Moringaceae, genus *Moringa*, serta Spesies *Moringa oleifera* (Mallenakuppe *et al.*, 2019). Daun *Moringa oleifera* dapat dilihat pada **Gambar 2.4**.



Gambar 2. 4 Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

2. 6. 2.Kandungan

Flavonoid, beta karoten, dan vitamin C terdapat dalam daun *Moringa oleifera*. Daun *Moringa oleifera* digunakan sebagai sumber antioksidan alami yang mampu menangkap radikal bebas dalam tubuh (Sugihartini & Nuryanti, 2017). Adapun kandungan senyawa fitokimia daun *Moringa oleifera*, meliputi tanin, flavonoid, dan alkaloid (Saputra *et al.*, 2020). Dibandingkan dengan daun lain, seperti labu dan pakis, daun *Moringa oleifera* diketahui memiliki jumlah flavonoid yang lebih tinggi. Quercetin adalah salah satu flavonoid yang termasuk dalam ekstrak daun *Moringa oleifera* (Dewi *et al.*, 2022). Di antara kandungan lain yang ditemukan dalam daun *Moringa oleifera*, ada juga antosianin, yang termasuk dalam kelompok flavonoid, selain quercetin (Hidayati *et al.*, 2021).

Antioksidan yang ditemukan dalam daun *Moringa oleifera* mencegah sebagian besar biomolekul dari kerusakan akibat stres oksidatif. Antioksidan ini termasuk tanin, yang terdiri dari senyawa polifenol dan memiliki kemampuan untuk menangkalkan radikal bebas, lalu terdapat alkaloid, yang bertindak sebagai antioksidan dengan memberikan atom hidrogen kepada radikal bebas, dan terdapat flavonoid, yang bertindak sebagai antioksidan secara langsung dengan memberikan ion hidrogen, yang menangkalkan efek berbahaya dari radikal bebas (Widiastini *et al.*, 2021).

Pada ekstrak daun *Moringa oleifera* terbukti positif mengandung flavonoid, alkaloid, dan tanin, serta berdasarkan penelitian menggunakan pelarut etanol dalam meng-estraw daun kelor, diperoleh hasil data pada kadar tanin lebih rendah dibanding perolehan kadar flavonoid pada etanol sehingga dapat disimpulkan bahwa flavonoid lebih dominan dalam daun kelor (Larasati *et al.*, 2021). Beberapa komponen flavonoid, yaitu quercetin, dan

antosianin terdapat dalam ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* (Hidayati *et al.*, 2021).

Menurut penelitian Widiastiani, didapatkan asam askorbat, atau vitamin C, ditemukan dalam ekstrak etanol daun *Moringa oleifera*. Vitamin ini sangat penting untuk melindungi DNA dan memfasilitasi zat besi diserap oleh tubuh (Widiastini *et al.*, 2021). Beta karoten, yang ditemukan dalam ekstrak etanol daun *Moringa oleifera*, memiliki sifat antioksidan karena kemampuannya untuk menurunkan radikal bebas (Purwanto *et al.*, 2021).

2. 7. Hubungan Antioksidan Dengan Radikal Bebas

Salah satu antioksidan ialah flavonoid dengan kandungan senyawa quercetin paling banyak di dalam daun *Moringa oleifera* (Dewi *et al.*, 2022). Salah satu jenis flavonoid yang disebut quercetin memiliki kinerja untuk mengikat radikal bebas, mencegah pembentukan ROS yang berlebih, yang dapat menurunkan glukosa darah dan resistensi insulin (Dewi *et al.*, 2022). Ketika rantai elektron bocor, oksigen akan terhubung dengan elektron bebas yang muncul, membentuk ROS. Di dalam mitokondria, ROS akan dihasilkan oleh interaksi oksigen dan elektron bebas. Quercetin merupakan kelompok flavonoid yang memiliki kemampuan untuk menemukan ROS, lalu mengikat radikal-radikal ini dengan menyumbangkan atom hidrogen atau mentransfer elektron tunggal, sehingga secara bertahap menghambat aktivitas senyawa ROS.

Selain itu, karena flavonoid memiliki sifat pengikat yang diaktifkan untuk mengikat ion logam dalam tubuh manusia, antara lain Cu dan Fe, di mana ion-ion logam ini dapat mengkatalisis reaksi yang akan menghasilkan radikal bebas, maka senyawa quercetin juga dapat digunakan untuk pengikat unsur logam transisi sehingga mengurangi pembentukan ROS (Satriyani, 2021).

2. 8. Aloksan

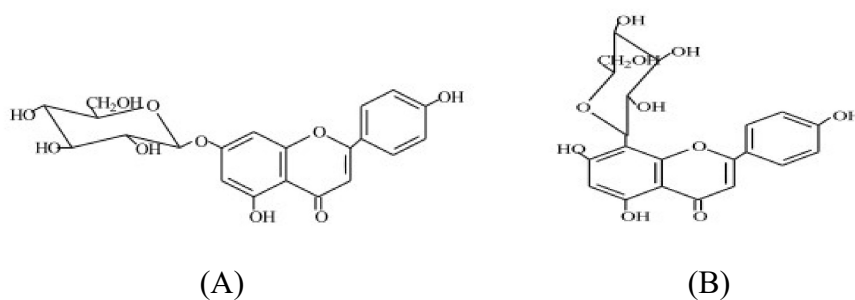
Salah satu senyawa kimia yang dapat digunakan untuk membuat kondisi diabetik pada uji hewan coba (Muqsita *et al.*, 2015). Aloksan mengakibatkan kadar glukosa darah mengalami peningkatan dengan dua cara, yang pertama aloksan dapat memicu pembentukan ROS di dalam sel- β pankreas, dan dalam proses tersebut oksigen reaktif melewati siklus redoks akan menjadi radikal superoksida yang akan memproduksi senyawa reaktif hidroksil yang dapat membuat kerusakan sel beta pankreas, sebagai organ yang bertugas untuk pembuatan hormon insulin sehingga mengganggu pembentukan ataupun sekresi dari insulin dan yang kedua aloksan dapat mempengaruhi homeostatis kalsium dengan mengganggu kerja ion kalsium di dalam sel beta pankreas akibatnya sekresi insulin akan terganggu (Priyanto *et al.*, 2023).

2. 9. Pelarut Etanol

Beberapa alasan penggunaan etanol karena etanol relatif tidak toksik sehingga aman untuk ekstrak digunakan dalam aplikasi makanan dan medis, serta sangat baik untuk mengekstraksi komponen flavonoid (Hakim & Saputri, 2020). Flavonoid, tanin, dan alkaloid diekstraksi dari daun *Moringa oleifera* menggunakan proses maserasi dalam larutan etanol 70% (Saputra *et al.*, 2020). Selain itu, dibandingkan dengan etanol, menurut penelitian Rizkayanti *et al.* mengenai aktivitas antioksidan ekstrak daun *Moringa oleifera* dengan menggunakan pelarut air menunjukkan bahwa kemampuan untuk menangkap radikal bebas termasuk kategori kuat, sedangkan pelarut etanol termasuk kategori sangat kuat, serta dapat dilakukan pengujian aktivitas antioksidan pada bahan yang telah diolah menjadi bubuk atau tepung daun *Moringa oleifera* (Rizkayanti *et al.*, 2017). Hal ini konsisten dengan gagasan yang dikemukakan oleh Parwata, yang menyatakan bahwa molekul aktif polar, seperti o-glikosida flavonoid, dapat ditarik ke pelarut air.

