

Aktivitas Renoprotektif Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk) pada Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2

Miranda Dewi¹, Suryono Suryono^{2*}, Pipiet Wulandari²

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia

²Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia
 Email: suryonofiha@gmail.com

ABSTRAK

Indonesia negara dengan kekayaan alam yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan pangan, papan dan kesehatan. Daun kelor merupakan bagian dari sumber kekayaan alam Indonesia. Daun kelor memiliki senyawa aktif flavonoid yang memiliki khasiat antioksidan sehingga dapat membantu menurunkan stress oksidatif pada multiorgan akibat hiperglikemia, misalnya pada ginjal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lamk.) terhadap kadar serum kreatinin tikus Wistar jantan yang diinduksi streptozotosin. Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental design* dengan rancangan *post test only control group design*. Penelitian ini menggunakan 28 ekor tikus Wistar jantan (*Rattus novergicus*) sebagai populasi dengan berat 200-300 gram yang dibagi menjadi 7 kelompok melalui metode *simple random sampling*. Pemberian dosis ekstrak daun kelor dibagi menjadi 5 kelompok yaitu dengan dosis 62,5 kgBB, 125, 250, 500, dan 1000 mg/kgBB. Analisis data yang digunakan adalah uji korelasi Spearman. Pada penelitian ini menunjukkan $p < 0,001$ yang dapat disimpulkan bahwa adanya korelasi yang signifikan antara dosis ekstrak daun kelor dan kadar serum kreatinin.

Kata Kunci: Daun Kelor, Streptozotosin, Hiperglikemik

ABSTRACT

Indonesia is a country with natural resources that can be used as food, basic necessities and health. Moringa leaves are part of Indonesia's natural resources. Moringa leaves have flavonoid active compounds that have antioxidant properties so that they can help reduce oxidative stress in multiple organs due to hyperglycemia, for example in the kidneys. The purpose of this study was to determine the effect of giving moringa leaf

extract (Moringa oleifera Lamk) on serum creatinine levels of male Wistar rats induced by streptozotocin. This research is a true experimental design with a post test only control group design. This study used 28 male Wistar rats (Rattus novergicus) as a population weighing 200-300 grams which were divided into 7 groups through simple random sampling method. The doses of moringa leaf extract were divided into 5 groupsdoses of 62.5, 125, 250, 500 and 1000 mg/kgBW. Analysis of the data used was the Spearman correlation test ($p < 0.001$) which could be concluded that the correlation between the dose of moringa leaf extract and serum creatinine levels had a significant effect.

Keywords: *Moringa Leaves, Streptozotosin, Hyperglycemia*

I. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik dengan angka kejadian yang tinggi. *World Health Organization (WHO)* tahun 2018 memperkirakan pada tahun 2030, Indonesia akan menempati posisi ke-4 negara di dunia dengan penderita DM terbanyak (sebesar 21,3% per juta penduduk). Menurut hasil Riskesdas Badan Litbangkes 2018, Jawa Timur menempati urutan ke-5 provinsi dengan prevalensi DM tertinggi di Indonesia, yaitu sebesar 2,6% (Kemenkes RI, 2018). Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Kabupaten Jember tahun 2016 dan 2017, sebanyak 3.447 kasus baru DM ditemukan di sepanjang tahun 2016; sementara di tahun 2017, tercatat total kunjungan DM sebesar 7.149 pasien dengan jumlah kasus baru sebanyak 2.424 kasus.

