

## Review Article: Moringa Leaf (*Moringa oleifera* L.) Extract Preparation in Lowering Blood Glucose Levels in Alloxan-Induced Rats (*Rattus norvegicus*)

### Artikel Tinjauan: Sediaan Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan

Biandra Cinta Ramadhani <sup>a</sup>, Dia Septiani <sup>a\*</sup>, Gita Novianti Lismawan <sup>a</sup>, and Hanifah Nur Widodo <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, University of Singaperbangsa Karawang, Kawarang, West Java, Indonesia.

\*Corresponding Authors: [dia.septiani@fikes.unsika.ac.id](mailto:dia.septiani@fikes.unsika.ac.id)

#### Abstract

This study aims to evaluate the effectiveness of *Moringa oleifera* L. leaf extract preparations in lowering blood glucose levels in alloxan-induced white rats (*Rattus norvegicus*) through a Systematic Literature Review (SLR) approach. The review process followed the PRISMA 2020 guidelines, with a literature search conducted on the PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar databases for the 2015–2025 period. Out of 472 identified articles, nine studies met the inclusion and exclusion criteria for further analysis. The review results indicate that all studies reported a significant decrease in blood glucose levels after the administration of *Moringa oleifera* leaf extract, both in the form of water extract and ethanol extract. The effective dose used ranged from 200–800 mg/kg body weight, with the highest effectiveness observed at doses of 400–450 mg/kg and an administration duration of 14–28 days. The water extract provided a faster glucose-lowering effect, while the ethanol extract showed more stable and longer-lasting results. The anti-hyperglycemic mechanism of *Moringa oleifera* leaf extract includes the stimulation of insulin secretion, the protection of pancreatic  $\beta$ -cells against oxidative stress, and the enhancement of insulin sensitivity in target tissues. The content of flavonoids, saponins, tannins, and chlorogenic acid plays a crucial role in regulating glucose metabolism and increasing antioxidant activity. Overall, this review confirms that *Moringa oleifera* L. has strong potential as a candidate for a safe and effective natural anti-diabetic phytopharmaca. However, further research with standardized extraction methods and in-depth molecular analysis is still needed to strengthen the scientific basis for its utilization.

**Keywords:** Moringa Leaf, Extract, Alloxan, Diabetic Rats, Glucose Levels, Blood Glucose Lowering.

#### Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas sediaan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan melalui pendekatan *Systematic Literature Review* (SLR). Proses kajian dilakukan mengikuti pedoman PRISMA 2020, dengan pencarian literatur pada basis data PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar untuk periode 2015–2025. Dari 472 artikel yang diidentifikasi, sebanyak sembilan penelitian memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk dianalisis lebih lanjut. Hasil telaah menunjukkan bahwa seluruh penelitian melaporkan penurunan signifikan kadar glukosa darah setelah pemberian ekstrak daun kelor, baik dalam bentuk ekstrak air maupun ekstrak etanol. Dosis efektif yang digunakan berkisar antara 200–800 mg/kg berat badan, dengan efektivitas tertinggi pada dosis 400–450 mg/kg dan durasi pemberian 14–28 hari. Ekstrak air memberikan efek penurunan glukosa yang lebih cepat, sedangkan ekstrak etanol menunjukkan hasil yang lebih stabil dan bertahan lebih lama. Mekanisme antihiperglisemik ekstrak daun kelor mencakup stimulasi sekresi insulin, perlindungan sel  $\beta$  pankreas terhadap stres oksidatif, serta peningkatan sensitivitas insulin pada jaringan target. Kandungan flavonoid, saponin, tanin, dan asam klorogenat berperan penting dalam mengatur metabolisme glukosa dan meningkatkan aktivitas antioksidan. Secara keseluruhan, kajian ini menegaskan bahwa *Moringa oleifera* L. berpotensi kuat sebagai kandidat fitofarmaka antidiabetes alami yang aman dan efektif, namun masih diperlukan penelitian lanjutan dengan metode ekstraksi yang terstandarisasi serta analisis molekuler mendalam untuk memperkuat landasan ilmiah pemanfaatannya.

**Kata Kunci:** Daun Kelor, Ekstrak, Aloksan, Tikus Diabetes, Kadar Glukosa, Penurun Glukosa Darah.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** – You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** – You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** – If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

#### Article History:

Received: 30/08/2025,  
Revisi: 20/11/2025,  
Accepted: 20/11/2025,  
Available Online: 30/03/2026.

#### QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i1.1184>

## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi maupun kerja insulin [1]. Penyakit ini menjadi salah satu tantangan kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat setiap tahun. Berdasarkan laporan *International Diabetes Federation (IDF)* tahun 2021, terdapat sekitar 537 juta orang dewasa atau 1 dari 10 orang di seluruh dunia hidup dengan diabetes, dan jumlah ini diprediksi akan terus meningkat hingga 643 juta pada tahun 2030 [2]. Sementara itu, di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan RI (2018) [3] melaporkan bahwa prevalensi DM mencapai 10,9%, menempatkan Indonesia pada urutan kelima dunia dengan jumlah penderita diabetes terbanyak.

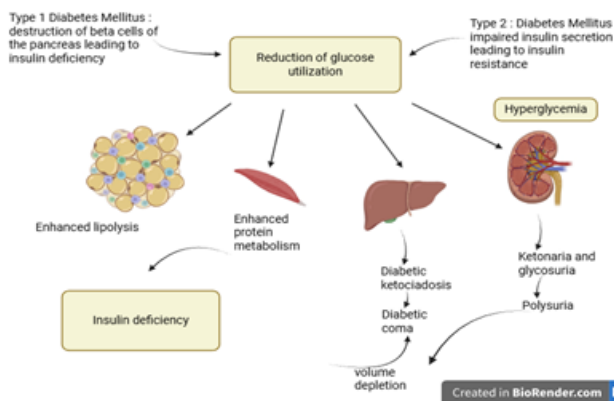
Kondisi hiperglikemia yang berlangsung lama dan tidak terkontrol dapat memicu sejumlah komplikasi serius, seperti nefropati, neuropati, dan retinopati, yang berakibat pada penurunan signifikan kualitas hidup pasien serta memberikan beban berat pada sistem kesehatan masyarakat [4]. Meskipun terapi obat-obatan konvensional, seperti insulin dan obat antidiabetes oral, telah terbukti efektif dalam pengaturan kadar gula darah, seringkali penggunaannya terhambat oleh biaya yang tinggi, efek samping jangka panjang, serta akses yang terbatas, terutama di negara-negara yang sedang berkembang [5]. Dengan demikian, pengembangan terapi alternatif yang mengandalkan bahan alami yang aman, terjangkau, dan memiliki efektivitas biologis yang tinggi menjadi langkah krusial untuk mendukung pengelolaan diabetes yang lebih berkelanjutan [6].

Salah satu tanaman yang banyak dikaji sebagai kandidat terapi antidiabetes adalah daun kelor (*Moringa oleifera L.*), tanaman tropis yang kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid (quercetin, kaempferol), isothiocyanate (moringin), asam klorogenat, dan saponin [7]. Senyawa-senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antihiperglikemik melalui beberapa mekanisme, termasuk perlindungan sel  $\beta$  pankreas dari stres oksidatif, peningkatan sensitivitas insulin, serta penghambatan enzim pencernaan karbohidrat (Chis et al., 2024) [8]. Senyawa tersebut berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan stres oksidatif, serta memperbaiki regenerasi sel  $\beta$  pankreas [9]. Beberapa studi praklinis juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada model tikus diabetes yang diinduksi aloksan maupun streptozotisin [10] [11].