Flavonoid o-glikosida adalah flavonoid yang mengandung satu atau lebih gugus hidroksil yang terikat pada satu atau lebih gula melalui ikatan hemiasetal, namun ketika gula-gula ini ditambahkan ke dalam flavonoid atau terglukosilasi, potensi mereka sebagai antioksidan untuk menangkal radikal bebas akan berkurang, sehingga kemampuan menangkap radikal bebas dari pelarut air kurang dibandingkan dengan pelarut etanol. Hal ini dikarenakan pelarut etanol memiliki kemampuan untuk menarik senyawa aktif polar berupa flavonoid c-glikosida, dan salah satu mekanisme utama aktivitas antioksidan flavonoid adalah dengan memasok atom hidrogen dari gugus hidroksil (OH) ke radikal bebas, yang akan membantu mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas tersebut.

Flavonoid c-glikosida adalah molekul flavonoid yang mengandung lebih sedikit gula terikat daripada o-glikosida, karena mereka memiliki gula yang terikat pada atom karbon dalam struktur flavonoid karena lebih mudah berinteraksi dengan radikal bebas yang dapat merusak sel-sel tubuh, flavonoid c-glikosida memiliki efek antioksidan yang lebih besar (Parwata, 2016). Flavonoid o-glikosida dan flavonoid c-glikosida dapat dilihat pada **Gambar 2.6** dan **Gambar 2.7**.



Gambar 2. 5 Flavonoid O-Glikosida (A), Flavonoid C-Glikosida (B)

2. 10. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar

2. 10. 1. Taksonomi



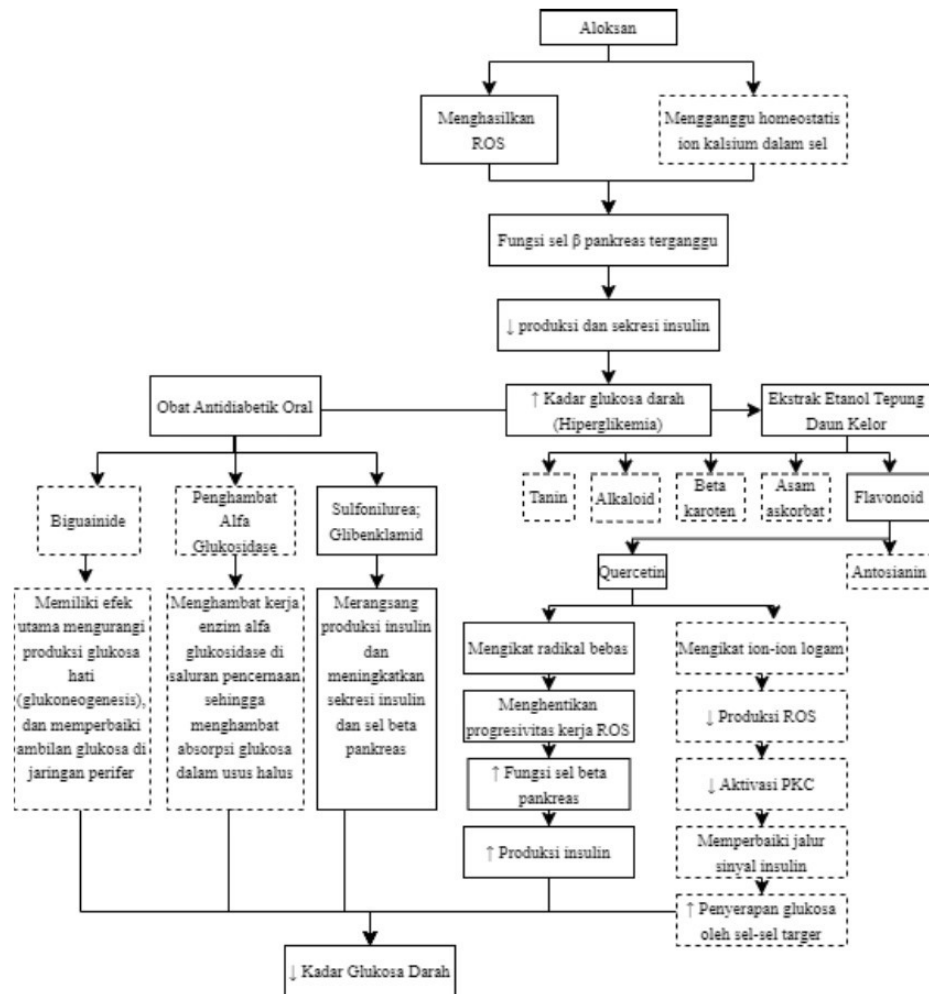
Gambar 2. 6 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi dari tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar antara lain, kingdom Animalia, filum Chordata, sub filum Vertebrata, kelas Mammalia, ordo Rodentia, famili Murinae, genus Rattus, spesies *Rattus norvegicus*, serta galur Wistar (Nawadi, 2021).

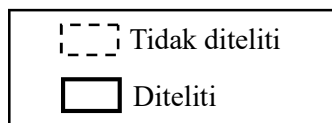
2. 10. 2. Morfologi

Tikus *Rattus norvegicus* digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian ini karena refleksnya yang cepat dan struktur anatomi tubuh yang hampir mirip seperti manusia (Irdalisa *et al.*, 2021). Tikus *Rattus norvegicus* adalah salah satu hewan percobaan yang sering digunakan di laboratorium karena kemudahan pemeliharannya, kesehatannya yang relatif baik, dan kesesuaiannya untuk berbagai macam percobaan, serta memiliki pola makan yang omnivora seperti manusia, mudah diberikan perlakuan melalui oral (Shidiq, 2019). Tikus *Rattus norvegicus* dapat diperoleh darahnya dalam jumlah yang cukup besar dan umumnya mudah dikendalikan. Ciri-ciri morfologi tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar antara lain warna tubuh putih, mata merah, kepala dan ekor yang lebih pendek dari tubuh (Nawadi, 2021).

2.11. Kerangka Teori

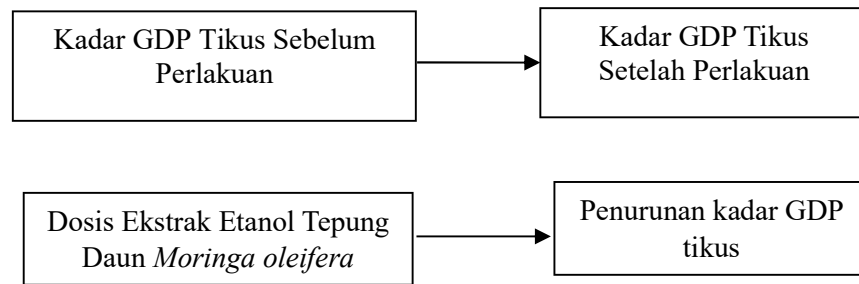


Keterangan:



Gambar 2. 7 Kerangka Teori (Dewi *et al.*, 2022; Hidayati *et al.*, 2021; Priyanto *et al.*, 2023; Purwanto *et al.*, 2021; Saputra *et al.*, 2020; Satriyani, 2021; Widiana & Mariant, 2022; Widiastini *et al.*, 2021)

2. 12. Kerangka Konsep



Gambar 2. 8 Kerangka Konsep

2. 13. Hipotesis

1. **H0:** Tidak terdapat perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa tikus *Rattus norvegicus* jantan galur wistar yang diinduksi aloksan sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera*.
H1: Terdapat perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa tikus *Rattus norvegicus* jantan galur wistar yang diinduksi aloksan sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera*.