Kondisi hiperglikemi merupakan salah satu faktor awal dalam pengembangan komplikasi kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, saraf dan ginjal. Kerusakan akibat hiperglikemi

paling sering mengenai ginjal dikarenakan fungsi ginjal yang berperan sebagai penyaring darah. Hiperglikemi dapat menimbulkan gangguan pada filtrasi glomerulus dan merubah struktur pada dinding vaskuler ginjal sehingga fungsi ginjal terganggu (Aji *et al.*, 2019). Ginjal juga mengeluarkan sampah metabolisme berupa urea, kreatinin, asam urat dan zat kimia lain. Kreatinin merupakan zat hasil metabolisme otot yang disekresikan secara konstan oleh tubuh setiap hari, jika terjadi kerusakan pada tubulus ginjal, kreatinin tidak lagi bisa diekskresikan dengan baik, akibatnya kreatinin akan terakumulasi dalam darah. Salah satu indikator untuk mengetahui kerusakan ginjal adalah dengan menggunakan pemeriksaan kreatinin. Oleh karena itu peningkatan kadar kreatinin dapat menandakan adanya kerusakan ginjal (Guyton dan Hall, 2014). Penelitian mengenai diabetes melitus banyak dilakukan dengan menggunakan hewan coba, yang didasarkan pada patogenesis penyakit tersebut pada manusia yang bersifat kronis. Sebagian

besar penelitian yang menggunakan hewan coba seperti mencit ataupun tikus yang dibuat hiperglikemi dilakukan dengan cara diinduksi streptozotosin (STZ) yang dapat mengakibatkan kerusakan pada sel beta langerhans pankreas (Yulinta *et al.*, 2013). Senyawa streptozotosin bekerja dengan cara membentuk radikal bebas yang sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein dan *deoxyribonucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel β langerhans pankreas. Efek yang ditimbulkan oleh STZ membuat produksi radikal bebas dalam tubuh meningkat sehingga dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif dapat dicegah dengan senyawa berupa antioksidan, antioksidan tersebut dapat menginaktivasi radikal bebas yang dihasilkan oleh tubuh, oleh sebab itu dibutuhkan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan untuk mencegah terjadinya stress oksidatif tersebut (Aji *et al.*, 2019).

Stress oksidatif dalam tubuh dapat diatasi dengan antioksidan endogen, akan tetapi jika senyawa radikal bebas berlebih dalam tubuh maka dibutuhkan antioksidan eksogen untuk menetralkan radikal bebas, salah satu contoh antioksidan eksogen yang berasal dari alam adalah daun kelor (*Moringa oleifera* Lamk.). Pada penelitian fitokimiawi tanaman kelor,

mengungkapkan terdapat senyawa polifenol besar seperti *quercetin*, *kaempferol glycoside* dan *chlorogenic acid*. Hasil maserasi ekstrak daun kelor dalam larutan etanol 70% mengungkapkan bahwa terdapat flavonoid, tannin, saponin dan alkaloid. Flavonoid yang terdapat pada tanaman kelor mempunyai efek hipoglikemik yang dapat menstimulasi sel β pankreas dan dapat meningkatkan sekresi insulin (Wigati *et al.*, 2013).

Flavonoid mempunyai sifat aktivitas antioksidan yang mampu menekan radikal bebas (ROS) dan quercetin merupakan salah satu senyawa flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan. Quercetin ditemukan dengan konsentrasi yang tinggi pada daun *M. oleifera*. Quercetin sebagai antioksidan bekerja dengan cara menurunkan peroksidasi lipid dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan pada tikus diabetes melitus yang diinduksi STZ (Sulistiyorini *et al.*, 2015). Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengevaluasi adanya aktivitas renoprotektif daun kelor (*Moringa oleifera* Lamk.) pada tikus model diabetes mellitus tipe 2.