Model tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan banyak digunakan dalam penelitian praklinis karena senyawa aloksan bekerja dengan menyerang dan merusak sel  $\beta$  pankreas, sehingga menyebabkan hiperglikemia yang menyerupai diabetes melitus tipe 1 [12] [13]. Selain itu, tikus memiliki kemiripan fisiologis dengan manusia dalam hal metabolisme glukosa, sehingga dianggap sebagai model hewan yang ideal untuk menilai potensi antidiabetes dari bahan alam [17].

Model ini melihat kondisi yang sesuai untuk menilai efektivitas ekstrak daun kelor dalam menurunkan kadar glukosa darah, sekaligus mengamati efek protektifnya terhadap jaringan pankreas. Patogenesis diabetes melitus melibatkan gangguan fungsi insulin, baik melalui penurunan produksi (tipe 1) maupun resistensi (tipe 2) di jaringan perifer. Diabetes tipe 1 ditandai dengan kerusakan autoimun pada sel  $\beta$  pankreas yang menyebabkan terhentinya produksi insulin secara total, sedangkan diabetes tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin dan penurunan sensitivitas reseptor insulin. Hiperglikemia kronis, khususnya pada diabetes tipe 1, dapat memicu lipolisis dan pembentukan badan keton yang berisiko menyebabkan ketoasidosis diabetik (KAD) [4]. Pada tipe 2, defisiensi insulin yang relatif disertai dengan resistensi insulin, yang diperburuk oleh peningkatan sitokin proinflamasi dan asam lemak bebas, mengurangi penyerapan glukosa dan meningkatkan produksi glukosa endogen di hati [14]. Aloksan, yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada tikus dengan merusak sel  $\beta$  pankreas dan meningkatkan kadar glukosa darah, merupakan

model yang efektif untuk menilai potensi intervensi antidiabetes, termasuk ekstrak daun kelor [15]. Meskipun terdapat bukti yang mendukung efektivitas ekstrak daun kelor dalam menurunkan kadar glukosa darah, variabilitas metodologis antar penelitian termasuk metode ekstraksi, dosis, pelarut, dan mekanisme molekuler yang dikaji menyebabkan hasil yang tidak konsisten, mengindikasikan adanya kesenjangan pengetahuan [16] [35]. Review ini bertujuan untuk mensintesis bukti ilmiah terbaru dan mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi efektivitas ekstrak daun kelor, serta memberikan dasar bagi penelitian lanjutan dengan metodologi yang lebih terstandarisasi dan aplikasi klinis.



**Gambar 1.** Patofisiologi Diabetes (Diedit dengan biorender.com)

## Metode

### Pengumpulan Data

Penelitian ini menerapkan pendekatan Tinjauan Literatur Sistematis (TLS) yang bertujuan untuk meneliti dengan cara yang sistemik bukti ilmiah mengenai keefektifan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera L.*) dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan aloksan. Metode ini dilakukan berdasarkan pedoman PRISMA 2020 (Item Laporan yang Disarankan untuk Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis) yang direkomendasikan untuk memastikan transparansi, akurasi, dan kemungkinan pengulangan dalam proses penelitian ilmiah [18]. Pencarian literatur dilakukan melalui tiga basis data elektronik utama, yaitu PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect, karena ketiganya mencakup banyak publikasi di sektor farmasi, biokimia, dan kedokteran eksperimen. Rentang waktu pencarian ditentukan dari Januari 2015 hingga Februari 2025 untuk memastikan ketersediaan data terbaru. Strategi pencarian dilaksanakan menggunakan kombinasi kata kunci dan operator Boolean, yaitu: ("*Moringa oleifera*" OR "daun kelor") AND ("extract" OR "ekstrak") AND ("*Alloxan*" OR "aloksan") AND ("tikus" OR "*Rattus norvegicus*") AND ("*blood glucose*" OR "glukosa darah"), yang diselaraskan dengan istilah ilmiah yang biasa digunakan dalam bidang farmakologi eksperimen..

Tahap awal dari pencarian menghasilkan 472 referensi, yang terdiri dari 272 referensi di PubMed dan 200 dari Google Scholar. Proses berikutnya, mencakup eliminasi dari 112 referensi yang terduplikasi, sehingga menyisakan 360 referensi untuk penyaringan judul dan abstrak. Hasil dari penyaringan ini menghasilkan 30 referensi yang dipilih untuk penilaian teks lengkap (*full-text review*). Namun, sebanyak 18 referensi dibatalkan karena tidak memenuhi standar metodologis dan relevansi topik, sehingga menyisakan 9 referensi utama yang sesuai dengan kriteria inklusi untuk analisis lebih lanjut. Kriteria inklusi dalam penelitian ini mencakup: artikel penelitian primer dengan desain *in vivo* yang melibatkan tikus yang diinduksi aloksan, yang menggunakan ekstraksi daun kelor baik dalam bentuk air maupun etanol, serta diterbitkan dalam rentang tahun 2015 hingga 2025 dalam bentuk teks lengkap. Sementara itu, referensi yang merupakan tinjauan pustaka, laporan kasus, editorial, atau memanfaatkan bahan selain daun kelor serta hewan selain tikus, dikecualikan dari proses analisis.

### Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Kerangka PICO

Kriteria inklusi dalam review ini mencakup: (1) Penelitian primer berupa uji *in vivo* pada tikus yang diinduksi aloksan dengan intervensi berupa sediaan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera L.*), (2) Artikel 10 tahun terakhir (2015-2025), (3) Artikel *full-text* yang dapat diakses secara lengkap.

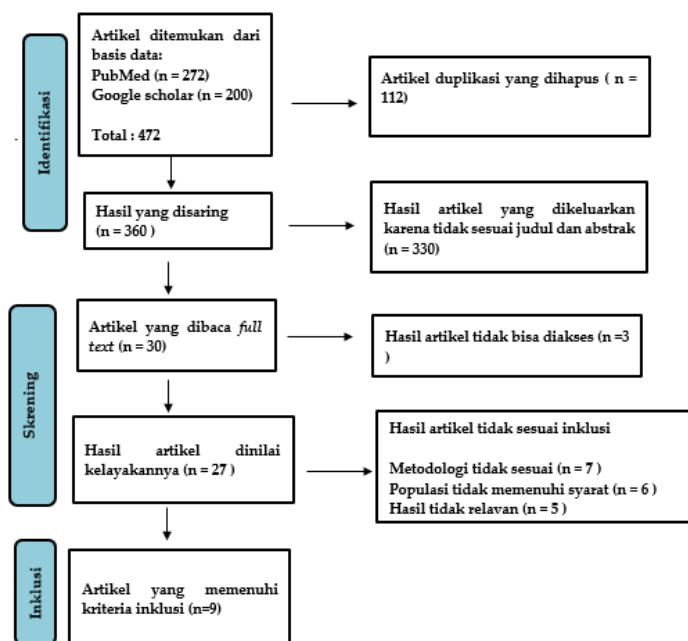
Kriteria eksklusi : (1) Menggunakan bahan uji selain ekstrak daun kelor dan hewan ujinya selain menggunakan tikus, (2) Artikel lebih dari 10 tahun terakhir, (3) Artikel yang berbentuk *review*, laporan kasus, editorial, maupun penelitian, (4) Artikel yang tidak tersedia dalam bentuk full-text atau tidak dapat diakses secara lengkap. Seleksi artikel dilakukan secara bertahap melalui penyaringan judul dan abstrak, kemudian dilanjutkan dengan telaah *full-text* untuk memastikan kesesuaian dengan kriteria inklusi. Data dari setiap artikel yang memenuhi kriteria diekstraksi ke dalam tabel yang berisi nama penulis, tahun publikasi, metode penelitian, populasi hewan uji, dosis serta bentuk ekstrak yang digunakan, dan hasil yang diperoleh. Beserta gabungan kata kunci lain yang relevan dengan menggunakan operator *Boolean* (*AND*, *OR*, *NOT*).