2. **H0:** Tidak terdapat perbedaan penurunan kadar glukosa darah puasa tikus *Rattus norvegicus* jantan galur wistar yang diinduksi aloksan antar tiap kelompok perlakuan pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera*.
H1: Terdapat perbedaan penurunan kadar glukosa darah puasa tikus *Rattus norvegicus* jantan galur wistar yang diinduksi aloksan antar tiap kelompok perlakuan pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera*.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3. 1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah *true experimental* dan metode rancangan penelitian menggunakan *randomized pre and post control group design*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* yang diinduksi aloksan.

3. 2. Lokasi dan Waktu Penelitian

3. 2. 1. Tempat Penelitian

Tikus jantan *Rattus norvegicus* galur Wistar dipelihara dan diberi ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* sebagai bagian dari penelitian yang dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Di Laboratorium Kimia Organik, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* dibuat.

3. 2. 2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan November 2023 sampai dengan Januari 2024.

3. 3. Populasi dan sampel penelitian

3. 3. 1. Populasi penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang didapatkan dari Institut Pertanian Bogor (IPB) dengan umur 2-3 bulan dan memiliki berat badan 185-215 gr.

3. 3. 2. Sampel penelitian

Rumus Frederer digunakan untuk mendapatkan jumlah minimum ekor tikus per kelompok yang digunakan dalam penelitian eksperimental yaitu dengan rumus berikut ini:

$$\text{Rumus Frederer} = (n-1) (t-1) \geq 15$$

Keterangan:

n : Jumlah sampel tiap kelompok perlakuan

t : Jumlah kelompok perlakuan

Terdapat 7 kelompok perlakuan pada penelitian ini, yaitu kelompok kontrol negatif (KN) berisi kelompok tikus yang hanya diberi makan pakan dan minum akuades tanpa diinduksi aloksan, kelompok kontrol positif (KP) berisi tikus yang diinduksi aloksan 125 mg/kgBB, lalu diberi perlakuan glibenklamid 0,126 mg/200 grBB, sedangkan kelompok perlakuan 1 (P1) berisi tikus yang diinduksi aloksan 125 mg/kgBB, lalu diberi perlakuan ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* dosis 1000 mg/KgBB, kelompok perlakuan 2 (P2) berisi tikus yang diinduksi aloksan 125 mg/kgBB, lalu diberi perlakuan ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* dosis 500 mg/KgBB, kelompok perlakuan 3 (P3) berisi tikus yang diinduksi aloksan 125 mg/kgBB, lalu diberi perlakuan ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* dosis 250 mg/KgBB, kelompok perlakuan 4 (P4) berisi tikus yang diinduksi

aloksan 125 mg/kgBB, lalu diberi perlakuan ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* dosis 125 mg/KgBB, serta kelompok perlakuan 5 (P5), yaitu berisi tikus yang diinduksi aloksan 125 mg/kgBB, lalu diberi perlakuan ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* dosis 62,5 mg/KgBB dan didapatkan $t = 7$, nilai n diperoleh sebagai berikut:

$$\begin{aligned} (n-1)(t-1) &\geq 15 \\ (n-1)(7-1) &\geq 15 \\ 6n-6 &\geq 15 \\ 6n &\geq 21 \\ n &\geq 3,5 \rightarrow 4 \end{aligned}$$

Berdasarkan rumus Frederer, diperoleh jumlah tikus yang akan digunakan setelah dilakukan pembulatan menjadi 4 ekor per kelompok dengan total tikus yang digunakan dalam penelitian ini ialah 28 ekor. Di dalam penelitian, untuk menghindari *drop out*, maka setiap kelompok diberikan tambahan sampel dengan proporsi antisipasi *drop out* adalah dengan menambah 10% sehingga dapat dilakukan perhitungan berikut ini:

$$N = n \div (1-f)$$

Keterangan:

N: Besar sampel koreksi

n: Besar sampel awal

f: Perkiraan proporsi dropout sebesar 10%

Dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} N &= 4 \div (1-f) \\ N &= 4 \div (1-100\%) \\ N &= 4 \div (1-0,1) \\ N &= 4 \div 0,9 \\ N &= 4,44 \rightarrow 5 \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan tersebut maka terdapat 4,44 tikus dengan pembulatan menjadi 5 tikus tiap 1 kelompok yang akan digunakan pada penelitian ini. Sehingga total sampel yang akan digunakan adalah sebesar 35 tikus dengan tiap kelompok terdapat 5 ekor tikus, selanjutnya tikus akan dimasukkan ke kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan yang dibagi secara acak.

3. 4. Kriteria Sampel

A. Kriteria inklusi

1. Tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar
2. Sehat dan normoglikemia
3. Usia 2-3 bulan
4. Berat badan 200 ± 15 gr, yaitu 185-215 gr

B. Kriteria eksklusi

1. Kadar glukosa darah tikus setelah diinduksi aloksan sebesar <126 mg/dL.

3. 5. Variabel Penelitian

3. 5. 1. Variabel Independen

Variabel independen pada penelitian ini, yaitu dosis ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* dan kadar glukosa darah puasa tikus sebelum perlakuan

3. 5. 2. Variabel Dependen

Variabel dependen pada penelitian ini, yaitu kadar glukosa darah puasa tikus setelah perlakuan.

3. 6. Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Dosis Ekstrak tepung daun <i>Moringa oleifera</i> (Variabel independen)	Dosis Ekstrak tepung daun <i>Moringa oleifera</i> dengan penentuan dosis berdasarkan penelitian sebelumnya diperoleh nilai ED ₅₀ pada ekstrak etanol daun ubi jalar ungu sebesar 299,31 mg/kgBB. Pada penelitian ini dosis tengahnya yaitu 250 mg/kgBB	Sprit 3 cc, sonde, dan tabung ukur untuk takaran dosis	Dosis 62,5 mg/kgBB/ hari, 125 mg/kgBB/ hari, 250 mg/kgBB/ hari, 500 mg/kgBB/hari, dan 1000 mg/kgBB/hari	Ordinal
Penurunan glukosa darah puasa tikus jantan galur Wistar setelah perlakuan (Variabel dependen)	Penurunan kadar glukosa darah puasa diukur dengan mengukur selisih dari kadar glukosa darah puasa setelah perlakuan ke kadar glukosa darah puasa sebelum perlakuan	Glukometer	Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa	Rasio
Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Sebelum perlakuan (variabel independen)	Pemeriksaan kadar gula darah puasa adalah pemeriksaan yang dilakukan setelah berpuasa selama 8-10 jam. Pengukuran dilakukan darah sebelum perlakuan	Glukometer	Kadar Glukosa Darah Puasa	Rasio
Kadar glukosa darah puasa tikus jantan galur Wistar setelah perlakuan (Variabel dependen)	Pemeriksaan kadar gula darah puasa adalah pemeriksaan yang dilakukan setelah berpuasa selama 8-10 jam. Pengukuran dilakukan darah setelah perlakuan	Glukometer	Kadar Glukosa Darah Puasa	Rasio

3. 7. Alat dan Bahan Penelitian

3. 7. 1. Alat Penelitian

Botol minum tikus, kandang tikus yang terdiri dari kawat dan plastik, spuit 1 cc dan 3 cc, sonde lambung, jarum suntik no. 26, alkohol swab, ukur, pipet tetes, labu ukur, neraca analitik, *rotatory evaporator*, *rotatory vacuum evaporator*, corong bucher, kertas saring, handscoen, alat *Easy Touch* GCU (*Glucose, Cholesterol, and Urid Acid*) yang sudah terkalibrasi, strip glukosa, dan gunting bedah.

3. 7. 2. Bahan Penelitian

Tepung daun *Moringa oleifera*, glibenklamid, pakan tikus, aloksan monohidrat, akuades, Na CMC 1%, NaCl 0,9%, dan etanol 70% merupakan bahan yang digunakan dalam penelitian.