II. METODE

A. Pembuatan Ekstrak Daun kelor

Pembuatan ekstrak daun kelor dilakukan dengan menggunakan teknik maserasi dengan pelarut etanol 96%. Daun

kelor segar dicuci bersih dengan air, kemudian diangin-anginkan tanpa terkena sinar matahari langsung hingga kering. Daun kelor yang sudah kering dihaluskan menggunakan blender. Bubuk daun kelor diayak untuk memisahkan bagian daun yang masih kasar. Seratus gram bubuk halus daun kelor kemudian dimaserasi menggunakan 1.000 mL etanol 96% di dalam sebuah toples yang tertutup rapat dan terlindung dari matahari. Kemudian, didiamkan selama 48 jam. Hasil maserasi disaring menggunakan kertas penyaring, dan residunya kembali dimaserasi dengan etanol 96% selama 48 jam selanjutnya hingga didapat maserat yang jernih. Hasil ekstrak cair dievaporasi menggunakan *waterbath* (*memmert*® WTB11) pada suhu 60° C hingga membentuk sediaan kental (Wardani *et al.*, 2017).

B. Perlakuan pada Hewan Coba Selama Penelitian

Tikus diadaptasikan terlebih dahulu selama tujuh hari dengan pemberian pakan dan minum secara *ad libitum*. Kemudian, tikus yang sesuai dengan kriteria inklusi dibagi ke dalam tujuh kelompok secara acak, yaitu kelompok KN, KN-, K1, K2, K3, K4, dan K5. Selanjutnya, tikus kelompok KN diinjeksi normal saline secara intraperitoneal, sementara tikus kelompok KN-, K1, K2, K3, K4, dan K5 diinjeksi

streptozotocin dosis 45 mg/kgBB secara intraperitoneal. Tiga hari kemudian, ekor tikus dipotong untuk diukur kadar glukosa darahnya menggunakan glukometer. Setelah terjadi kondisi hiperglikemia (kadar glukosa darah > 200 mg/dL), masing-masing tikus diberi perlakuan sesuai kelompoknya yaitu normal saline untuk KN dan KN-, 62,5 mg/kgBB ekstrak daun kelor untuk K1, 125 mg/kgBB ekstrak daun kelor untuk K2, 250 mg/kgBB ekstrak daun kelor untuk kelompok K3, 500mg/kgBB ekstrak daun kelor untuk kelompok K4, dan 1.000 mg/kgBB ekstrak daun kelor untuk K5. Perlakuan ini dilakukan selama 28 hari. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan Nomor: 1378/H25.1.11/KE/2020.

C. Teknik Pengumpulan dan Analisis Data

Sebelum peneliti menggunakan teknik statistik parametris dan non-parametris, kenormalan data harus diuji terlebih dahulu. Teknik pengujian normalitas data yang digunakan pada penelitian ini adalah teknik uji *Saphiro-Wilk* karena data sampel yang kecil (<50). Pada penelitian ini digunakan uji statistik Spearman.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Kadar Gula Darah Tikus Setelah

Induksi Streptozotosin

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar gula darah tikus setelah induksi STZ dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I. Hasil pengukuran kadar glukosa acak tikus sebelum dan setelah induksi streptozotocin

Kelompok	No. Perlakuan	Kadar glukosa darah sebelum induksi STZ (mg/dL)	Kadar glukosa darah setelah induksi STZ (mg/dL)
KN	1	101	-
	2	83	-
	3	83	-
	4	70	-
	5	92	-
KN-	1	93	600
	2	88	567
	3	106	542
	4	109	456
K1	1	88	550
	2	73	594
	3	73	303
	4	78	600
K2	1	114	467
	2	103	600
	3	90	600
	4	93	542
K3	1	96	337
	2	88	504
	3	104	600
	4	83	600
K4	1	78	559
	2	107	600
	3	73	444
	4	95	482
	5	87	531

Kelompok	No. Perlakuan	Kadar glukosa darah sebelum induksi STZ (mg/dL)	Kadar glukosa darah setelah induksi STZ (mg/dL)
K5	1	94	600
	2	91	600
	3	107	347
	4	110	600
Rata-Rata		91,6	454,9