**Tabel 1.** Kerangka PICO pada *review literature*

Komponen	Keterangan
<i>Population</i> (P)	Tikus yang diinduksi aloksan untuk menimbulkan kondisi kadar glukosa meningkat
<i>Intervention</i> (I)	Pemberian ekstrak daun kelor ( <i>Moringa oleifera</i> L.), baik dalam bentuk ekstrak air maupun ekstrak etanol (70–96%), dengan dosis efektif antara 200-800 mg/kgBB, terutama 400-450 mg/kgBB, selama 14-28 hari.
<i>Comparison</i> (C)	Tidak ada perbandingan
<i>Outcome</i> (O)	Penurunan kadar glukosa darah pada tikus, serta efek perlindungan terhadap sel $\beta$ pankreas

### Seleksi Studi

Proses seleksi literatur dalam penelitian ini mengikuti pedoman PRISMA guna menjamin ketelitian dan transparansi dalam pemilihan artikel. Pada tahap identifikasi, ditemukan 472 artikel dari basis data PubMed ( $n = 272$ ) dan Google Scholar ( $n = 200$ ). Setelah menghapus 112 artikel duplikat, tersisa 360 artikel untuk proses penyaringan. Pada tahap penyaringan, sebanyak 360 artikel dievaluasi berdasarkan judul dan abstrak, dan 330 artikel dieliminasi karena tidak relevan dengan topik penelitian terkait ekstrak daun kelor pada model hewan diabetes. Sebanyak 30 artikel kemudian masuk ke tahap penelaahan teks penuh, namun 3 di antaranya tidak dapat diakses, sehingga hanya 27 artikel yang dinilai lebih lanjut. Dari proses penilaian tersebut, 18 artikel dikeluarkan dengan alasan metodologi tidak sesuai ( $n = 7$ ), populasi tidak relevan ( $n = 6$ ), serta hasil penelitian tidak relevan ( $n = 5$ ). Pada hasil akhir, 9 studi dinyatakan memenuhi kriteria inklusi dan dimasukkan dalam analisis sistematis ini.



**Gambar 2.** Diagram Prisma

### Penilaian Kualitas Metodologis dan Risiko Bias Studi Primer

Sebagai bagian penting dalam sintesis sistematis, kajian ini juga mempertimbangkan kualitas metodologis dan potensi risiko bias dari studi-studi primer yang disertakan guna menilai tingkat kepercayaan (*confidence*) terhadap temuan yang disintesis. Meskipun penilaian *risk of bias* formal menggunakan instrumen

terstandarisasi untuk studi hewan (seperti *SYRCLE's Risk of Bias Tool* atau *CAMARADES checklist*) belum diterapkan secara kuantitatif, evaluasi kritis dilakukan secara naratif dan sistematis selama tahap telaah teks penuh.

Aspek yang ditinjau meliputi kejelasan prosedur induksi aloksan, karakteristik dan homogenitas hewan uji, keberadaan serta kesesuaian kelompok kontrol, konsistensi metode pengukuran glukosa darah, dan kelengkapan pelaporan hasil statistik. Mayoritas studi menunjukkan desain eksperimental yang memadai dan menggunakan model diabetes aloksan yang tervalidasi, dengan arah efek yang konsisten terhadap penurunan kadar glukosa darah. Namun demikian, beberapa keterbatasan metodologis juga teridentifikasi, terutama terkait pelaporan randomisasi, blinding, dan justifikasi ukuran sampel, yang berpotensi meningkatkan risiko bias seleksi dan bias pengukuran. Oleh karena itu, meskipun sintesis naratif kuantitatif menunjukkan *directional consistency* dan *magnitude of effect* yang relatif seragam, tingkat kepastian bukti dalam kajian ini diklasifikasikan sebagai moderat. Temuan ini menegaskan perlunya penerapan penilaian risiko bias yang lebih terstandarisasi pada penelitian mendatang untuk memperkuat validitas internal dan meningkatkan reliabilitas inferensi kausal terkait potensi antihiperqlikemik ekstrak daun kelor.

## Hasil dan Pembahasan

### Sintesis Temuan Utama dan Pola Efek Antihiperqlikemik

Temuan kajian ini mengungkap bahwa mayoritas penelitian menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan setelah pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* L.). Mekanisme antihiperqlikemik yang paling umum dijelaskan mencakup perlindungan sel  $\beta$  pankreas dari stres oksidatif, yang selanjutnya meningkatkan sekresi insulin dan menormalkan regulasi homeostasis glukosa darah.

### Pola Respons Dosis dan Durasi Pemberian

Efek penurunan glukosa darah yang ditimbulkan oleh ekstrak daun kelor menunjukkan pola respons yang bergantung pada dosis (*dose-dependent*), dengan kisaran dosis efektif antara 200 hingga 800 mg/kg berat badan, di mana peningkatan dosis umumnya berkorelasi dengan efektivitas antihiperqlikemik yang lebih besar. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa dosis 400–450 mg/kgBB memberikan efektivitas paling tinggi dalam menurunkan kadar glukosa darah, terutama setelah pemberian rutin selama 14 hingga 28 hari. Pada rentang dosis tersebut, ekstrak daun kelor mampu menstabilkan kadar glukosa darah, memperbaiki fungsi sel  $\beta$  pankreas, serta meningkatkan respons tubuh terhadap insulin, sehingga menghasilkan efek antihiperqlikemik yang konsisten dan berkelanjutan.

**Tabel 2.** Karakteristik Studi Sesuai Inklusi

No.	Nama Penulis	Judul	Jenis Daun dan Ekstraksi	Dosis (mg/kgBB)	Hasil
1.	Amina,E., et al., (2024) [20]	"Hypoglycemic Assessment of Aqueous Leaf Extract of <i>Moringa oleifera</i> on Diabetic Wistar Rats."	Daun kelor segar dikeringkan, digiling menjadi bubuk, lalu 50 gram bubuk direndam dalam 100 mL air suling selama 48 jam, disaring dua kali dengan kertas Whatman No.1, dan dievaporasi pada suhu 45°C hingga diperoleh ekstrak kering.	200,400,800	Pada hari ke 28 hari - Penurunan signifikan kadar glukosa darah ( $p<0,05$ ). Dosis paling efektif: 800 mg/kg, diberikan secara oral. Tikus ini yang telah diinduksi aloksan 150 mg secara intraperitoneal.
2.	Nurmalasari, Y., et al.,(2021) [21]	"Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kadar Glukosa Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan Sebagai Upaya Preventif Hiperqlikemia"	Daun kelor kering, digiling, diekstraksi dengan etanol 96%	150,450.	Pada hari ke 28 hari - Penurunan glukosa darah yang signifikan ( $p<0,05$ ) dengan dosis paling efektif 450 mg/kg tikus Wistar yang diinduksi aloksan 125 mg secara intraperitoneal.

