

Artikel Penelitian

## Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) Terhadap Kadar Fruktosamin Pada Tikus Model Diabetes Melitus Yang Diinduksi *Streptozotocin-Nicotinamide*

Nandhika Pramestya Hary Wibowo<sup>1</sup>, Dewi Karita<sup>1\*</sup>, Yenni Bahar<sup>2</sup>, Titik Kusumawinakhyu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Kedokteran Herbal, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Indonesia

\*Corresponding author: dewikarita@gmail.com

### ABSTRACT

**Background:** Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease caused by insulin resistance, as a result there will be an imbalance of sugar in the blood resulting in an increase in glucose concentration levels. Patients with diabetes mellitus generally require pharmacotherapy such as insulin or taking oral antidiabetic drugs that have side effects, *Moringa oleifera* Lam as a complement therapy has antidiabetic and antihyperglycemic effects and to evaluate fructosamine as one of alternative for diabetic indicator **Purpose:** to determine the effect of ethanol extract of moringa leaves (*Moringa oleifera* Lam.) on fructosamine levels in diabetes mellitus rats (*Rattus norvegicus*) induced by streptozotocin-nicotinamide. **Method:** This study used laboratory experimental with true experiment post test only with 30 rats divided into 6 groups and gave administration of *Moringa* ethanol extract (100, 200, 300 mg/kgBW). **Result:** The lowest average fructosamine level in the treatment group that was given *Moringa* leaf extract was KIII (300 mg/kg BW) with a value of 280.145 nmol/L. The One-Way Anova test showed a significant difference ( $p < 0.05$ ). The Post Hoc Test showed a significant difference between the treatment group and the negative group ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** *Moringa* leaf ethanol extract has an effect on reducing fructosamine levels in white rats (*Rattus norvegicus*) induced by streptozotocin-nicotinamide with the most effective dose of 300 mg/kgBW.

**Keywords:** ethanol extract, fructosamine level, moringa leaves, type 2 diabetes mellitus

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh resistensi insulin, akibatnya akan terjadi ketidakseimbangan gula dalam darah sehingga mengakibatkan peningkatan kadar konsentrasi glukosa. *Moringa oleifera* Lam sebagai terapi komplemen mempunyai efek antidiabetik dan antihiperqlikemik serta mengevaluasi fruktosamin sebagai salah satu alternatif indikator diabetes **Tujuan:** mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) terhadap kadar fruktosamin pada tikus diabetes melitus. (*Rattus norvegicus*) diinduksi oleh streptozotocin-nicotinamide. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratoris dengan true eksperimen post test only dengan menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 6 kelompok dan diberi pemberian ekstrak etanol kelor (100, 200, 300 mg/kgBB) dan metformin sebagai kontrol positif, tidak ada pemberian untuk kontrol negatif dan normal. kelompok. **Hasil:** Rata-rata kadar fruktosamin terendah pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun kelor adalah 300 mg/kg BB dengan nilai 280,145 nmol/L. Uji one-way anova menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Hasil post hoc test menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok negatif ( $p < 0,05$ ). **Simpulan:** Ekstrak etanol daun kelor

dengan dosis 300 mg/kgBB paling efektif menurunkan kadar fruktosamin pada tikus model diabetes melitus.

**Kata kunci:** daun kelor, diabetes mellitus tipe 2, ekstrak etanol, kadar fruktosamin

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang disebabkan insufisiensi dari produksi insulin dan resistensi pada organ target insulin. Insulin pada tubuh yang diproduksi oleh pankreas bisa menurun atau cukup namun mengalami resistensi, akibatnya akan terjadi ketidakseimbangan glukosa darah sehingga terjadi peningkatan konsentrasi gula darah (1). Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik yang memiliki beberapa karakteristik seperti hiperglikemia akibat dari kelainan insulin dan mekanisme kerja insulin (2). *World Health Organization* (WHO) juga memprediksi akan terjadi peningkatan jumlah penderita diabetes melitus sebesar 2-3 kali di Indonesia, yaitu sekitar 8,4 juta penderita DM pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (3).