3. 8. Prosedur Penelitian

3. 8. 1. Pemeliharaan Tikus Hewan Coba

Sebelum perlakuan, tikus-tikus tersebut diaklimatisasi untuk menyesuaikan diri selama tujuh hari di *Animal House* Fakultas Kedokteran. Terdapat satu kelompok tikus (total lima ekor) dalam satu kandang. Untuk menjaga kesehatan tikus, makanan dan air minum dalam bentuk akuades diberikan secara oral *ad libitum* dalam wadah terpisah dan diganti setiap hari. Setiap tiga hari sekali, kandang tikus dibersihkan dan sekamnya diganti. Pada hari kelima belas setelah aklimatisasi, berat badan tikus diukur untuk memastikan dosis ekstrak sebelum diberikan intervensi.

3. 8. 2. Pembuatan Ekstrak Tepung Daun *Moringa oleifera*

Tepung daun *Moringa oleifera* dengan nama produk Safiya *Moringa powder* dibeli dengan kualitas baik. Tepung daun *Moringa oleifera* yang sudah didapatkan tersebut kemudian dihitung beratnya menggunakan timbangan. Metode ekstraksi maserasi digunakan pada penelitian ini. Dalam wadah tertutup, 2L pelarut etanol 70% dimaserasi selama tiga hari dengan tepung daun *Moringa oleifera*, kemudian disaring untuk menghilangkan residu dari filtrat. Setelah proses maserasi, maserat yang dihasilkan dievaporasi pada suhu 40°C dalam *rotary evaporator* untuk menghasilkan ekstrak pekat. Tujuan evaporasi adalah untuk memisahkan bahan aktif dalam tepung daun *Moringa oleifera* dari pelarutnya (Handoyo, 2020).

A. Penetapan Dosis Pemberian Ekstrak Etanol Tepung Daun *Moringa oleifera*

Pemilihan variasi dosis berdasarkan pada penelitian yang dilakukan oleh Amalia, yaitu aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun ubi jalar ungu didapatkan ED₅₀ pada tikus *Rattus norvegicus* jantan Wistar yang diinduksi aloksan sebesar 299,311 mg/kgB, lalu dipilih dosis tengah yaitu 250 mg/kgBB dengan kelipatan 2 dosis ke arah atas dan ke arah bawah dengan sehingga didapatkan variasi dosis 1000, 500, 250, 125, 62,5 mg/kgBB (Amalia, 2021). Ekstrak etanol daun ubi jalar memiliki kandungan aktif sama seperti ekstrak tepung daun *Moringa oleifera*, diantaranya alkaloid, tanin, serta flavonoid salah satunya antosianin.

Rekomendasi 10 mL/kgBB untuk pemberian obat oral pada tikus uji. Jumlah pemberian obat oral yang baik untuk tikus adalah 2 mL/200grBB jika berat rata-rata tikus diyakini 200 gr (Amalia, 2021).

B. Pembuatan Dosis Ekstrak Etanol Tepung Daun *Moringa oleifera* Dosis 1000 mg/KgBB

Ekstrak etanol 70% tepung daun *Moringa oleifera* dengan dosis 1000 mg/kgBB dibuat sebagai larutan induk (larutan I) karena dosis 1000 mg/kgBB adalah dosis yang paling besar yang digunakan dalam penelitian ini.

Dosis pemberian untuk hewan ialah: $1000 \text{ mg/kgBB} = 1000 \text{ mg}/1000\text{g} \times 200 \text{ g} = 200 \text{ mg}/200\text{g}$

Konsentrasi untuk dosis 1000 mg/kgBB:

VAO = (Dosis hewan \times Bobot hewan) \div Konsentrasi

2 mL = (200 mg/200grBB \times 200 gr) \div Konsentrasi

Konsentrasi = 200 mg \div 2 mL

Konsentrasi = 100 mg/mL

Tiga puluh mililiter sediaan yang mengandung dosis 1000 mg/kgBB disiapkan. Untuk membuat sediaan, 3 gr ekstrak disuspensikan dalam larutan Na CMC 1% hingga volumenya mencapai 30 mL, menghasilkan konsentrasi 100 mg/mL. Tiga gram ekstrak disuspensikan ke 15 mL larutan Na CMC 1% untuk membuat sediaan. Setelah campuran homogen, campuran tersebut dipindahkan ke gelas ukur 30 mL, dan akuades ditambahkan sampai volume yang diinginkan tercapai. Campuran tersebut kemudian diaduk untuk memastikan homogenitasnya. Dua mililiter sediaan diberikan kepada tikus.

Persiapan suspensi Na CMC 1% melibatkan penimbangan satu gram bubuk Na CMC, melarutkannya dalam 100 mililiter air panas, dan mengaduk campuran secara menyeluruh untuk membuat suspensi Na CMC.

C. Pembuatan Dosis Ekstrak Etanol Tepung Daun *Moringa oleifera* Dosis 500 mg/KgBB

Pembuatan sediaan ekstrak dosis 500 mg/kgBB, yaitu ambil 15 mL larutan I (1000 mg/kgBB) dan masukkan ke dalam gelas ukur 30 mL. Sebanyak 2 mL sediaan diberikan kepada tiap tikus setelah 15 mL larutan 1 ditambahkan akuades ke dalam labu ukur hingga volumenya mencapai 30 mL dan campuran diaduk hingga homogen.

D. Pembuatan Dosis Ekstrak Etanol Tepung Daun *Moringa oleifera* Dosis 250 mg/KgBB

Pembuatan sediaan ekstrak dosis 250 mg/kgBB, yaitu ambil 15 mL larutan II (500 mg/kgBB) dan masukkan ke dalam gelas ukur 30 mL. Sebanyak 2 mL sediaan diberikan kepada tiap tikus setelah 15 mL larutan 1 ditambahkan akuades ke dalam labu ukur hingga volumenya mencapai 30 mL dan campuran diaduk hingga homogen.

E. Pembuatan Dosis Ekstrak Etanol Tepung Daun *Moringa oleifera* Dosis 125 mg/KgBB

Pembuatan sediaan ekstrak dosis 125 mg/kgBB, yaitu ambil 15 mL larutan III (250 mg/kgBB) dan masukkan ke dalam gelas ukur 30 mL. Sebanyak 2 mL sediaan diberikan kepada tiap tikus setelah 15 mL larutan 1 ditambahkan akuades ke dalam labu ukur hingga volumenya mencapai 30 mL dan campuran diaduk hingga homogen.

F. Pembuatan Dosis Ekstrak Etanol Tepung Daun *Moringa oleifera* Dosis 62,5 mg/KgBB

Pembuatan sediaan ekstrak dosis 62,5 mg/kgBB, yaitu ambil 15 mL larutan IV (125 mg/kgBB) dan masukkan ke dalam

gelas ukur 30 mL. Sebanyak 2 mL sediaan diberikan kepada tiap tikus setelah 15 mL larutan 1 ditambahkan akuades ke dalam labu ukur hingga volumenya mencapai 30 mL dan campuran diaduk hingga homogen.

