

## UJI AKTIVITAS PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH EKSTRAK ETANOL KULIT JERUK NIPIS (*Citrus aurantifolia*) PADA TIKUS JANTAN SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Ade Maria Ulfa\*, Nofita, Berliana Nadila Bonita

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati  
Korespondensi Penulis \*email:ademariaulfa81@gmail.com

### ABSTRACT

*Lime peels contain flavonoids, alkaloids, and saponins which are thought to have potential as an antidiabetic. Flavonoids and saponins can stimulate pancreatic  $\beta$  cells to produce insulin. The purpose of this study was to determine the activity of reducing blood glucose levels of ethanol extract of lime peel (*Citrus aurantifolia*) in alloxan-induced Sprague Dawley rats. This research method is pre and post control group design. Thirty rats were divided into six treatment groups. Group I (normal control) without induction and only given 0.5% Na CMC, group II (negative control) induced alloxan and given 0.5% Na CMC, group III (positive control) was given glibenclamide 0.1mg/kg BB, groups IV, V and VI were given ethanol extract of lime peel at doses, 250mg/kg BB, 375mg/kg BB, and 500mg/kg BB. Previously the rats were induced by alloxan 150mg/kg BB intraperitoneally, for 4 days. Measurement of glucose levels in mice was carried out for 15 days. The LSD test results showed that there was a significant difference between each dose group with negative control ( $p \leq 0.05$ ) and the extract dose of 500mg / kg BW did not have a significant difference with the positive control ( $p \geq 0.05$ ).*

*Keyword: Lime peel, blood glucose, alloxan*

### ABSTRAK

Kulit jeruk nipis mengandung flavonoid, alkaloid, dan saponin yang diduga memiliki potensi sebagai antidiabetes. Flavonoid dan saponin dapat merangsang sel  $\beta$  pankreas untuk memproduksi insulin. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui aktivitas penurunan kadar glukosa darah ekstrak etanol kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) pada tikus sprague dawley yang diinduksi aloksan. Metode penelitian ini adalah *pre and post control group design*. Tiga puluh ekor tikus dibagi menjadi enam kelompok perlakuan. Kelompok I (kontrol normal) tanpa di induksi dan hanya diberi Na CMC 0,5%, kelompok II (kontrol negatif) di induksi aloksan dan diberi Na CMC 0,5%, kelompok III (kontrol positif) diberi glibenklamid 0,1mg/kg BB, kelompok IV, V dan VI diberi ekstrak etanol kulit jeruk nipis dengan dosis, 250mg/kg BB, 375mg/kg BB, dan 500mg/kg BB. Sebelumnya tikus diinduksi aloksan 150mg/kg BB secara intraperitoneal, selama 4 hari. Pengukuran kadar glukosa pada tikus dilakukan selama 15 hari dengan 5 kali. Hasil uji LSD menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara setiap kelompok dosis dengan kontrol negatif ( $p \leq 0,05$ ) dan dosis ekstrak 500mg/kg BB tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kontrol positif ( $p \geq 0,05$ ).

Kata Kunci: kulit jeruk nipis, glukosa darah, aloksan

## **PENDAHULUAN**

Diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah di atas nilai normal karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Perkeni, 2011). Diabetes melitus menjadi salah satu penyakit terbesar di dunia. WHO memperkirakan sekitar 347 juta orang di seluruh dunia mengidap diabetes. Diperkirakan bahwa pada tahun 2030, diabetes menjadi penyebab utama kematian akibat diabetes diproyeksikan meningkat lebih dari 50% dalam 10 tahun ke depan. WHO memprediksi Indonesia sebagai negara nomor 4 di dunia dengan jumlah penderita diabetes melitus sebesar 21,3 juta pada tahun 2030 setelah India, Cina, dan Amerika Serikat.

Terapi farmakologi dengan obat modern pada penderita diabetes melitus terdiri atas obat hipoglikemik oral, injeksi insulin dan injeksi antidiabetes yang lain. Obat antidiabetes oral di golongan menjadi lima golongan yaitu golongan sulfonilurea, glinid, biguanid, tiazolidinedion, dan penghambat glukosidase alfa. Salah satu contoh obat antidiabetes yang sering digunakan oleh masyarakat yaitu glibenklamid

dari golongan sulfonilurea. Glibenklamid digunakan untuk mengobati hiperglikemi *Non Insulin dependen Diabetes Melitus*. Mekanisme kerjanya yaitu menghambat ATP sensitif K<sup>+</sup> channel di dalam sel beta pankreas. (Katzung, 2009; Triplit et al., 2008; Sharma, 2012).

Efek samping obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea oral mempunyai efek samping reaksi alergi kulit, hipoglikemi, kolestatis, anemia aplastik, anemia hemolitik. Efek samping hipoglikemi yang fatal pada glibenklamid biasanya terjadi pada penderita usia lanjut yang telah lama mengkonsumsi glibenklamid serta mempunyai kelainan hepar dan ginjal (Dipiro et al, 2015).