3.	Azizah, R., et al.,(2018) [22]	“Efek hipoglikemik Ekstrak Etanol Daun Kelor ( <i>Moringa oleifera</i> L.) pada Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) JANTAN’	Daun kelor segar, digiling, diekstraksi dengan etanol 70%	50,100,150	Pada hari ke 9 hari - Dosis 100 mg/kg efektif menurunkan glukosa darah ( $p<0,05$ ) pada tikus putih. Tikus yang telah diinduksi aloksan 150 mg secara intraperitoneal.
4.	Aini, Q., (2019) [23]	“Penentuan Ekstrak Daun Kelor ( <i>Moringa oleifera</i> L.) dalam Menurunkan Glukosa Darah pada Tikus Hiperglikemik di Laboratorium”	Daun kelor segar, diekstraksi dengan etanol 75%.	150,450	Pada hari ke 21 - Dosis paling efektif: 450 mg/kg, menurunkan glukosa darah ( $p<0,05$ ) dibandingkan dosis 150 mg/kg pada tikus <i>wistar</i> secara oral yang telah diinduksi aloksan 75 mg secara intraperitoneal.
5.	Toby, T. R., et al., (2020) [24]	“Uji Efek Anti Diabetes Ekstrak Etanol Daun Kelor ( <i>Moringa oleifera</i> L. ) Terhadap Tikus Putih <i>Sprague Dawley</i> yang Diinduksi Aloksan”	Ekstrak daun kelor menggunakan etanol	250, 450, 600	Pada hari ke 12-16 hari, Penurunan glukosa darah ( $p<0,05$ ) tikus putih <i>Sprague dawley</i> pada dosis 450 mg/kg secara oral. Tikus yang telah diinduksi aloksan 120 mg secara intraperitoneal.
6.	S. Yasaroh, W. Christijanti, Lisdiana, R. S. Iswari (2021) [25]	“Efek Ekstrak Daun Kelor ( <i>Moringa oleifera</i> L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Induksi Aloksan”	Daun kelor kering, diekstraksi dengan etanol 96%	200,400,600	Penurunan kadar glukosa darah ( $p<0,05$ ) pada hari ke-14 dan 21; kadar glukosa darah mendekati normal, terutama dosis 400 mg/kgBB pada tikus galur <i>wistar</i> yang telah diinduksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 125 mg.
7.	Yohana Krisostoma Anduk Mbulang’a, Dwi Ningsih, Suhartinah (2020) [26]	“Aktivitas Antihiperglikemik Sediaan Kering Ekstrak Daun Kelor ( <i>Moringa oleifera</i> Lam.) pada Tikus yang Diinduksi Aloksan”	Daun kelor segar, dimaserasi dengan etanol 70%	20,40,60	Pada hari ke-7 sediaan kering ekstrak daun kelor memiliki efek antihiperglikemik yang mulai terlihat dan semakin signifikan pada hari ke-14 yang telah diinduksi aloksan 150 mg/kg secara intraperitoneal. Dosis paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah ( $p<0,05$ ) tikus <i>wistar</i> adalah 20 mg secara oral.
8.	Sari, A.M., et al., (2024) [11]	Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor ( <i>Moringa oleifera</i> L.) Sebagai Antioksidan Terhadap Kadar <i>Malondialdehyde</i> Pada Tikus Model Hiperglikemia	Daun kelor kering, diekstraksi dengan etanol 96%	250, 500	Pada hari ke 21 tikus <i>wistar</i> dosis 500 mg/kg menunjukkan penurunan glukosa darah ( $p<0,05$ ) yang lebih signifikan dibandingkan dosis 250 mg/kg. Tikus yang telah diinduksi aloksan dosis 100 mg secara intraperitoneal.

9.	Ezeigbo O. R., Barrah C. S., Ezeigbo I. C. (2016) [10]	<i>Phytochemical Analysis and Antidiabetic Effect of Aqueous and Ethanolic Extracts of Moringa Oleifera Leaves in Alloxan-Induced Diabetic Wistar Albino Rats Using Insulin as Reference Drug</i>	Daun kelor kering, diekstraksi dengan aquadest & etanol 98%	50,100,150	Pada hari ke 14 menunjukkan penurunan kadar glukosa ( $p < 0,05$ ). Ekstrak yang paling efektif: ekstrak air ( <i>aqueous</i> ) daun kelor. Ekstrak air menurunkan glukosa darah 45,2% vs 33,7% pada tikus <i>Wistar</i> yang dibuat diabetik.
----	---	---	---	------------	---

### Proses Seleksi Studi dan Karakteristik Bukti

Tinjauan sistematis ini berhasil mengidentifikasi 472 artikel pada tahap awal pencarian (PubMed = 272; Google Scholar = 200). Setelah penghapusan 112 artikel duplikat, tersisa 360 artikel yang kemudian diseleksi berdasarkan judul dan abstrak. Dari jumlah tersebut, 30 artikel masuk ke tahap penelaahan teks penuh (*full-text review*), dan 27 artikel dapat diakses secara lengkap. Hasil evaluasi kelayakan metodologis menunjukkan bahwa hanya sembilan studi yang memenuhi kriteria inklusi akhir dan dilibatkan dalam analisis sistematis. Seluruh tahapan seleksi dilakukan sesuai dengan pedoman PRISMA 2020, guna menjamin proses penyaringan yang transparan, objektif, dan terstandarisasi (rincian numerik tiap tahap ditampilkan pada Bagan PRISMA).

### Sintesis Naratif Kuantitatif dan Konsistensi Arah Efek

Meskipun meta-analisis formal tidak dilakukan karena tingginya heterogenitas metodologis antar penelitian meliputi perbedaan desain eksperimental, jenis pelarut, variasi dosis, dan durasi intervensi sintesis naratif kuantitatif yang dilakukan sesuai pedoman PRISMA 2020 menunjukkan adanya *directional consistency* terhadap efek antihiperqlikemik ekstrak daun kelor. Dari sembilan studi *in vivo* yang memenuhi kriteria inklusi, delapan studi secara konsisten melaporkan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ) pada kelompok perlakuan dibandingkan kontrol diabetes. Magnitude of effect yang dilaporkan bervariasi antarstudi, dengan penurunan kadar glukosa darah berkisar antara 33,7% hingga 45,2% setelah 14 hari pemberian pada studi yang menyajikan data kuantitatif persentase perubahan. Selain itu, pola sintesis menunjukkan bahwa dosis menengah hingga tinggi (sekitar 400–450 mg/kgBB) dengan durasi pemberian 14–28 hari cenderung menghasilkan efek penurunan glukosa yang lebih stabil dan konsisten, yang mengindikasikan adanya hubungan dosis dengan durasi terhadap besaran respons antihiperqlikemik, meskipun tidak dapat diestimasi secara *pooled* akibat heterogenitas yang ada.

### Pengaruh Jenis Pelarut terhadap Pola Efek Antihiperqlikemik

Perbandingan antara ekstrak air dan ekstrak etanol menunjukkan adanya perbedaan pola kerja dalam menurunkan kadar glukosa darah. Ekstrak air menghasilkan respons yang lebih cepat; misalnya, Ezeigbo et al. (2016) [10] melaporkan penurunan kadar glukosa sebesar 45,2% setelah 14 hari pemberian. Pada durasi pengamatan yang sama, ekstrak etanol juga menurunkan kadar glukosa darah, namun dalam tingkat yang lebih rendah, yaitu sekitar 33,7%. Perbedaan tersebut berkaitan dengan sifat pelarut yang digunakan. Air, sebagai pelarut polar, mengekstraksi senyawa polar seperti vitamin C, asam fenolat, dan flavonoid hidrofilik yang mudah diserap tubuh sehingga menghasilkan efek penurunan glukosa yang lebih cepat. Sebaliknya, etanol sebagai pelarut semi-polar mengekstraksi senyawa lipofilik, termasuk flavonoid tertentu, alkaloid, tanin, saponin, dan triterpenoid. Senyawa-senyawa lipofilik tersebut cenderung bekerja lebih lambat, namun memberikan efek yang lebih stabil dan berpotensi mendukung regenerasi serta pemulihan fungsi sel  $\beta$ -pankreas. Dengan demikian, pendekatan ekstraksi bertingkat dinilai potensial untuk menggabungkan kedua karakteristik tersebut menghasilkan efek penurunan glukosa yang cepat sekaligus mempertahankan kestabilannya dalam jangka waktu lebih lama. Strategi ini dapat memberikan sediaan ekstrak dengan profil farmakodinamik yang lebih komprehensif dan efektif.