3. 8. 3.Pembuatan Glibenklamid

Pemilihan glibenklamid sebagai kontrol positif untuk mengevaluasi sejauh mana intervensi dengan ekstrak tepung daun kelor dapat meniru efek positif dapat membuat glukosa darah turun yang memang sudah terbukti hasilnya. Glibenklamid bekerja di dalam tubuh dengan meningkatkan sintesis insulin dan meningkatkan jumlah insulin yang dikeluarkan oleh sel beta pankreas. Glibenklamid memiliki dosis terapeutik 5 mg untuk manusia. Hal tersebut selaras dengan tujuan penggunaan ekstrak tepung daun kelor, yang bertujuan untuk menghambat progresivitas kerja ROS dan menurunkan produksi ROS. Dengan menurunkan produksi ROS, diharapkan sel beta pankreas dapat memproduksi dan mensekresi insulin dengan lebih efektif. Oleh karena itu, glibenklamid digunakan sebagai kontrol positif untuk memberikan landasan yang kuat dalam mengevaluasi potensi efek ekstrak tepung daun kelor dalam mengatur kadar gula darah (Widiana & Mariant, 2022).

Glibenklamid memiliki dosis terapeutik 5 mg untuk manusia. Pada tikus dengan berat 200 gram, tingkat konversi dosis untuk orang dengan berat 70 kg adalah 0,018 (Rosa & Lestari, 2018). Dengan demikian, $70/50 \times 5 \times 0,018 = 0,126$ mg/200grBB adalah dosis untuk tikus 200 gram. Glibenklamid dapat digunakan sebagai kontrol positif dalam peningkatan sekresi insulin dan menghindari gangguan pengambilan glukosa oleh sel yang bergantung pada insulin (Pangestuti *et al.*, 2015). Pembuatan sediaan glibenklamid dengan cara mencampurkan obat

glibenklamid dengan akuades hingga homogen. Dosis glibenklamid yang digunakan yaitu 0,126 mg/200 grBB/hari.

Rekomendasi 10 mL/kgBB untuk pemberian obat oral pada tikus uji. Jumlah pemberian obat oral yang baik untuk tikus adalah 2 mL/200grBB jika berat rata-rata tikus diyakini 200 gr (Amalia, 2021).

$$\text{VAO} = (\text{Dosis hewan} \times \text{Bobot hewan}) \div \text{Konsentrasi}$$

$$2 \text{ mL} = (0,126 \text{ mg}/200\text{grBB} \times 200 \text{ gr}) \div \text{Konsentrasi}$$

$$\text{Konsentrasi} = 0,126 \text{ mg} \div 2 \text{ mL}$$

$$\text{Konsentrasi} = 0,063 \text{ mg/mL}$$

Larutan glibenklamid 0,063 mg/mL dibuat larutan per hari sebanyak 16 mL, yaitu glibenklamid sebanyak 1,008 mg dicampurkan dengan akuades hingga volume larutan mencapai 16 mL dan larutan tersebut homogen.

3. 8. 4. Pembuatan Aloksan

Menurut penelitian Nasution tahun 2018, Tikus diberi aloksan monohidrat 125 mg/kgBB secara intramuskular sebagai dosis tunggal untuk menciptakan diabetes eksperimental hiperglikemik. Sebelum disuntik, tikus dipuasakan selama 8-10 jam namun tetap diberi minum (Nasution *et al.*, 2018). Setelah 72 jam, dampak hiperglikemik akan muncul (Kurniawaty & Lestari, 2016). Tikus diberi makan makanan dan akuades selama 3 hari, lalu besok harinya kadar glukosa darah tikus diukur. Tikus dianggap mengalami hiperglikemia jika kadar GDP lebih besar atau sama dengan 126 mg/dL. Aloksan dipilih sebagai agen penginduksi kondisi diabetik karena kemampuannya untuk mengkondisikan hewan uji dengan cara yang mirip dengan pasien DM (Irdalisa *et al.*, 2021).

Rekomendasi 10 mL/kgBB untuk pemberian obat otal pada tikus uji. Jumlah pemberian obat oral yang baik untuk tikus adalah 2 mL/200grBB jika berat rata-rata tikus diyakini 200 gr (Amalia, 2021). Berikut perhitungan untuk menentukan konsentersasi dosis pemberian aloksan pada tikus:

$$\begin{aligned} \text{Dosis pemberian} &= (125 \text{ mg} \div 1000 \text{ g}) \times 200 \text{ g} \\ &= 25 \text{ mg}/200 \text{ grBB} \end{aligned}$$

$$\text{VAO} = (\text{Dosis hewan} \times \text{Bobot hewan}) \div \text{Konsentersasi}$$

$$2 \text{ mL} = (25 \text{ mg}/200 \text{ grBB} \times 200 \text{ gr}) \div \text{Konsentersasi}$$

$$\text{Konsentersasi} = 25 \text{ mg} \div 2 \text{ mL}$$

$$\text{Konsentersasi} = 12,5 \text{ mg/mL}$$

Larutan aloksan 125 mg/kgBB dibuat larutan induk sebanyak 60 mL, yaitu aloksan sebanyak 750 mg ke dalam Nacl 0,9% hingga mencapai volume 60 mL.

3. 9. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penelitian dan Antisipasi

1. Umur

Umur merupakan karakteristik yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Pada tikus *Rattus norvegicus* terjadi peningkatan massa sel β yang memproduksi insulin dari akhir masa janin hingga 100 hari pascakelahiran (Ghasemi *et al.*, 2021; Marrif & Al-Sunousi, 2016). Hal tersebut dapat berkontribusi pada peningkatan produksi insulin dan kemampuan tubuh untuk mengatur kadar glukosa darah sehingga kriteria inklusi umur 2-3 bulan pada penelitian sesuai agar didapatkan kadar glukosa darah awal tikus yang normal.

2. Berat badan

Berat badan merupakan karakteristik yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Pada penelitian Hafizur *et al.* tahun 2015, berat badan

model tikus Wistar pre-diabetes usia 8-12 minggu ialah kisaran 190-225 kg (Hafizur *et al.*, 2015). Kriteria inklusi pada penelitian ini ialah berat badan 185-215 kg mengantisipasi risiko obesitas yang dapat menjadi faktor risiko dari DM.

3. Jenis Kelamin

Jenis kelamin yang digunakan adalah jantan karena tidak mengalami fluktuasi hormonal, seperti jenis kelamin betina karena ditakutkan dapat mempengaruhi hasil penelitian (Bachmid *et al.*, 2015). Estrogen dan progesteron adalah dua hormon yang berbeda dan memiliki dampak yang berlawanan terhadap kadar glukosa darah. Hormon progesteron, yang memiliki sifat anti-insulin dan dapat membuat sel menjadi kurang sensitif terhadap insulin, yang menyebabkan resistensi insulin dalam tubuh dan meningkatkan kadar glukosa darah, dan reseptor hormon estrogen pada sel β pankreas, yang menyebabkan pelepasan insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah (Primadina, 2015).

4. Suhu Lingkungan

Suhu lingkungan dapat mempengaruhi regulasi glukosa darah pada tikus. Tikus akan mengalami kadar glukosa darah puasa yang meningkat ketika suhu 15°C. Peraturan dan pedoman mengharuskan tikus ditempatkan pada suhu 20–26°C (Dudele *et al.*, 2015). Tikus pada penelitian akan menempati ruangan di *Animal House* yang memiliki suhu 20-25 °C sehingga dapat menjaga kadar glukosa darah tikus tetap normal.

3. 10. Perlakuan Hewan Coba

Pada prosedur sebelumnya tikus diaklimatisasi selama 2 minggu, setelah proses aklimatisasi kemudian tikus di timbang dengan timbangan analitik

untuk melihat berat badan tikus, selanjutnya, tikus sebelum dilakukan pemeriksaan kadar GDP awal akan dipuasakan selama 8-10 jam.