Penderita diabetes melitus umumnya memerlukan farmakoterapi seperti insulin atau mengkonsumsi obat antidiabetes oral seperti agen sulfonilurea, biguanides (metformin), thiazolidinedione (TZD), inhibitor  $\alpha$ -glukosidase, dan glucagon like peptide-1 (GLP-1) inhibitor. Obat tersebut memiliki khasiat namun juga terdapat efek samping yang tidak disukai, antara lain seperti hipoglikemia, peningkatan berat badan, toksisitas hati, dan asidosis laktat (4). Oleh karena itu, terdapat pilihan terapi komplementer herbal yang dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati pasien yang menderita diabetes melitus. Tanaman tersebut berasal dari bahan alami, efek samping yang muncul relatif lebih rendah jika dibandingkan dengan obat-obatan

konvensional (5), yaitu daun kelor (*Moringa oleifera Lam*). Daun kelor telah dikenal sebagai tumbuhan yang memiliki banyak manfaat dan nutrisi dalam pengobatan suatu penyakit (6).

Berdasarkan uji fitokimia daun kelor memiliki kandungan senyawa kimia seperti alkaloid, flavonoid, fenolat, steroid dan tanin yang berfungsi sebagai obat kanker serta antibakteri (7). Daun kelor memiliki kandungan flavonoid yang bermanfaat bagi kesehatan, terutama dalam mengontrol kadar gula darah dalam tubuh. Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) terbukti memiliki efek antidiabetik dan antihiperglikemik (4). Senyawa flavonoid pada daun kelor dipercaya dapat menghambat GLUT-2 di mukosa usus sehingga dapat menghambat absorpsi glukosa dan fruktosa sehingga kadar gula darah menurun (8). Diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan dengan HbA1C, namun dalam keadaan yang mempengaruhi eritrosit, maka HbA1C dapat digantikan dengan pemeriksaan lain seperti fruktosamin yang tidak terpengaruh oleh usia dan kondisi penyakit yang berhubungan dengan eritrosit. Fruktosamin adalah protein berglikat yang dapat digunakan untuk mengevaluasi kontrol glikemik pada pasien DM dengan mengukur kadar protein total serum atau plasma terglikasi (8). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) terhadap kadar fruktosamin pada tikus model diabetes melitus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*.

## METODE

Penelitian ini merupakan *true experiment post test only with control group design* dengan teknik *simple random sampling*. Penelitian telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPKK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto Nomor: KEPKK/FK/018/III/2023.

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dan diaklimatisasi di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto dengan kriteria inklusi berjenis kelamin jantan, berat badan 200-300 gram, usia 3-4 bulan, tikus sehat dan bertingkah laku normal. Kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain tikus tidak aktif bergerak, tikus cacat dan terdapat tanda infeksi. Pada penelitian ini juga terdapat kriteria *drop out* yaitu tikus yang mati selama berjalannya penelitian.

Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini menggunakan kriteria WHO, yaitu sebanyak lima ekor hewan coba pada setiap kelompok perlakuan. Setiap kelompok perlakuan diberikan sampel cadangan sebesar 20% dari sampel atau sebanyak 1 ekor hewan coba. Kelompok sampling dibagi menjadi 6 kelompok yaitu, KI : Diberikan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) dengan dosis 100 mg/kg BB satu kali sehari, KII : Diberikan ekstrak daun kelor dengan dosis 200 mg/kg BB satu kali sehari, KIII : Diberikan ekstrak daun kelor dengan dosis 300 mg/kg BB satu kali sehari, KIV : Kelompok kontrol positif diberikan metformin dengan dosis 500 mg dan dikonversi untuk tikus menjadi dosis 9 mg, KV : Kelompok kontrol negatif diberikan aquades dan pakan standar untuk tikus (pakan standar AD 2 dan air minum

matang), KVI : Kelompok normal hanya diberikan pakan standar tikus AD 2 dan air minum matang). Penelitian ini menggunakan dosis ekstrak etanol daun kelor 100, 200 dan 300 mg/kgBB berdasarkan penelitian sebelumnya. Setelah proses aklimatisasi selama 7 hari selesai, tikus dilakukan injeksi menggunakan *streptozotocin-nicotinamide* secara intraperitoneal. Injeksi nicotinamide (NA) diberikan dengan dosis 230 mg/kgBB, setelah 20 menit akan dilanjutkan dengan injeksi streptozotocin (STZ) dengan dosis 65 mg/kgBB. Tikus diamati selama 5 hari serta hanya diberikan pakan standar tikus dan air matang (9). Selanjutnya dilakukan pemeriksaan gula darah puasa dengan pengambilan darah pada saluran perpendikularis pada permukaan ekor tikus putih untuk memastikan bahwa hewan coba sudah mengalami kondisi hiperglikemia. Selanjutnya tikus akan diberikan ekstrak yang telah disiapkan dengan dosis yang sudah ditentukan.

Ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) didapatkan dengan metode maserasi. Tikus diberikan perlakuan selama 14 hari, kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan kadar fruktosamin. Pemeriksaan kadar fruktosamin dilakukan menggunakan ELISA Fruktosamin Kit yang merk BT Lab® dan ELISA reader bioMérieux® 270. Setelah dilakukan penelitian, hewan coba akan dilakukan euthanasia secara fisik dengan metode *cervical dislocation* atau dislokasi leher.

Semua data yang diperoleh diolah dengan perangkat statistik, dengan uji normalitas *shapiro-wilk*, kemudian dilanjutkan dengan uji deskriptif dan uji homogenitas berupa *levens test*. Uji beda tiap kelompok dengan uji statistik parametrik *one-way anova* dan *post hoc test LSD*.

## HASIL

Setelah dilakukan induksi dengan STZ-NA didapatkan semua tikus dalam kelompok yang diinduksi mendapatkan hasil gula darah puasa  $>135$  mg/dL, lalu diukur kadar fruktosaminnya dengan metode ELISA. Berdasarkan hasil uji *saphiro wilk* dan *levene's test* seluruh data menunjukkan nilai  $p>0,05$  maka data terdistribusi normal dan homogen, sehingga dilanjutkan dengan uji *one way ANOVA*.

**Tabel 1.** Rerata Kadar Fruktosamin

Kelompok	Mean $\pm$ SD ( nmol/L )	<i>p-value</i> *
I (DM+100mg)	320,034 $\pm$ 6,966	
II (DM+200mg)	301,034 $\pm$ 14,721	
III (DM+300mg)	280,145 $\pm$ 20,163	$<0,001^{**}$
IV (DM+metformin)	263,934 $\pm$ 21,683	
V (DM)	396,426 $\pm$ 30,610	
VI (tanpa perlakuan)	263,528 $\pm$ 7,471	

\**One-way ANOVA Test*

\*\* *signifikan bila  $p<0,05$*

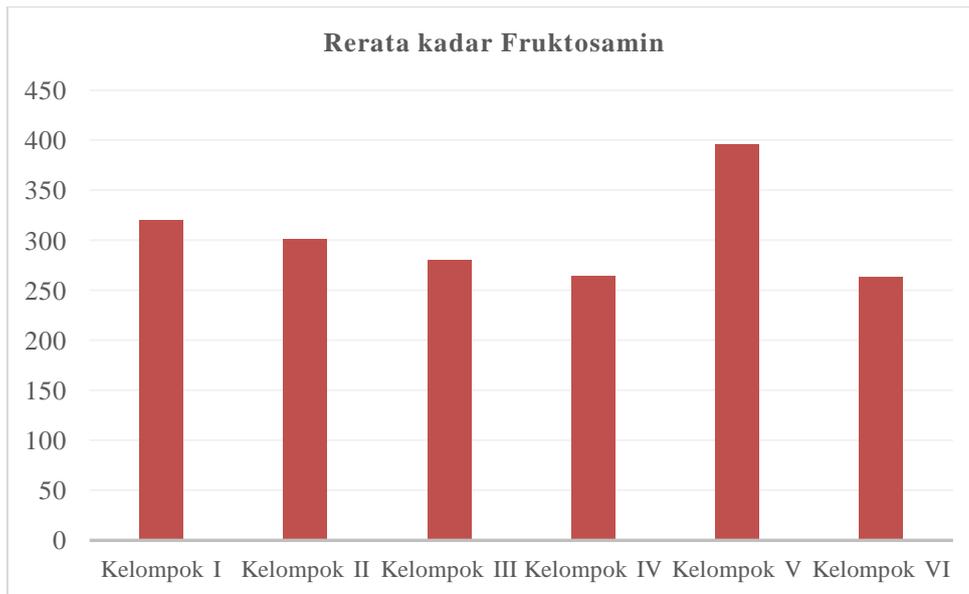
Berdasarkan tabel 1 hasil uji *one way ANOVA* menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap pemberian ekstrak