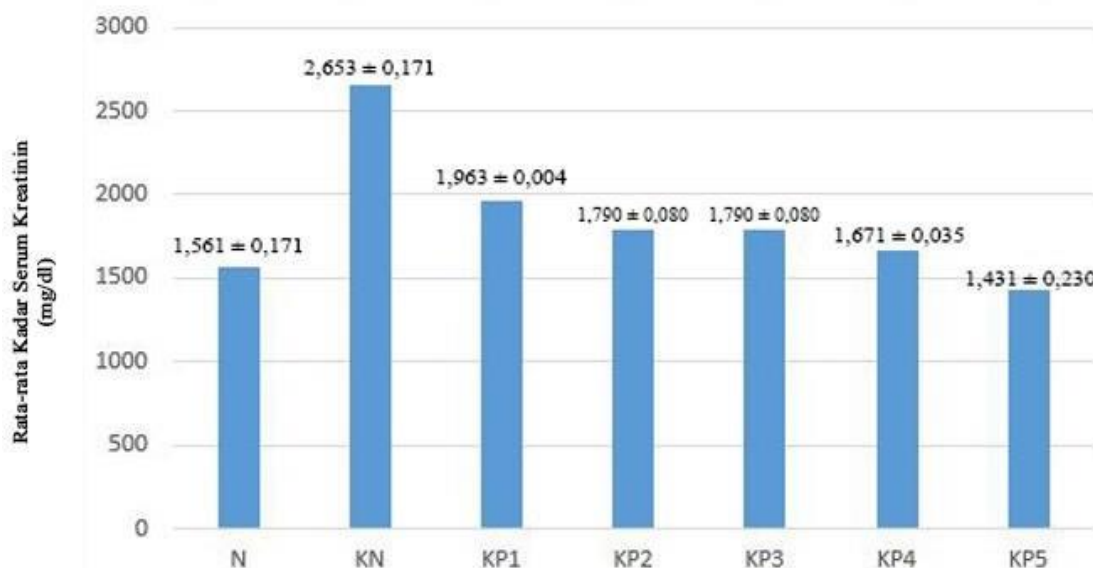
Berdasarkan Tabel I, menunjukkan bahwa kadar gula darah tikus setelah induksi STZ pada kelompok KN-, KP1, KP2, KP3, KP4 dan KP5 berada diatas 200 mg/dl yang berarti setelah dilakukan induksi STZ kadar gula darah tikus terjadi peningkatan. Hal ini menunjukkan bahwa STZ dapat menyebabkan kondisi hiperglikemi pada tikus. Pada kelompok normal, kadar gula darah tikus berada dibawah 200 mg/dl yang berarti tikus berada dalam kondisi normal atau tidak dalam kondisi hiperglikemi. Sedangkan, pada kelompok KN-, KP1, KP2, KP3, KP4 dan KP5 berada dibawah 200 mg/dl yang berarti sebelum dilakukan induksi STZ kadar gula darah tikus tidak mengalami peningkatan. Hal ini menunjukan bahwa tikus tidak dalam kondisi hiperglikemi sebelum diinduksi STZ.

B. Hasil Pemeriksaan Kadar Serum Kreatinin

Setelah dilakukan pemberian ekstrak daun *M. oleifera* selama 28 hari secara per oral, kadar serum kreatinin

diukur dan hasilnya ditunjukkan berdasarkan pada Gambar 1.

Berdasarkan Gambar 1, didapatkan bahwa kelompok N memiliki rata-rata kadar serum kreatinin $1,561 \pm 0,171$ mg/dl sedangkan KN- yang merupakan kelompok tikus yang diberikan perlakuan berupa induksi STZ sebesar 45 mg/kgBB memiliki rata-rata kadar serum kreatinin yang lebih tinggi yaitu $2,653 \pm 0,171$ mg/dL. Pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun kelor yaitu kelompok P1, P2, P3, P4, dan P5 menunjukkan adanya penurunan rata-rata kadar serum kreatinin jika dibandingkan dengan kelompok N- yaitu pada dosis 62,5 mg/kgBB didapatkan kadar serum kreatinin $1,963 \pm 0,004$ mg/dL, dosis 125 mg/kgBB didapatkan kadar $1,790 \pm 0,080$ mg/dL, dosis 250 mg/kgBB didapatkan kadar $1,790 \pm 0,080$, dosis 500 mg/kgBB didapatkan kadar $1,671 \pm 0,035$ mg/dL dan dosis 1000 mg/kgBB didapatkan kadar $1,431 \pm 0,230$ mg/dL.