Tahap selanjutnya dilakukan pengukuran GDP awal tikus yang diteliti untuk mengetahui apakah kadar GDP tikus yang diteliti normal atau mengalami kondisi hiperglikemia, dengan kadar GDP normal, yaitu sebesar <126 mg/dL menggunakan alat glukometer dengan prosedur penanganan tikus dengan cara tikus jantan dewasa ditangkap dengan memegang dasar atau sepertiga tengah ekor dengan jari. Setelah ditangkap tikus dapat dikendalikan dengan menggenggam kulit dibelakang leher dan telinga menggunakan ibu jari dan telunjuk, lalu memegang ekor terhadap telapak tangan menggunakan tangan. Jumlah darah yang diperlukan untuk mengukur kadar GDP adalah sekitar 0,05 mL, atau satu tetes, yang diambil melalui ujung ekor tikus setelah disterilkan dengan alkohol 70% dan dipotong tipis. Maksimal 1 mm yang dapat dipotong dari ujung ekor, dan hanya 5 kali diperbolehkan ekor untuk dipotong selama penelitian. Setelah menempelkan strip glukosa darah ke dalam darah hingga ruang kosong pada strip terisi, layar monitor perangkat akan menampilkan angka setelah 1 menit (Samsuri *et al.*, 2020).

Selanjutnya, tikus akan diinduksi aloksan monohidrat 125 mg/kgBB secara intramuskular di otot paha menggunakan spuit ukuran 3 cc disertai jarum ukuran 26, serta ditunggu selama tiga hari. Setelah pemberian aloksan tikus satu persatu dipisahkan dan ditempatkan di kandang.

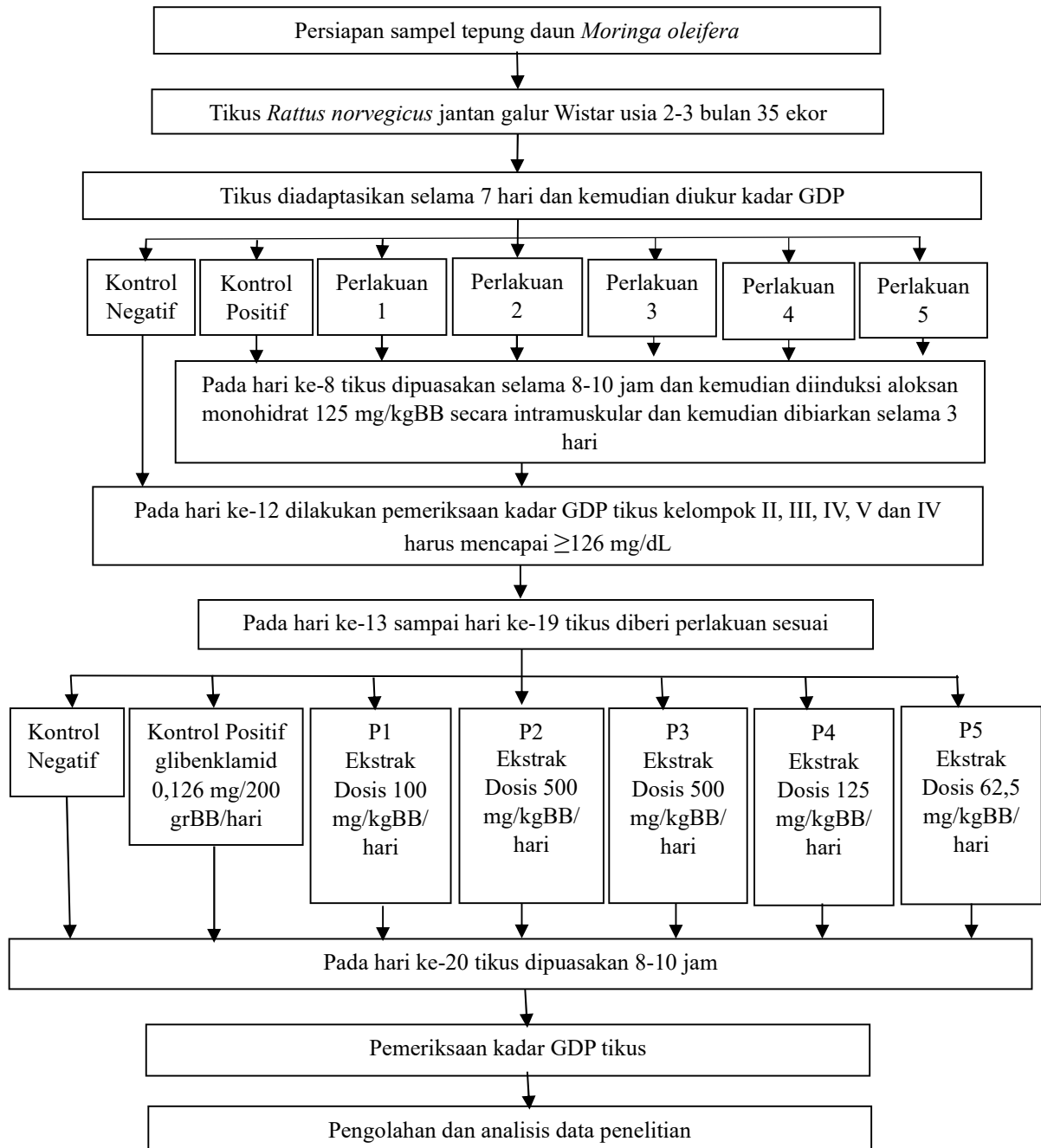
Kandang dipisahkan sesuai dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, kemudian diberi label untuk pembeda tiap kelompok kontrol ataupun kelompok perlakuan per ekor tikus dan disimpan di rak yang telah disediakan.

Tahap selanjutnya ialah sesudah tikus dipuasakan 8-10 jam, tiap tikus diukur kembali kadar GDP setelah penginduksian aloksan dengan cara menggunakan prosedur yang sama seperti sebelumnya dan dicatat dibuku

laporan. Tikus harus memenuhi kriteria DM dimana setelah penginduksian aloksan tikus diharuskan mempunyai kadar GDP ≥ 126 mg/dL.

Selama 7 hari tiap kelompok tikus diberikan kontrol serta perlakuan sesuai dengan prosedur yang sudah di tetapkan. Setelah 7 hari mendapatkan perlakuan, selanjutnya tikus dipuasakan kembali selama 8-10 jam, setelah itu dilakukan pengukuran kadar GDP akhir tikus untuk menilai apakah ada penurunan pada kadar GDP tikus sebelum dan setelah dilakukan perlakuan, lalu hasil akhir dicatat dibuku laporan. Selanjutnya tikus akan diterminasi dengan *ketamine* dan *xylazine* sebagai *anesthesia* dan *euthanasia*. Bangkai tikus akan dikumpulkan dan dikremasi.

3. 11. Alur Perlakuan



Gambar 3. 1 Alur Perlakuan

3. 12. Analisis Data

1. Analisis data menggunakan uji T berpasangan karena data yang digunakan berbentuk kategorik-numerik berpasangan. Tujuan uji ini untuk menganalisis adanya perbedaan kadar GDP sebelum dan setelah intervensi pada semua kelompok. Sebelum dilakukan uji tersebut data dilakukan uji normalitas terlebih dahulu untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Jenis uji normalitas yang digunakan adalah *Shapiro Wilk* karena sampel kurang dari 50 dan data dapat dikatakan terdistribusi normal apabila signifikansinya $>0,05$. Selanjutnya, didapatkan data terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji T berpasangan. Apabila ditemukan perbedaan antara kedua variabel (kadar GDP sebelum dan setelah perlakuan), maka didapatkan nilai signifikasinya (*2-tailed*) $<0,05$.
2. Selanjutnya, dilakukan uji *one-way ANOVA* karena data berbentuk kategorik-numerik tidak berpasangan dan terdiri dari >2 kelompok serta data terdistribusi normal. Apabila pada uji *one way ANOVA* didapatkan nilai $p<0,05$, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa setelah perlakuan diantara beberapa kelompok yang berbeda. Lalu, dilanjutkan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Data didapatkan homogen maka dapat dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD*.
3. Analisis uji probit dilakukan untuk mendapatkan nilai ED_{50} ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* terhadap penurunan glukosa darah.