### Model Hewan dan Relevansinya terhadap Efek Antidiabetes

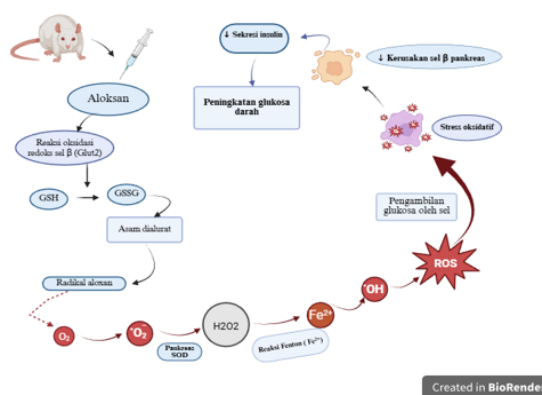
Aktivitas antihiperqlikemik daun kelor telah banyak dievaluasi menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*), terutama galur *Wistar* dan *Sprague Dawley*. Galur *Wistar* dikenal memiliki respons metabolik yang stabil terhadap perubahan kadar glukosa darah dan sering digunakan sebagai model diabetes eksperimental [27]. Sementara itu, tikus *Sprague Dawley* memiliki sensitivitas yang lebih tinggi terhadap perlakuan

farmakologis serta ukuran tubuh yang lebih besar, sehingga memudahkan proses pengambilan sampel darah [17]. Kedua galur tersebut memiliki sistem metabolisme glukosa yang serupa dengan manusia, khususnya dalam mekanisme sekresi insulin oleh sel  $\beta$ -pankreas. Oleh karena itu, baik tikus galur *Wistar* maupun *Sprague Dawley* dianggap sebagai model hewan yang sesuai untuk mengevaluasi potensi antidiabetes dari bahan alam seperti daun kelor (*Moringa oleifera* L.) [17].

Induksi hiperglikemia pada hewan uji menggunakan zat kimia telah banyak dimanfaatkan sebagai model *in vivo* dalam studi eksperimental. Salah satu zat yang sering digunakan adalah aloksan, adanya kemampuannya yang cepat dalam meningkatkan glukosa darah hanya dalam kurun waktu 2 hingga 3 hari, dengan gejala fisiologis yang mirip dengan diabetes melitus tipe 1 pada manusia [28]. Dari segi kimia, aloksan adalah senyawa turunan urea yang memiliki struktur 5,5-dihidroksipirimidin-2,4,6-trion serta rumus molekul  $C_4H_2N_2O_4$ , dan memiliki massa molekul relatif 142,06 g/mol [28]. Senyawa ini dapat dibuat melalui oksidasi asam urat menggunakan asam nitrat atau dengan melakukan oksidasi asam barbiturat menggunakan kromium trioksida yang menghasilkan bentuk monohidrat [29].

### Mekanisme Induksi Aloksan dan Kerusakan Sel $\beta$ Pankreas

Mekanisme terjadinya hiperglikemia akibat induksi aloksan, serta mekanisme penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak daun kelor, merupakan proses biokimia kompleks yang saling berinteraksi. Setelah diberikan secara intraperitoneal, aloksan dengan cepat memasuki sirkulasi sistemik dan diserap secara selektif oleh sel  $\beta$ -pankreas melalui transporter glukosa GLUT2. Selektivitas ini menyebabkan aloksan terakumulasi pada sel  $\beta$ , yang menjadi titik awal terjadinya kerusakan pankreas. Di dalam sel  $\beta$ , aloksan mengalami reaksi redoks membentuk senyawa antara berupa asam dialurat. Senyawa ini memiliki kecenderungan tidak stabil dan mengalami proses autooksidasi secara berulang, yang menimbulkan spesies oksigen reaktif seperti radikal superoksida, hidrogen peroksida, serta radikal aloksan. Hidrogen peroksida kemudian berinteraksi dengan ion  $Fe^{2+}$  melalui reaksi Fenton, yang memproduksi radikal hidroksil yang sangat reaktif, yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif yang signifikan pada berbagai komponen sel, seperti lipid membran, protein, dan DNA [30].

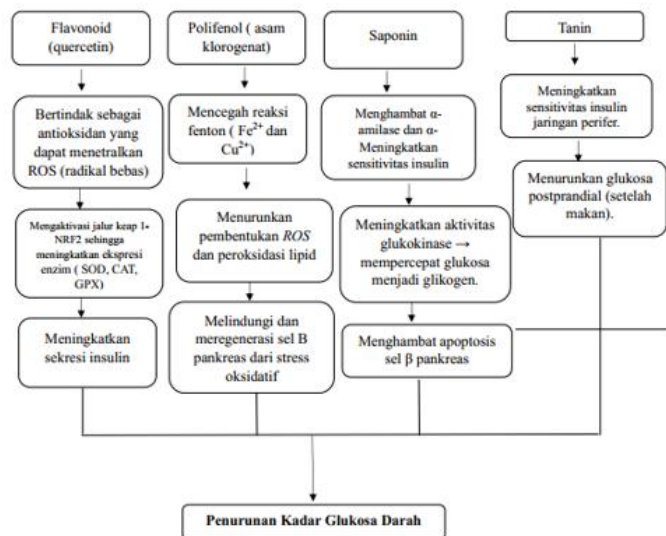


**Gambar 3.** Mekanisme kerja aloksan meningkatkan kadar glukosa darah

Akumulasi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species, ROS*) akibat siklus redoks aloksan–asam dialurat menimbulkan stres oksidatif berat pada sel  $\beta$ -pankreas. Kondisi ini memicu serangkaian kerusakan seluler berupa peroksidasi lipid membran, fragmentasi DNA, denaturasi protein intraseluler, serta disfungsi mitokondria, yang pada akhirnya berujung pada apoptosis maupun nekrosis sel  $\beta$ . Kerusakan tersebut menyebabkan penurunan sekresi insulin secara signifikan, sehingga homeostasis glukosa tidak dapat dipertahankan. Akibatnya, kadar glukosa darah meningkat tajam dan kondisi hiperglikemia yang persisten terbentuk pada hewan uji [31].

Ekstrak daun kelor memberikan perlindungan terhadap kerusakan oksidatif tersebut melalui kandungan fitokimia bioaktif, antara lain flavonoid (quercetin, kaempferol), polifenol, tanin, saponin, dan vitamin C. Senyawa-senyawa ini berperan sebagai antioksidan kuat yang mampu menetralkan ROS secara langsung. Melalui proses penangkapan radikal bebas, juga berperan dalam menghambat produksi ROS baru dengan memutus siklus redoks aloksan dan asam dialurat. Selain bertindak sebagai pembersih radikal, zat-zat bioaktif dari daun kelor juga diketahui dapat meningkatkan kinerja enzim antioksidan alami, seperti superoxide dismutase, katalase, dan glutathione peroxidase. Aktivasi dari enzim-enzim tersebut

mempercepat transformasi radikal superoksida serta hidrogen peroksida menjadi molekul yang tidak reaktif, sehingga mengurangi tingkat stres oksidatif dan mendukung kelangsungan hidup serta fungsi sel  $\beta$ -pankreas [28].