Gambar 1. Hasil pemeriksaan kadar serum kreatinin.

Keterangan: KN (Kelompok kontrol normal dengan normal saline); KN (Kelompok kontrol negatif diinduksi STZ dan normal saline); KP1 (Kelompok perlakuan 1 dengan induksi STZ dan ekstrak daun kelor 62,5 mg/kgBB); KP2 (Kelompok perlakuan 2 dengan induksi STZ dan ekstrak daun kelor 125 mg/kgBB); KP3 (Kelompok perlakuan 3 dengan induksi STZ dan ekstrak daun kelor 250 mg/kgBB); KP4 (Kelompok perlakuan 4 dengan induksi STZ dan ekstrak daun kelor 500 mg/kgBB) (KP5 (Kelompok perlakuan 5 dengan induksi STZ dan ekstrak daun kelor 1000 mg/kgBB)

Pada analisis data, data yang diperoleh berupa data numerik yaitu kadar serum kreatinin tikus. Data tersebut di uji normalitasnya menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dikarenakan jumlah sampel yang kecil (0,5). Dari hasil uji normalitas yang dilakukan, nilai p yang didapatkan pada kelompok N, KN-, KP1, KP2, KP3, KP4 dan KP5 secara berturut-turut yaitu: $p=0,074$, $p=0,001$, $p=0,199$, $p=0,229$, $p=0,272$, $p=0,668$, dan $p=0,219$. Dari hasil uji normalitas yang dilakukan didapatkan nilai $p<0,05$ pada kelompok KN-, nilai $p<0,05$ menunjukkan bahwa distribusi data tidak normal. Varians data dikatakan sama apabila memiliki nilai $p>0,05$ sehingga

pada penelitian ini varians kelompok data yang diperoleh tidak sama. Berdasarkan uji normalitas, data penelitian tidak terdistribusi normal sehingga harus dilakukan uji korelasi Spearman untuk mengetahui bahwa data tersebut memiliki pengaruh terhadap kadar serum kreatinin. Hasil uji korelasi spearman, dapat dilihat pada Tabel II.

Berdasarkan Tabel II, didapatkan hasil uji korelasi spearman pada penelitian ini menunjukkan $p<0,001$ yang dapat disimpulkan bahwa korelasi antara pemberian ekstrak daun kelor dan kadar serum kreatinin bermakna atau terdapat pengaruh yang signifikan. Nilai korelasi

spearman sebesar -0,951 menunjukkan korelasi negatif yang berarti semakin tinggi dosis ekstrak daun kelor maka semakin rendah kadar serum kreatinin

dengan kekuatan korelasi yang sangat kuat. Pada penelitian ini didapatkan dosis optimal sebesar 1000 mg/kgBB.

Tabel II. Hasil uji korelasi Spearman

		Kadar Kreatinin	Kelompok
Kadar kreatinin	<i>Correlation Coefficient</i>	1.000	-0.951
	<i>Sig.</i>		0.000
	<i>N</i>	28	28
Kelompok	<i>Correlation Coefficient</i>	-0.951	1.000
	<i>Sig.</i>		0.000
	<i>N</i>	28	28