3. 13. Etika penelitian

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung telah menyetujui penelitian ini dengan nomor surat 55/UN26.18/PP.05.02.00/2023.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5. 1. Kesimpulan

1. Terdapat perbedaan rerata kadar glukosa darah tikus *Rattus Norvegicus* jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera*.
2. Terdapat perbedaan rerata penurunan kadar glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan antar kelompok setelah pemberian ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera*.
3. Nilai ED₅₀ ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera* terhadap penurunan glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan sebesar 1447,84 mg/kgBB.

5. 2. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan pelarut lain, seperti air, pelarut n-heksana, dan pelarut metanol sehingga dapat membandingkan efek yang diberikan dengan pelarut etanol pada ekstrak tepung daun *Moringa oleifera*.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas dari ekstrak etanol tepung daun *Moringa oleifera*.

DAFTAR PUSTAKA

- Afrianti R, Azynela L, Kurniati S. 2018. Pengaruh pemberian fraksi etil asetat kulit ubi jalar ungu terhadap kadar malondialdehid (MDA) serum mencit putih jantan hiperglikemia. *Scientia: Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*. 8(2): 144–52.
- Amalia M. 2021. Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas l. poir*) terhadap tikus jantan putih galur Wistar yang diinduksi aloksan. [Skripsi]. Palembang: Universitas Sriwijaya
- Amir SMJ, Wungouw H, Pangemanan D. 2015. Kadar glukosa darah sewaktu pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Puskesmas Bahu Kota Manado. *Jurnal E-Biomedik (EBM)*. 3(1): 32–40.
- Andreani FV, Belladonna M, Hendrianingtyas M. 2018. Hubungan antara gula darah sewaktu dan puasa dengan perubahan skor NIHSS pada stroke iskemik akut. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 7(1): 185–98.
- Anggeria E. 2021. *Perawatan diri pada pasien pada pasien diabetes melitus*. 4–5. Prima Indonesia University Press.
- Bachmid N, Sangi MS, Pontoh JS. 2015. Uji aktivitas antikolesterol ekstrak etanol daun patikan emas (*Euphorbia prunifolia Jacq.*) pada tikus Wistar yang hiperkolesterolemia. *Jurnal Mipa Unsrat*. 4(1): 29–35.
- Bogoriani NW, Putra AAP, Heltyani WE. 2019. The effect of intake duck egg yolk on body weight, lipids profile and atherosclerosis disease in male Wistar rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 1(57): 926–32.
- Dewi M, Suryono S, Wulandari P. 2022. Aktivitas renoprotektif daun kelor (*Moringa oleifera Lamk*) pada tikus model diabetes mellitus tipe 2. *Jurnal Pharmascience*. 9(2): 201.
- Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung. 2021. Profil kesehatan Kota Bandar Lampung tahun 2021. Bandar Lampung: Dinkes Kota Bandar Lampung.
- Dudele A, Rasmussen GM, Mayntz D, Malte H, Lund S, Wang T. 2015. Effects of ambient temperature on glucose tolerance and insulin sensitivity test outcomes in normal and obese c57 male mice. *Physiological Reports*. 3(5): 1–8.

- Fahmi NF, Firdaus N, Putri N. 2020. Pengaruh waktu penundaan terhadap kadar glukosa darah sewaktu dengan metode poct pada mahasiswa. *Ilmiah Ilmu Keperawatan*. 11(2): 1–11.
- Faida AN, Santik YDP. 2020. Kejadian diabetes melitus tipe I pada usia 10-30 tahun. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*. 4(1): 33–42.
- Fransiska. 2019. Ototoksitas aminoglikosida. *Keluwih: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*. 1(1): 37–47.
- Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. 2021. The laboratory rat: Age and body weight matter. *Excli Journal*. 20: 1431–45.
- Guyton AC, Hall JE. 2014. *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi 12. 939–49. Jakarta: EGC.
- Hafizur RM, Raza SA, Chishti S, Shaukat S, Ahmed A. 2015. A ‘Humanized’ rat model of pre-diabetes by high fat diet-feeding to weaning wistar rats. *Integrative Obesity and Diabetes*. 1(2): 44–8.
- Hakim AR, Saputri R. 2020. Narrative review: Optimasi etanol sebagai pelarut senyawa flavonoid dan fenolik. *Jurnal Surya Medika (JSM)*. 6(1): 177–80.
- Handoyo DLY. 2020. Pengaruh lama waktu maserasi (perendaman) terhadap kekentalan ekstrak daun sirih (*Piper Betle*). *Jurnal Farmasi Tinctura*. 2(1): 34–41.
- Hendriyani F, Prameswari EF, Suharto A. 2018. Peran vitamin c, vitamin e, dan tumbuhan sebagai antioksidan untuk mengurangi penyakit diabetes melitus. *Jurnal Riset Kesehatan*. 8(1): 36–40.
- Hidayati M, Yaniarto PF, Sulistyowati Y. 2021. Identifikasi senyawa antosianin ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera L.*) dan aktivitas terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Kesehatan Mahasiswa Universitas Kediri*. 3(1).
- IDF. 2021. *IDF diabetes atlas 10th edition*. 12–37. International Diabetes Federation.
- Indriana TE. 2017. Pengaruh Pemberian Seduhan Daun Kelor (*Moringa oleifera*) dan Seduhan Daun Kersen (*Muntingia calabura L*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Melitus di Desa Pangarangan, Kecamatan Kota Sumenep, Kabupaten Sumenep. [Skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga.

- Irdalisa, Safrida, Khairil, Abdullah, Sabri M. 2021. Profil kadar glukosa darah pada tikus setelah penyuntikan aloksan sebagai hewan model hiperglikemik. *Jurnal EduBio Tropika*. 3(1): 25–8.
- Jiwintarum Y, Fauzi I, Diarti MW, Santika IN. 2019. Penurunan kadar gula darah antara yang melakukan senam jantung sehat dan jalan kaki. *Jurnal Kesehatan Prima*. 13(1): 1–9.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. Hasil riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Depkes RI.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Hasil riset kesehatan dasar tahun 2018. Jakarta: Depkes RI.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Riskesdas 2018 Provinsi Lampung. Jakarta: Depkes RI.
- Kementerian Kesehatan RI. 2019. Profil kesehatan Indonesia 2019. Jakarta: Depkes RI.
- Kolczynska K, Loza-Valdes A, Hawro I, Sumara G. 2020. Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: A review. *Lipids in Health and Disease*. 19: 113.
- Krisnadi AD. 2015. *Kelor super nutrisi*. 3. Kelorina.
- Kumar P, Raman T, Swain MM, Mishra R, Pal A. 2017. Hyperglycemia-induced oxidative-nitrosative stress induces inflammation and neurodegeneration via augmented tuberous sclerosis complex-2 (TSC-2) activation in neuronal cells. *Molecular Neurobiology*. 54(1): 238–54.
- Kurniawaty E, Lestari EE. 2016. Uji efektivitas daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) sebagai pengobatan diabetes melitus. *Majority*. 5(2): 32–6.
- Kurniawaty E, Yanita B. 2016. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian diabetes mellitus tipe 2. *Jurnal Majority*. 5(2): 27–31.
- Kusuma IY, Pujiarti Y, Samodra G. 2020. Potensi daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai agen anti-hiperglikemia: Studi literature review. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 12(1): 94–9.
- Larasati T, Mustika Yassi R, Malis E. 2021. Pengaruh jenis pelarut dalam ekstraksi daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap daya mortalitas larva (*Aedes aegypti*). *Jurnal Crystal: Publikasi Penelitian Kimia Dan Terapannya*. 3(1): 12–25.