**Gambar 4.** Mekanisme kerja daun kelor penurunan kadar gula darah.

### Mekanisme Molekuler Efek Antihiperqlikemik Daun Kelor

Mekanisme antihiperqlikemik dari ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) tidak hanya berkaitan dengan sifat antioksidan umumnya, tetapi juga melibatkan jalur pensinyalan seluler yang lebih spesifik, di mana senyawa bioaktif seperti flavonoid (terutama quercetin) dan asam klorogenat memainkan peran yang sangat penting. Salah satu jalur yang terlibat adalah PI3K/Akt, yang dikenal sebagai jalur pensinyalan utama yang mengatur metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Quercetin, sebagai salah satu flavonoid utama dalam daun kelor, telah terbukti meningkatkan aktivitas jalur PI3K/Akt dengan mengaktifkan AMPK (AMP-activated protein kinase). Aktivasi AMPK meningkatkan transkripsi dan translokasi transporter glukosa GLUT4 ke membran sel, yang meningkatkan penyerapan glukosa pada jaringan otot dan adiposa, serta memperbaiki sensitivitas insulin [11].

Selain itu, quercetin juga berperan dalam menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase, yang mengurangi kecepatan pencernaan dan penyerapan karbohidrat di saluran pencernaan, sehingga mengurangi lonjakan glukosa darah postprandial. Dengan demikian, quercetin tidak hanya berfungsi sebagai antioksidan yang melindungi sel  $\beta$  pankreas dari kerusakan oksidatif, tetapi juga memodulasi proses metabolik secara langsung di tingkat selular dan organ tubuh yang relevan.

Selain flavonoid, asam klorogenat, salah satu asam fenolat yang dominan dalam ekstrak daun kelor, juga memainkan peran yang signifikan dalam mekanisme antihiperqlikemiknya. Asam klorogenat bekerja dengan meningkatkan aktivitas NRF2 (Nuclear Factor Erythroid 2-related factor 2), yang merupakan faktor transkripsi utama dalam respons terhadap stres oksidatif. Aktivasi NRF2 memicu ekspresi enzim antioksidan endogen seperti superoxide dismutase (SOD), catalase, dan glutathione peroxidase (GPx), yang secara langsung menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan akibat stres oksidatif pada sel  $\beta$  pankreas. Penurunan tingkat ROS ini tidak hanya mengurangi kerusakan oksidatif pada sel  $\beta$ , tetapi juga mendukung regenerasi sel  $\beta$  pankreas dan mengembalikan kemampuan sekresi insulin yang terganggu akibat stres oksidatif [33].

Selain memodulasi metabolisme glukosa pada jaringan perifer, ekstrak daun kelor juga menunjukkan aktivitas tambahan berupa penghambatan enzim pencernaan karbohidrat seperti  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase melalui kandungan tanin dan saponin. Inhibisi terhadap enzim tersebut memperlambat pemecahan dan absorpsi glukosa di saluran cerna, sehingga mengurangi kenaikan glukosa postprandial. Kombinasi efek peningkatan pengambilan glukosa oleh jaringan, penurunan produksi glukosa endogen, serta penghambatan absorpsi karbohidrat menghasilkan perbaikan sensitivitas insulin secara menyeluruh dan menciptakan kondisi metabolik yang lebih stabil [25].

## Pengaruh Jenis Pelarut terhadap Pola Respons Antihiperlikemik

Beberapa studi mengindikasikan bahwa ekstrak berbasis air sering kali memberikan hasil antihiperlikemik lebih cepat karena mengandung senyawa antioksidan polar yang memiliki efektivitas tinggi terhadap radikal bebas. Pada ekstrak air dari daun kelor dengan dosis 800 mg/kgBB menunjukkan penurunan signifikan dalam kadar glukosa darah setelah 28 hari perlakuan serta dapat melindungi sel  $\beta$  pankreas dari kerusakan akibat oksidasi. Di sisi lain, ekstrak etanol cenderung memberi hasil yang lebih bertahap namun lebih signifikan dalam jangka waktu panjang, karena pelarut ini dapat mengekstraksi senyawa dengan berat molekul lebih tinggi dan aktivitas biologis yang kompleks, seperti flavonoid dan saponin, senyawa yang mampu merangsang regenerasi sel pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin. Pemilihan air dan etanol sebagai pelarut utama dianalisis dari segi keamanan serta efektivitas. Pelarut non-polar seperti n-heksana atau kloroform tidak digunakan karena mereka cenderung mengekstraksi minyak esensial dan sterol non-polar yang tidak memiliki efek antihiperlikemik dan mungkin toksik. Dengan demikian, kombinasi antara pelarut air dan etanol yang paling tepat untuk memperoleh spektrum senyawa aktif dari daun kelor yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah. Berbagai penelitian menunjukkan adanya perbedaan efektivitas ekstrak daun kelor dalam menurunkan kadar glukosa darah, yang bervariasi berdasarkan dosis, durasi perlakuan, serta jenis pelarut yang digunakan [20].

Ekstrak air daun kelor pada dosis 200, 400, dan 800 mg/kgBB, dan dosis 800 mg/kgBB menghasilkan penurunan glukosa darah paling signifikan setelah 28 hari perlakuan. Dosis tinggi memberikan jumlah senyawa bioaktif yang lebih besar sehingga aktivitas antioksidan dan regeneratif pada pankreas lebih optimal [20]. Namun, dalam penelitian yang menggunakan ekstrak etanol 70% selama 9 hari, dosis 100 mg/kgBB justru lebih efektif dibandingkan dosis lebih tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa pada periode perlakuan singkat, peningkatan dosis tidak selalu linier dengan efek yang dihasilkan karena tubuh tikus memiliki kemampuan kompensasi terhadap zat aktif [22].

Dosis 450 mg/kgBB ekstrak etanol selama 21–28 hari memberikan hasil terbaik dibandingkan dosis lebih rendah, sebagaimana ditemukan dalam penelitian sebelumnya [21] [23]. Efektivitas pada dosis menengah ini dapat dijelaskan oleh *konsep therapeutic window*, yaitu adanya rentang konsentrasi di mana senyawa aktif memberikan efek maksimal tanpa menimbulkan saturasi reseptor atau efek toksik. Jika dosis terlalu rendah, jumlah senyawa bioaktif tidak cukup untuk memberikan efek fisiologis; tetapi jika terlalu tinggi, metabolisme hati dapat meningkatkan detoksifikasi senyawa, sehingga efektivitas menurun.

Dalam penelitian yang menggunakan tikus *Sprague Dawley*, dosis 450 mg/kgBB juga menjadi yang paling konsisten menurunkan kadar glukosa darah pada hari ke-23 hingga ke-27. Dosis ini menunjukkan keseimbangan antara aktivitas farmakologis dan adaptasi fisiologis tubuh terhadap paparan jangka panjang [24]. Sedangkan penelitian lain dengan ekstrak etanol 96% menunjukkan bahwa dosis 400 mg/kgBB efektif menurunkan kadar glukosa hingga mendekati normal setelah 14–21 hari perlakuan. Hal ini memperlihatkan bahwa efek antihiperlikemik daun kelor cenderung meningkat seiring lamanya pemberian ekstrak karena akumulasi senyawa aktif di jaringan pankreas dan hati [25].