Hasil pengukuran kadar serum kreatinin menunjukkan adanya peningkatan signifikan kadar serum kreatinin pada kelompok KN-. Hal ini membuktikan bahwa pemberian streptozotosin dosis 45 mg/kgBB dapat meningkatkan kadar serum kreatinin. Streptozotosin diinjeksikan secara intraperitoneal dan diserap melalui pembuluh darah, masuk ke dalam sel-sel β pankreas melalui GLUT-2. Sel β pankreas yang rusak menimbulkan kondisi hiperglikemi yang tidak terkontrol. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi GLUT-2 pada sel mesangial dan glomerulus ginjal sehingga terjadi peningkatan pengambilan glukosa. Glukosa adalah suatu aldehyd reaktif yang dapat bereaksi secara spontan dengan protein. Melalui gugus aldehyd, glukosa bereaksi dengan gugus amino yang

terdapat pada suatu protein dan mengalami serangkaian reaksi membentuk AGEs (*Advanced Glycation End Products*) melalui ikatan silang (Al-Farabi, 2013).

Pembentukan AGEs merupakan produk akibat glikasi non-enzimatik protein yang beragam struktur kimiawinya. Proses ini dapat terjadi di intraseluler maupun ekstraseluler. AGEs intraseluler akan mengaktifasi PKS, MAPK, serta NF- κ B. Aktivasi ketiga zat ini akan meningkatkan ekspresi TGF- β pada sel mesangial dan sel endotel glomerulus. TGF- β akan memacu aktivasi dari CTGF, TGF- β dan CTGF akan memacu sintesis kolagen tipe I dan IV serta peningkatan akumulasi fibronektin di mesangial. Glukosa di ekstraseluler akan tersintesis menjadi AGEs dan berikatan dengan reseptor AGEs. Reseptor ini terletak pada membran sel endotel dan sel

mesangial. Ikatan AGEs dengan RAGE (*Receptor Advanced Glycation End-products*) ini akan menyebabkan terbentuknya ROS. Kadar ROS yang berlebihan akan mengakibatkan kerusakan struktural dan fungsional ginjal. Kerusakan ini akan menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerular sehingga kadar serum kreatinin akan meningkat (Sulistyaningrum, 2014).

Penelitian ini menunjukkan hasil berupa adanya penurunan kadar serum kreatinin pada semua kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun kelor dengan dosis yang berbeda jika dibandingkan dengan kelompok N-. Kelompok N- merupakan kelompok yang diberikan induksi STZ sebesar 45 mg/kgBB dengan kadar rata-rata 2,653 mg/dL. Hasil perhitungan dosis efektif ekstrak daun kelor menggunakan uji regresi yaitu sebesar 1244,97 mg/kgBB, akan tetapi pada penelitian ini pada dosis 62,5 mg/kgBB dapat menurunkan kadar serum kreatinin tikus setelah diinduksi STZ dan diberikan ekstrak daun kelor selama 28 hari jika dibandingkan dengan kadar serum kreatinin tikus setelah diinduksi STZ tanpa pemberian ekstrak daun kelor. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nada *et al.* (2015) bahwa pemberian ekstrak daun kelor pada dosis 600 mg/kgBB, 450 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB pada tikus

Wistar yang diinduksi STZ menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari daun kelor berguna sebagai produk yang memiliki potensi antioksidan yang tinggi dan bermanfaat terhadap efek kerusakan pankreas karena memiliki aktivitas anti diabetes yang diinduksi STZ, karena mampu meningkatkan enzim glikolitik dan mengendalikan metabolisme glukosa dalam jaringan hati tikus yang diinduksi STZ (Nada *et al.*, 2015).

Penurunan kadar serum kreatinin pada tikus yang diinduksi streptozotosin dapat terjadi karena kandungan ekstrak daun kelor memiliki aktivitas antioksidan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Saleh dan Sarhat (2019) yang menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun kelor memiliki potensi untuk menurunkan efek radikal bebas reaktif yang dapat memperbaiki kerusakan oksidatif dikarenakan banyaknya kandungan flavonoid yang memiliki sifat antioksidan. Daun kelor merupakan sumber antioksidan yang kaya akan aktivitas antioksidannya. Daun kelor banyak mengandung senyawa fenolik atau polifenolik antara lain dapat berupa golongan flavonoid. Kemampuan flavonoid sebagai antioksidan memiliki kemampuan untuk merubah atau mereduksi radikal bebas dan juga sebagai anti radikal bebas. Senyawa antioksidan dapat menginaktivasi berkembangnya