etanol daun kelor. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Hasil uji *Post Hoc Test* menunjukkan adanya perbedaan pada setiap kelompok atau hasil signifikan apabila nilai signifikansi  $p<0,05$ . Pada tabel 2 dapat terlihat bahwa kelompok perlakuan ekstrak etanol baik 100 mg (KI), 200 mg (KII), dan 300 mg (KIII) sama-sama berbeda signifikan bila dibandingkan dengan kelompok DM (KV) tanpa perlakuan. Pada kelompok ekstrak etanol dosis 300 mg memiliki hasil yang berbeda bermakna bila dibanding dengan dosis 100 mg dan tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan dosis 200 mg, demikian juga dengan kelompok yang diberikan metformin sebagai obat standar. Namun bila dilihat rerata penurunan fruktosamin (tabel 1) dosis 300 mg memiliki penurunan paling rendah bila dibanding dengan dosis 100 mg dan 200 mg.

**Tabel 2.** Uji *Post Hoc Test* (nilai *p*)

Kelompok	I	II	III	IV	V	VI
I		0,667	0,044*	0,002*	$<0,001^*$	0,001*
II	0,667		0,514	0,048*	$<0,001^*$	0,033*
III	0,044*	0,514		0,750	$<0,001^*$	0,695
IV	0,002*	0,048*	0,750		$<0,001^*$	1,000
V	$<0,001^*$	$<0,001^*$	$<0,001^*$	$<0,001^*$		$<0,001^*$
VI	0,001*	0,033*	0,695	1,000	$<0,001^*$	

\**signifikan bila  $p<0,05$*



**Gambar 1.** Perbandingan kadar fruktosamin masing-masing kelompok. Kelompok III yang diberikan ekstrak daun kelor 300 mg/kgBB paling mendekati nilai fruktosamin kelompok IV yang diberikan metformin 9 mg dan kelompok VI yaitu kelompok tanpa perlakuan

## PEMBAHASAN

Pemberian ekstrak etanol daun kelor memberikan efek penurunan terhadap kadar fruktosamin pada tikus model diabetes melitus, dapat dilihat dari tabel 1 yang menunjukkan penurunan pada KI, KII dan KIII sebagai kelompok perlakuan ekstrak daun kelor dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (KV). Berdasarkan ketiga kelompok yang diberi ekstrak etanol daun kelor menunjukkan bahwa KIII (dosis 300 mg/kgBB) yang paling memberikan efek penurunan terhadap kadar fruktosamin. Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Ahmad, penurunan kadar gula darah diikuti dengan penurunan kadar fruktosamin yang digunakan sebagai parameter pada penelitian ini (10). Hasil dari penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Olurishe, yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun kelor dengan dosis 300 mg/kgBB lebih efektif digunakan dalam menurunkan kadar gula darah puasa dibandingkan dengan dosis 200 mg/kgBB (11). Hasil penelitian ini juga

sesuai dengan penelitian Nova yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun kelor pada dosis 100mg/kg memiliki efek yang lebih kecil daripada ekstrak daun kelor pada dosis 200mg/kg dan dosis 300mg/kg (9). Pernyataan yang berbeda pada penelitian Yasaroh ekstrak daun kelor dengan dosis 400mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif dalam penurunan kadar glukosa daripada dosis 200mg/kgBB dan 600mg/kgBB. Penelitian tersebut membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun kelor tidak berbanding lurus dengan meningkatnya dosis (12).

Kandungan ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) mengandung flavonoid, salah satunya adalah kuersetin yang bekerja menghambat GLUT-2 di mukosa usus, sehingga dapat menurunkan absorpsi glukosa yang menyebabkan pengurangan absorpsi glukosa dan fruktosa dan mampu menurunkan kadar gula darah dalam tubuh (8). Flavonoid berperan dalam menurunkan kadar gula darah yang diikuti dengan penurunan kadar fruktosamin karena memiliki fungsi sebagai antioksidan