Pada penelitian lainnya yang melibatkan 20 tikus putih jantan dari galur *Wistar* yang dibagi ke dalam empat kelompok, kemudian diberikan ekstrak dengan dosis 200, 400, dan 600 mg/kgBB selama periode 21 hari. Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun kelor secara signifikan menurunkan level glukosa darah ( $p < 0,05$ ) pada hari ke-14 dan ke-21, di mana dosis 400 mg/kgBB menunjukkan hasil yang paling optimal. Mekanisme penurunan kadar glukosa darah diduga berasal dari kandungan flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan steroid yang bersifat antioksidan. Senyawa flavonoid (terutama quercetin) bekerja dengan menekan pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*), melindungi sel  $\beta$  pankreas, menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase, serta mengaktifasi AMPK (*AMP-Activated Protein Kinase*) yang meningkatkan ekspresi GLUT-4, sehingga mempercepat penyerapan glukosa dan menurunkan kadar gula darah [25].

Penelitian mengeksplorasi efek antihiperlikemik dari sediaan kering ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* L.) pada tikus putih tipe *Wistar* yang telah diinduksi menggunakan aloksan. Dalam penelitian tersebut, sebanyak 25 tikus telah dibagi dalam lima kelompok yang masing-masing menerima ekstrak dengan dosis 20, 40, dan 60 mg/200 g berat badan selama periode 14 hari. Hasil analisis menunjukkan bahwa semua dosis berhasil menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada hari ke-7 dan hari ke-14, dengan dosis 20 mg/200 g BB menunjukkan efek yang paling optimal, hampir setara dengan efektivitas glibenklamid [26]. Komponen aktif utama yang terdapat dalam ekstrak ini meliputi flavonoid, saponin, terpenoid, dan polifenol, yang berkontribusi sebagai antihiperlikemik melalui stimulasi sel  $\beta$  pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin serta menghambat penyerapan glukosa dalam saluran pencernaan. Flavonoid, khususnya quercetin-

3-glukosida, juga berperan sebagai antioksidan yang melindungi sel  $\beta$  dari kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas.

Penelitian menggunakan tikus betina galur *Wistar* yang diinduksi aloksan untuk menimbulkan kondisi hiperglikemia. Tikus diberi ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan dosis 250 dan 500 mg/kgBB selama 21 hari. Hasil menunjukkan penurunan signifikan kadar *malondialdehyde* (MDA), menandakan aktivitas antioksidan yang kuat [11]. Mekanismenya melibatkan peningkatan ekspresi enzim antioksidan endogen melalui jalur Keap1–NRF2–ARE, yang mengaktifkan produksi *superoksida dismutase* (SOD) dan glutathion peroksidase (GPx) untuk menetralkan radikal bebas. Senyawa aktif yang berperan adalah flavonoid (quercetin, kaempferol, rutin), asam fenolat (asam klorogenat, asam galat), saponin, dan triterpenoid, yang bekerja sinergis melindungi sel  $\beta$  pankreas dari kerusakan oksidatif serta membantu menjaga keseimbangan redoks tubuh [11].

Efek antihiperglikemik daun kelor berkaitan dengan kandungan senyawa fitokimianya, terutama flavonoid (quercetin, kaempferol, rutin), saponin, tanin, alkaloid, dan polifenol. Senyawa-senyawa ini bekerja melalui berbagai mekanisme yang saling melengkapi [20]. Flavonoid merupakan antioksidan kuat yang menetralkan radikal bebas dan melindungi sel  $\beta$  pankreas dari kerusakan oksidatif. Flavonoid seperti quercetin juga dapat meningkatkan sekresi insulin dengan menstimulasi ekspresi gen yang berperan dalam regenerasi pankreas serta menghambat enzim aldosa reduktase yang terlibat dalam pembentukan sorbitol pada jaringan penderita diabetes [34]. Saponin bekerja dengan menurunkan penyerapan glukosa di usus, meningkatkan aktivitas enzim glukokinase di hati, dan mempercepat konversi glukosa menjadi glikogen [32]. Tanin menghambat kerja enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase, sehingga memperlambat degradasi karbohidrat menjadi glukosa [33]. Selain itu, alkaloid dan polifenol dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan menghambat peroksidasi lipid, yang umumnya meningkat pada kondisi diabetes. Perbedaan efektivitas antar dosis dan pelarut dapat dikaitkan dengan variasi kandungan dan konsentrasi senyawa-senyawa tersebut. Pada dosis rendah, jumlah flavonoid dan saponin yang terserap belum cukup untuk menghasilkan efek sistemik yang signifikan. Sebaliknya, pada dosis yang terlalu tinggi, tubuh hewan uji dapat mengaktifkan sistem metabolisme detoksifikasi yang menurunkan bioavailabilitas senyawa aktif, sehingga efeknya tidak meningkat secara proporsional. Oleh karena itu, dosis menengah (sekitar 400–450 mg/kgBB) sering kali menghasilkan efek optimal karena berada dalam rentang farmakodinamik yang efisien.

## Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan analisis *Systematic Literature Review* terhadap sembilan studi *in vivo*, ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* L.) menunjukkan aktivitas antihiperglikemik yang signifikan pada tikus putih yang diinduksi aloksan, dengan dosis efektif 200-800 mg/kgBB, dimana dosis 400-450 mg/kgBB terbukti optimal untuk menurunkan kadar glukosa darah secara stabil selama 14-28 hari, melalui mekanisme yang mencakup perlindungan terhadap sel  $\beta$  pankreas dari stres oksidatif, peningkatan sekresi dan sensitivitas insulin, serta penghambatan absorpsi dan metabolisme glukosa, yang dimediasi oleh senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, tanin, dan polifenol, meskipun perbedaan bentuk ekstrak menunjukkan bahwa ekstrak air memberikan respons yang lebih cepat sementara ekstrak etanol lebih stabil, sehingga untuk penelitian selanjutnya perlu mengadopsi protokol ekstraksi terstandarisasi untuk meminimalkan variabilitas antar studi, melakukan studi farmakokinetik dasar untuk memahami profil penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi senyawa aktif dalam model hewan, melakukan uji toksisitas sub-kronis untuk memastikan keamanan dosis yang diusulkan sebelum uji klinis pada manusia, serta memperdalam analisis mekanisme molekuler, terutama pengaruh senyawa bioaktif seperti quercetin dan asam klorogenat terhadap jalur pensinyalan PI3K/Akt dan NRF2, serta penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase, yang kesemuanya akan memperkuat dasar ilmiah dan mendukung penerapan ekstrak daun kelor sebagai terapi antidiabetes alami yang aman dan efektif dalam praktik klinis pada manusia.

## Referensi

- [1] Budianto RE, Linawati NM, Arijana IGKN, Wahyuniari IAI, Wiryawan IGNS. Potensi Senyawa Fitokimia pada Tumbuhan dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus. *Jurnal Sains Dan Kesehatan* 2022;4:548–56. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i5.1259>.