- Lestari AA, Herilina, Amriana A, Wijaya DP. 2022. Accute toxicity of extract from melinjo (*Gnetum gnemon L*) leaf with fixed dose procedure method. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 9(3): 140–8.
- Mallenakuppe R, Homabalegowda H, Gouri MD, Basavaraju PS, Chandrashekharaiyah UB. 2019. History, taxonomy and propagation of *moringa oleifera* : A Review. *SSR Institute of International Journal of Life Sciences*. 5(3): 2322–7.
- Marrif HI, Al-Sunousi SI. 2016. Pancreatic β cell mass death. *Frontiers in Pharmacology*. 7: 1–16.
- Moodley I. 2017. Acute toxicity of *Moringa oleifera* leaf powder in rats. *Journal of Medical Plants Studies*. 5(5): 180–5.
- Mukhtar D. 2013. Makrofag pada jaringan adiposa obes sebagai penanda terjadinya resistensi insulin. *Majalah Ilmiah Widya*. 3(317): 30–1.
- Murthihapsari, Roreng MK, Parubak A, Rahman A. 2021. Uji aktivitas antimalaria dari *Spons Xestospongia sp.* asal pulau yapen secara in vivo. *Jurnal Kelautan Tropis*. 24(2): 177–84.
- Muqsita V, Sakinah EN, Santosa A. 2015. Efek ekstrak etanol kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar MDA ginjal pada tikus Wistar hiperglikemi. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 3(2): 235–8.
- Nasution DM, Parwata IMO, Suirta IW, Wasudewa KM. 2018. Efektifitas ekstrak air daun gaharu (*Gyrinop versteegii*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus Wistar hiperglikemia. *Jurnal Media Sains*. 2(2): 83–89.
- Nawadi AR. 2021. Pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus lamk.*) terhadap kadar kreatinin pada tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat. [Skripsi]. Makassar: Universitas Hasanuddin.
- Pangestuti LE, Fajrin, FA, Holiday D. 2015. Ekstrak n-heksana daun maja (*Aegle marmelos*) menurunkan kadar LDL mencit diabetes yang diinduksi aloksan. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 3(1): 56–60.
- Parwata IMO. 2016. *Kimia Organik Bahan Alam Flavanoid*. 4–7.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2019. *Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia*. 13–7. Jakarta: PB Perkeni.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2021. *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2021*. 6–12. Jakarta: PB Perkeni.

- Primadina MA. 2015. The effect of menstrual cycle to blood glucose levels. *Majority*. 4(3): 65.
- Priyanto Y, Christijanti W, Marianti A. 2023. Aktivitas antioksidan daun kelor (*Moringa oleifera*) pada tikus diabetik induksi aloksan. *Life Science*. 12(1): 97–106.
- Purwanto DS, Susanti H, Sugihartini, N. 2021. Pengaruh purifikasi terhadap kandungan zat aktif dan aktivitas antioksidan ekstrak etanol 50% daun kelor (*Moringa oleifera L.*). *Jurnal Farmasi Indonesia*. 18(2): 97–108.
- Rachmawati N. 2015. Gambaran kontrol dan kadar gula darah pada pasien diabetes melitus di poliklinik penyakit dalam RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang. [Universitas Diponegoro]. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Rani KC, Jayani NIE, Kresna N, Setiawan F. 2019. *Kajian efektivitas dan keamanan kelor*. Modul Pelatihan. 16–8. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
- Rizkayanti, Wahid A., Diah, M, Rama M. 2017. Uji aktivitas antioksidan-ekstrak air dan ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) leaves. *Jurnal Akademika Kimia*. 6(2): 125–131.
- Rosa Y, Lestari A. 2018. Uji efektivitas ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus L.*) terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih jantan galur Wistar. *Jurnal Kesehatan : Jurnal Ilmiah Multi Sciences*. 8(02): 153–158.
- Samsuri DA, Samsuri, Kendran AAS. 2020. Kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan ragi tape. *Indonesia Medicus Veterinus*. 9(4): 531–9.
- Saputra A, Arfi F, Yulian M. 2020. Literature review: Analisis fitokimia dan manfaat ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*). *Amina*. 2(3): 114–9.
- Satriyani DPP. 2021. Review artikel: Aktivitas antioksidan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*). *Jurnal Farmasi Malahayati*. 4(1): 31–43.
- Setiawan CE, Muflihatin SK. 2020. Hubungan antara dukungan keluarga dengan kadar gula darah pasien diabetes melitus tipe II di Poliklinik PPK 1 Denkesyah. *Borneo Student Research*. 1(3): 2721–5727.
- Shidiq MRH. 2019. Efektivitas tepung daun kelor (*moringa oleifera*) terhadap kadar glukosa darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan. [Skripsi]. Jakarta: Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.
- Shou J, Chen PJ, Xiao WH. 2020. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 12(14): 1–10.

- Siahaan JM, et al. 2022. *Monograf mengungkap peran infusa daun kelor (Moringa oleifera) terhadap gula darah dan kolesterol pada mencit (Mus musculus) yang mengalami ulkus diabetikum*. 33–5. Cirebon: Yayasan Wiyata Besari Samasta.
- Sugihartini N, Nuryanti E. 2017. Formulasi krim ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai sediaan antiaging. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*. 29(1): 1–7.
- Sukreni NM. 2021. Gambaran kadar glukosa darah sewaktu pada lansia di Desa Bayung Gede, Kecamatan Kintamani, Kabupaten Bangli. [Karya Tulis Ilmiah]. Bali: Politeknik Kesehatan Kemenkes Denpasar.
- Tama C, Dewi EN, Ibrahim R. 2012. Pengaruh pemberian ekstrak *Gracilaria verrucosa* terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Saintek Perikanan*. 8(1): 1–6.
- Togo J, Hu S, Li M, Niu C, Speakman JR. 2019. Impact of dietary sucrose on adiposity and glucose homeostasis in C57BL/6J mice depends on mode of ingestion: liquid or solid. *Molecular Metabolism*. 27: 22–32.
- Triawanti. 2017. *Molecular adipocyte: konsep dasar fisiologi dan patologi*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Ulya LF, Sugiarto, Prayitno A. 2018. Pengaruh tepung daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar glukosa darah dan malondialdehid pada tikus diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Gizi Dan Kesehatan*. 3: 28–37.
- Umami AK. 2013. Perbedaan kadar gula darah sebelum dan sesudah senam diabetes pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Persadia Rumah Sakit Sari Asih Ciputat. [Skripsi]. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Utami IK, Sariyani NP, Tandi J. 2022. Potensi ekstrak etanol kulit buah salak terhadap histopatologi pankreas tikus putih jantan diabetes melitus. *Farmakologika Jurnal Farmasi*. 19(1): 21–30.
- Widiana H, Mariant A. 2022. Aktivitas antihiperlikemia dan antioksidan ekstrak daun sirih merah pada tikus. *Journal of Biology*. 11(1): 68–77.
- Widiastini LP, Karuniadi IGAM, Tangkas M. 2021. Senyawa antioksidan ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) di Denpasar Selatan Bali. *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*. 16(1): 135.
- Zajec A, et al. 2022. Pathogenesis of type 1 diabetes: Established facts and new insights. *Genes*. 13.