dan mampu meningkatkan pertahanan sel  $\beta$  pancreas (12). Flavonoid yang bekerja sebagai antioksidan akan menurunkan *reactive oxygen species* (ROS) sehingga akan mencegah kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan dapat menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase pada proses penyerapan karbohidrat sehingga kadar glukosa dan kadar fruktosamin akan menurun (13). Model hewan coba diabetes melitus pada penelitian ini merupakan peran STZ yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel  $\beta$  pankreas. *Streptozotocin* merupakan agen sitotoksik yang dapat mengakibatkan nekrosis sel  $\beta$  pankreas dan kondisi diabetes melitus dalam waktu 48 jam (14). *Streptozotocin* berikatan dengan GLUT-2 lalu masuk ke dalam sitoplasma sel  $\beta$  pankreas dan menyebabkan kerusakan pada fragmen DNA. Kerusakan DNA yang terjadi akan mengaktifkan ADP-ribose yang akan mengakibatkan penurunan jumlah ATP disertai sekresi dan menghambat sintesis insulin. Jika produksi insulin terganggu maka akan terjadi defisiensi insulin yang mengakibatkan seluruh glukosa yang dikonsumsi tidak dapat diproses secara baik dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa dalam tubuh (15). Pemberian nicotinamide bertujuan untuk mengurangi kerusakan, memberikan proteksi sel  $\beta$  pankreas dari efek sitotoksik STZ dan membantu tikus bertahan hidup selama proses perlakuan (16,17).

Pada kelompok KIV yaitu pemberian obat metformin 9 mg efektif terhadap penurunan kadar fruktosamin pada tikus putih. Hal ini sesuai dengan pernyataan Bisala bahwa penurunan kadar glukosa darah yang diikuti dengan penurunan kadar fruktosamin pada tikus putih yang telah diinduksi STZ. Penelitian tersebut menggunakan dosis metformin pada

manusia dewasa dengan dosis 500 mg apabila dikonversi pada tikus dengan berat 200 gram menjadi 0,018 mg, sehingga dosis metformin yang diberikan untuk tikus adalah 9 mg/200gBB (18). Hasil penelitian membuktikan bahwa pada kelompok KV, pemberian aquades tidak memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar fruktosamin pada tikus putih. Hal tersebut didukung oleh Mongi, yang menyatakan bahwa pemberian aquades tidak berpengaruh terhadap peningkatan dan penurunan kadar fruktosamin yang signifikan pada hewan coba (19).

Kadar fruktosamin yang paling rendah pada kelompok perlakuan penelitian ini yaitu pada KIV (kontrol positif) yang diberikan obat metformin 9 mg dengan rata-rata sebesar 263,934 nmol/L, lalu diikuti oleh KIII yang diberikan 300 mg/kgBB ekstrak daun kelor dengan rerata sebesar 280,145 nmol/L, KII yang diberikan 200 mg/kgBB ekstrak daun kelor dengan rerata sebesar 301,034 nmol/L, KI yang diberikan 100 mg/kgBB ekstrak daun kelor dengan rerata sebesar 320,034 nmol/L. Bila dibandingkan dengan kelompok dosis ekstrak daun kelor 100 mg dan 200 mg, penurunan kadar fruktosamin pada kelompok ekstrak daun kelor 300 mg memiliki penurunan yang paling optimal. Hasil penelitian ini, didapatkan data yang menyatakan bahwa kerja ekstrak daun kelor dalam menurunkan fruktosamin berbanding lurus dengan meningkatnya dosis.

Pemeriksaan fruktosamin merupakan indikator lain yang dapat dijadikan pilihan untuk mengidentifikasi status kontrol glikemia pada pasien DM selain gula darah puasa (GDP) dan gula darah sewaktu (GDS). Pemeriksaan fruktosamin dapat menunjukkan adanya glikasi total protein plasma yang bisa dipengaruhi oleh individu

dan kadar protein plasma, dengan nilai normal pada manusia yaitu 200-285  $\mu\text{mol/L}$ . tidak seperti HbA1C, fruktosamin yang merupakan protein non immunoglobulin tidak bergantung pada waktu paruh atau umur sel darah merah, menjadikan fruktosamin dapat menjadi alternatif evaluasi terapi baik komplementer dengan herbal maupun farmakoterapi (20).

### SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) 300 mg/kgBB efektif dalam menurunkan kadar fruktosamin. Mendampingi farmakoterapi dan komplementer dengan herbal juga dapat dievaluasi dengan indikator alternatif lain selain HbA1C ketika terdapat kondisi pada pasien yang mempengaruhi eritrosit.

### KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan mereka tidak memiliki konflik kepentingan, dan tidak ada afiliasi atau koneksi dengan atau dengan entitas atau organisasi apa pun, yang dapat menimbulkan pertanyaan bias dalam diskusi dan kesimpulan naskah.

### REFERENSI

1. Silalahi L. Hubungan Pengetahuan dan Tindakan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2. J PROMKES. 2019;7(2):223.
2. Sugiarta IGRM, Darmita IGK. Profil penderita Diabetes Mellitus Tipe-2 (DM-2) dengan komplikasi yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Klungkung, Bali tahun 2018. Intisari Sains Medis. 2020;11(1):7-12.
3. Wahyuni KI, Prayitno AA, Wibowo YI. Efektivitas Edukasi Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Terhadap Pengetahuan dan Kontrol Glikemik Rawat Jalan di RS Anwar Medika. J Pharmascience. 2019;6(1):1.
4. Alethea T, Ramadhian MR. Efek Antidiabetik pada Daun Kelor. J Major. 2015;4(9):118-22.
5. Watanabe S, Okoshi H, Yamabe S, Shimada M. Moringa oleifera Lam. in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Molecules. 2021 Jun;26(12).
6. Setiawan T, Susilaningsih N, Saktini F. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera L.*) Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Mikroskopis Gaster Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Formalin. J Kedokt Diponegoro (Diponegoro Med Journal). 2018;7(2).
7. Saputra A, Arfi F, Yulian M. Literature Review: Analisis Fitokimia dan Manfaat Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*). Amina. 2020;2(3):114-9.
8. Wijaya D, Hamdan. Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus. J Holist Tradit Med. 2019;4(2):439-47.
9. Nova E, Redondo-Useros N, Martínez-García RM, Gómez-Martínez S, Díaz-Prieto LE, Marcos A. Potential of Moringa oleifera to Improve Glucose Control for the Prevention of Diabetes and Related Metabolic Alterations: A Systematic Review of Animal and Human Studies. Nutrients. 2020 Jul;12(7).
10. Ahmad J, Khan I, Blundell R. Moringa oleifera and glycemic control: A review of current

- evidence and possible mechanisms. *Phytother Res.* 2019 Nov;33(11):2841–8.
11. Olurishe C, Kwanashie H, Zezi A, Danjuma N, Mohammed B. Chronic administration of ethanol leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) may compromise glycaemic efficacy of Sitagliptin with no significant effect in retinopathy in a diabetic rat model. *J Ethnopharmacol.* 2016 Dec;194:895–903.
  12. Yasaroh S, Christijanti W, Lisdiana, Iswari, S R. Efek Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Induksi Aloksan. *Pros Semnas Biol ke-9 Tahun 2021 FMIPA.* 2021;224–9.
  13. Shi G-J, Li Y, Cao Q-H, Wu H-X, Tang X-Y, Gao X-H, et al. In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan;109:1085–99.
  14. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc.* 2021 Apr;1(4):e78.
  15. Munjiati NE. Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Meditory J Med Lab.* 2021;9(1):62–7.
  16. Cruz PL, Moraes-Silva IC, Ribeiro AA, Machi JF, de Melo MDT, Dos Santos F, et al. Nicotinamide attenuates streptozotocin-induced diabetes complications and increases survival rate in rats: role of autonomic nervous system. *BMC Endocr Disord.* 2021 Jun;21(1):133.
  17. Sasongko H, Nurrochmad A, Rohman A, Nugroho AE. Characteristic of Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Inflammation in A Rat Model of Diabetes-Associated Renal Injury. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022 Jan 3;10(T8 SE-Endocrinology):16–22.
  18. Bisala FK, Fitiyani Ya U, Studi PS, Pelita Mas Palu S. Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Talas Pada Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakol J Farm.* 2019;XVI(1):p.
  19. Mongi R, Simbala HEI, de Queljoe E. Uji Aktivitas Penurunan Kadar Gula Darah Ekstrak Etanol Daun Pinang Yaki (*Areca vestiaria*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Pharmacon.* 2019 May 28;8(2 SE-Articles):449–56.
  20. A SS, A PR, Darwis I. Peran Albumin Glikat Pada Kontrol Glikemik dan Diagnosis Diabetes Mellitus Role of Glycated Albumin in Glycemic Control and Diagnosis of Diabetes Mellitus. 2019;9:385–9.