- [2] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- [3] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional Riskeudas 2018 | Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *RISKESDAS 2018* 2018:181–222.
- [4] Ojo OA, Ibrahim HS, Rotimi DE, Ogunlakin AD, Ojo AB. Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. *Med Nov Technol Devices* 2023;19. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100247>.
- [5] Thanikachalam PV, Ramesh K, Hydar MI, Dhalapathy VV, Devaraji M. Therapeutic potential of *Moringa oleifera* Lam. in metabolic disorders: A molecular overview. *Asian Pac J Trop Biomed* 2025;15:263–84. [https://doi.org/10.4103/apjtb.apjtb\\_114\\_25](https://doi.org/10.4103/apjtb.apjtb_114_25).
- [6] Mcdaid D, Knapp M, Raja S. Barriers in the mind: promoting an economic case for mental health in low- and middle-income countries 2008;2:79–86. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00160.x>.
- [7] Amin S, Rusiyana NP, Pujiyanti D, Azzahara SM. Evaluasi Potensi Antikanker Senyawa Daun Kelor melalui Kimia Medisinal (Evaluation of Anticancer Potential of *Moringa* Leaf Compounds through Medicinal Chemistry). *Jurnal Ilmu Medis Indonesia (JIMI)* 2025;5:23–30. <https://doi.org/10.35912/jimi.v5i1.4554>.
- [8] Chiş A, Noubissi PA, Pop OL, Mureşan CI, Fokam Tagne MA, Kamgang R, et al. Bioactive Compounds in *Moringa oleifera*: Mechanisms of Action, Focus on Their Anti-Inflammatory Properties. *Plants* 2024;13. <https://doi.org/10.3390/plants13010020>.
- [9] Ndlovu SS, Chuturgoon AA, Ghazi T. *Moringa oleifera* Lam Leaf Extract Stimulates NRF2 and Attenuates ARV-Induced Toxicity in Human Liver Cells (HepG2). *Plants* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/plants12071541>.
- [10] R EO, S BC, C EI. Phytochemical Analysis and Antidiabetic Effect of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Moringa Oleifera* Leaves in Alloxan-Induced Diabetic Wistar Albino Rats Using Insulin as Reference Drug. *Int J Diabetes Res* 2016;5:48–53. <https://doi.org/10.5923/j.diabetes.20160503.02>.
- [11] Sari AM, Yerizel E, Karmia HR. Artikel Penelitian Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Sebagai Antioksidan Terhadap Kadar Malondialdehyde Pada Tikus Model Hiperglikemia. *Majalah Kedokteran Andalas* 2024;46:1957–64.
- [12] Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Lithuania)* 2018;53:365–74. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2018.02.001>.
- [13] Wulandari NLWE, Udayani NNW, Dewi NLKAA, Triansyah GAP, Dewi NPEMK, Widiarsiani IAP, et al. Artikel Review: Pengaruh Pemberian Induksi Aloksan Terhadap Gula Darah Tikus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education* 2024;4:205–16. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v4i2.26494>.
- [14] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2020;21:1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
- [15] Gvazava IG, Karimova M V., Vasiliev A V., Vorotelyak EA. Type 2 Diabetes Mellitus: Pathogenic Features and Experimental Models in Rodents. *Acta Naturae* 2022;14:57–68. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11751>.
- [16] Mthiyane FT, Dlodla P V., Ziqubu K, Mthembu SXH, Muvhulawa N, Hlengwa N, et al. A Review on the Antidiabetic Properties of *Moringa oleifera* Extracts: Focusing on Oxidative Stress and Inflammation as Main Therapeutic Targets. *Front Pharmacol* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.940572>.
- [17] Wati DP, Syafruddin I, Yurnadi. Prinsip dasar tikus sebagai model penelitian. *USU Press*. 2024;1(1).
- [18] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffman TC. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *National Library of Medicine* 2021;134:178–89. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>.
- [19] Popay J, Britten N. Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews Final Report. 2006.
- [20] Amina EE, Adisa JO, Gamde SM, Omoruyi EB, Kwaambwa HM, Mwapagha LM. Hypoglycemic Assessment of Aqueous Leaf Extract of *Moringa oleifera* on Diabetic Wistar Rats. *Biochem Res Int* 2024;2024:11. <https://doi.org/10.1155/2024/9779021>.

- [21] Nurmalasari Y, Rafie R, Febriani D, Rahma SA. Pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar glukosa tikus putih yang diinduksi aloksan sebagai upaya preventif hiperglikemia. Prepotif Jurnal Kesehatan Masyarakat 2021;5:472–83. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- [22] Azizah RN, Kosman R, Khaerunnisa S. Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Hypoglycemic Effect of Moringa Leaf Ethanol Extract (*Moringa oleifera* L.) in Male Rats (*Rattus norvegicus*). Ad-Dawaa' JPharmSci 2018;1. <https://doi.org/10.24252/djps.v1i2.11335>.
- [23] Aini Q. Penentuan Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Dalam Menurunkan Glukosa Darah Pada Tikus Hiperglikemik Di Laboratorium. Semdi Unaya-2019 2019;226–33.
- [24] Toby TR, Amat ALS, Artawan IM. Uji Efek Anti Diabetes Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Tikus Putih Sprague Dawley Yang Diinduksi Aloksan. Cendana Medical Journal Edisi 19, Nomor 1, April 2020 2020;19.
- [25] Yasaroh S, Christijanti W, Iswari RS. Efek Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Induksi Aloksan. Semarang: 2021.
- [26] Yohana K anduk M, Ningsih D, Suhartinah. Aktivitas Antihyperglykemik Sediaan Keringekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lmk.) Pada tikus yang diinduksi aloksan. Chmk pharmaceutical scientific journal 2020;33.
- [27] Fitria L, Lukitowati F, Kristiawati D. Nilai Rujukan Untuk Evaluasi Fungsi Hati Dan Ginjal Pada Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar. Jurnal Pendidikan Matematika Dan IPA 2019;10:243–58. <https://doi.org/10.26418/jpmipa.v10i2.34144>.
- [28] Dachi VNO, Rayyan TA, Utami SP, Mutia R, Akbar K, Lumbantobing CJE, et al. Pengaruh variasi pemberian dosis aloksan terhadap angka kadar gula darah hewan coba. Jurnal Prima Medika Sains 2022;4. <https://doi.org/10.34012/jpms.v4i1.2460>.
- [29] Markakere H. Alloxan and Streptozotocin: Diabetogenic Agents for Experimental Diabetes. International Network Organization for Scientific Research 2019;1:9–13.
- [30] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev 2017;2017:13. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
- [31] Wardani E, Sunaryo H, Sopiani MZ, Fatahillah M. Aktivitas Antihypertriglycerida Dan Antihyperglykemik Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) Pada Tikus Hypertriglycerida Diabetes The Antihypertriglyceride Activity And Antihyperglycemic Of Ethanol Extract Of Moringa Leaves (*Moringa oleifera* Lam.) on Hypertriglyceride Diabetes Rats. Uji Aktivitas Antihypertriglycerida 2015;12:199–212.
- [32] Suwandi E, Muarofah SN, Slamet. Jurnal Laboratorium Khatulistiwa Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Simpurn Terhadap Kadar Gula Darah Mencit Metode In Vivo. Jurnal Laboratorium Khatulistiwa 2021;2. <https://doi.org/10.30602/jlk.v5i1.948>.
- [33] Omar N, Ismail CAN, Long I. Tannins in the Treatment of Diabetic Neuropathic Pain: Research Progress and Future Challenges. Front Pharmacol 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.805854>.
- [34] Al-Ishaq RK, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. Biomolecules 2019;9. <https://doi.org/10.3390/biom9090430>.
- [35] Enoch Chibuiki Okorochi; Chinenye Mary Okorochi; Innocent Onuoha; Jegede Olushola Olayinka; Adeyinka Samson Akinyo; Mercy Ebriphiyo Eghagha Biochemical and Histopathological Effects of Moringa Oleifera Aqueous Leaf Extract on the Kidney Function in Male *Wistar* Rats. World J. Adv. Res. Rev. 2025, 26, 3760–3766, doi:10.30574/wjarr.2025.26.2.1981