reaksi oksidasi sehingga digunakan sebagai radikal bebas. Radikal bebas merupakan salah satu bentuk senyawa reaktif, yang secara umum diketahui sebagai senyawa yang memiliki elektron yang tidak berpasangan dikulit terluarnya. Radikal bebas terbentuk pada saat molekul yang kehilangan elektron menjadi tidak stabil (Rizkayanti *et al.*, 2017).

Salah satu kandungan flavonoid yang banyak ditemukan dalam ekstrak daun kelor adalah kuersetin (Wardani *et al.*, 2017). Kuersetin merupakan golongan flavonoid yang mempunyai kemampuan untuk mengikat atom atau mengambil radikal bebas sehingga tidak terbentuk ROS berlebihan. Aktivitas kuersetin yang kuat sebagai scavenger yang mampu meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) dan juga *catalase* (CAT).

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lamk.) dapat menurunkan kadar serum kreatinin secara signifikan dengan dosis 1000 mg/kgBB pada tikus wistar jantan yang diinduksi streptozotosin.

KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisara, S., Azmi, S., & M., Y. (2018). Gambaran klinis penderita ginjal kronik yang menjalani hemodialysis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(1), 42–50.
<https://doi.org/10.25077/jka.v7.i1.p42-50.2018>
- American Diabetes Association. (2019). Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S13–S28.
<https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- Asadipooya, K., Lankarani, K. B., Raj, R., & Kalantarhormozi, M. (2019). RAGE is a potential cause of onset and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Endocrinology*, 1–11.
<https://doi.org/10.1155/2019/2151302>
- Dani, B. Y. D., Wahidah, B. F., & Syaifudin, A. (2019). Etnobotani Tanaman Kelor di Desa Kedungbulus Gembong Pati. *Journal of Biology an Applied Biology*, 2(2).
<https://doi.org/10.21580/ah.v2i2.4659>
- Ferramosca, A., Di Giacomo, M., & Zara, V. (2017). Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: new insights and updates. *World Journal of Gastroenterology*, 23(23), 4146–4157.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i23.4146>
- Gallagher, E. J., LeRoith, D., Stasinopoulos, M., Zelenko, Z., & Shiloach, J. (2016). Polyol accumulation in muscle and liver in a mouse model of type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 30(6), 999–1007.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.04.019>
- Isnani, W., & Nurhaedah. (2017). Ragam

- manfaat tanaman kelor (*moringa oleifera* lamk) bagi masyarakat. *Info Teknis EBON*, 14(1), 63–75. <https://doi.org/10.20886/buleboni.5096>
- Jauharany, F. F., & Widyastuti, N. (2017). Keseimbangan asam-basa tubuh dan kejadian sindrom metabolik pada remaja obesitas. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 14(1), 36–44. <https://doi.org/10.22146/ijcn.24811>
- Kemendes. (2018). *Hasil Utama Riskesdas*. Kementerian Kesehatan RI.
- Lee, P. G., & Halter, J. B. (2017). The pathophysiology of hyperglycemia in older adults: clinical considerations. *Diabetes Care*, 40(4), 444–452. <https://doi.org/10.2337/dc16-1732>
- Lin, M., Zhang, J., & Chen, X. (2018). Bioactive flavonoids in *moringa oleifera* and their health-promoting properties. *Journal of Functional Foods*, 47, 469–476. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.06.011>
- Omodanisi, E. I., Aboua, Y. G., Chegou, N. N., & Oguntibeju, O. O. (2017). Hepatoprotective, antihyperlipidemic, and anti-inflammatory activity of *moringa oleifera* in diabetic-induced damage in male wistar rats. *Pharmacognosy Research*, 9(12), 183–187. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.204651>
- Omodanisi, E. I., Aboua, Y. G., & Oguntibeju, O. O. (2017). Therapeutic potentials and pharmacological properties of *moringa oleifera* lam in the treatment of diabetes mellitus and related complications. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(7), 1737–1746. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i7.35>
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. (2018). Complications of diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- Purnama, A. N., Bachri, M. S., & Nurkhasanah. (2019). Efek kombinasi ekstrak etanol herba sambiloto (*andropogon paniculata*) dan daun kelor (*moringa oleifera*) terhadap kadar ureum dan kreatinin pada tikus wistar yang diinduksi streptozotocin. *Jurnal Akademi Farmasi Prayoga*, 4(1), 33–41. <http://jurnal.akfarprayoga.ac.id>
- Rizkayanti, R., Diah, A. W. M., & Jura, M. R. (2017). Uji aktivitas antioksidan ekstrak air dan ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* LAM). *Jurnal Akademika Kimia*, 6(2), 125–131. [https://doi.org/10.2302-6030\(p\),2477-5185\(e\)](https://doi.org/10.2302-6030(p),2477-5185(e))
- Saleh, S. S., & Sarhat, R. E. (2019). Effect of Ethanolic *Moringa Oleifera* on Melatonin, Liver and Kidney Function in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 13(4). <https://doi.org/10.5958/0973-9130.2019.00431.6>
- Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), 116. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02>
- Sherwood, L. (2017). *Fisiologi Manusia* (8th ed.). EGC.
- Silbernagl, S., & Lang, F. (2017). *Color Atlas of Pathophysiology* (3rd ed.). Thieme.
- Sitti, R. M., Tulus, A., & Joko, T. I. (2017). Perbedaan Kadar Kreatinin Darah Metode One point dan Two Point [Universitas Muhammadiyah Semarang]. <http://repository.unimus.ac.id/id/eprint/1202>
- Sulistyorini, R., Johan, A., & Djamiatun, K. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanol

- Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Ekspresi Insulin dan Insulitis Tikus Diabetes Melitus. *Majalah Kedokteran Bandung*, 47(2), 69–76. <https://doi.org/10.15395/mkb.v47n2.456>
- Sulistiyorini, Ratna, Sarjadi, Johan, A., & Djamiatun, K. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Ekspresi Insulin dan Insulitis Tikus Diabetes Melitus. *Majalah Kedokteran Bandung*, 47(2), 69–76. <https://doi.org/10.15395/mkb.v47n2.456>
- Vergara-Jimenez, M., Almatrafi, M. M., & Fernandez, M. L. (2017). Bioactive components in moringa oleifera leaves protect against chronic diseases. *Antioxidants*, 6(4), 91–104. <https://doi.org/10.3390/antiox6040091>
- Wardani, D. N. K., Hendarto, H., & Widjati. (2017). Pengaruh ekstrak etanol daun kelor (*moringa oleifera* lamk) terhadap jumlah sel mast mencit model endometriosis. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 19(3). <https://doi.org/10.20473/jbp.v19i3.2017.260-267>
- Wigati, D., Rosalia, A., & Wulan, A. A. H. (2019). Pengaruh Pemberian Fraksi Etil Asetat Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) terhadap Histopatologi Ginjal. 13(2), 8. <https://mfi.stifar.ac.id/MFI/article/view/86>
- World Health Organization. (2018). *Noncommunicable Diseases Country Profiles*.
- World Health Organization. (2019). *WHO global report on traditional and complementary medicine 2019*. World Health Organization.
- Zhang, C., Lu, X., Tan, Y., Li, B., Miao, X., Jin, L., & Cai, L. (2012). Diabetes induced hepatic pathogenic damage, inflammation, oxidative stress, and insulin resistance was exacerbated in zinc deficient mouse model. *PLoS ONE*, 7(12), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.004925>