Dengan meninjau banyaknya efek samping yang ditimbulkan dan tidak diharapkan oleh sebagian besar penderita, maka dari itu sebagian besar penderita memilih pengobatan alternatif lain, dengan memanfaatkan bahan alam untuk menurunkan kadar glukosa di dalam darah tanpa atau dengan sedikit efek samping.

Pada jeruk nipis, khususnya di bagian kulitnya, terdapat kandungan minyak atsiri, flavonoid, alkaloid, saponin yang terdiri dari berbagai komponen

seperti terpen, sesquiterpen, aldehida, ester, dan sterol. Rincian komponen kulit jeruk nipis adalah sebagai berikut (82,06%), pinene (7,29%), mirsena (4,59%), linalool (1,61%), pinena (1,59%), terpineol (0,30%), elemena (0,21%) (Agusta, 2000), fellandren, lemon kamfer, dan linalin asetat (Tampubolon, 1995).

Hasil fitokimia dari tanaman ekstrak daun jeruk nipis terdapat berbagai metabolik sekunder diantaranya flavonoid, alkaloid, dan saponin, dimana senyawa-senyawa ini bertindak sebagai antihiperqlikemia (Loizzo, 2012). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yithro dan Felisia (2017) menyatakan hasil penapisan fitokimia daun jeruk nipis mengandung alkaloid, flavonoid dan saponin, dimana saponin memiliki mekanisme kerja dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan merubah struktur membran usus menjadi lebih permeabel terhadap makromolekul seperti glukosa menjadi terhambat. Selain itu, saponin juga dapat menstimulasi pelepasan insulin dan menghambat pembentukan glukosa dalam aliran darah (Reddy, 2012).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Muhtadi dkk.

(2014), menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah jeruk manis memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan galur wistar diabetes yang diinduksi aloksan. Persentase penurunan kadar glukosa darah paling tinggi ditunjukkan pada dosis 500mg/kg BB yaitu sebesar 61,36%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Yithro dan Felisia. (2017), ekstrak daun jeruk nipis juga memberikan aktivitas antidiabetes, pada dosis 250mg/kg BB terjadi penurunan kadar glukosa darah yang signifikan.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai aktivitas penurunan kadar glukosa darah ekstrak etanol kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) pada tikus jantan sprague dawley, Hasil dari penelitian ini diharapkan dengan ekstrak kulit jeruk nipis (batan *Citrus aurantifolia*) dapat memberikan hasil berupa penurunan kadar glukosa darah yang lebih cepat dan menjadi pengobatan alternatif dimasyarakat.

## **METODOLOGI PENELITIAN**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan, bejana maserasi, pisau, handskoon, erlenmeyer 200ml,

beaker glass 1000ml, gelas ukur 100ml, batang pengaduk, jarum suntik, sonde dan glucotest. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah adalah tikus jantan galur sprague dawley, kulit buah jeruk nipis, aloksan, etanol 96%, alkohol swab, glibenklamid, CMC Na, NaCl.

### **Pembuatan Ekstrak Kulit Jeruk Nipis**

Ekstrak kulit jeruk nipis dibuat dengan metode maserasi dengan menggunakan cairan penyari etanol 96% sebanyak 1,5 L selama 1 hari, setelah itu disaring dan simplisia di rendam kembali dengan etanol dengan pengulangan sebanyak 3 kali dalam 3 hari dengan total etanol yang digunakan adalah 4,5 liter. Setelah diperoleh ekstrak dari perendaman, ekstrak tersebut dirotavapor untuk memperoleh ekstrak kental (Misna dan Diana, 2016)

### **Skrining Fitokimia**

#### **1. Identifikasi Alkaloid**

Ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan direaksikan dengan larutan 5 ml HCL larutan dibagi menjadi dua bagian masing-masing ditambah dengan pereaksi mayer dan dragendrof. Adanya kabut putih

atau endapan putih saat ditambah pereaksi mayer menandakan sampel positif alkaloid, sedangkan adanya endapan merah bata saat penambahan dragendrof menandakan positif alkaloid (Sa'adah, 2010).

#### **2. Identifikasi Flavonoid**

Larutan uji sebanyak 2 ml dimasukkan kedalam tabung reaksi, lalu ditambahkan beberapa miligram serbuk Mg dan 1 ml larutan HCL pekat. Perubahan warna larutan menjadi warna merah jingga sampai merah ungu menunjukkan adanya flavonoid. Perubahan warna menjadi kuning jingga menunjukkan adanya flavon, kalkon dan auron.

#### **3. Identifikasi Saponin**

Uji saponin dilakukan dengan cara memasukkan 1 gram ekstrak sampel ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan akuades hingga seluruh sampel terendam, dididihkan selama 2-3 menit, selanjutnya didinginkan, kemudian dikocok kuat-kuat. Hasil positif ditunjukkan dengan adanya buih (Sangi et al., 2008).

### **Pengelompokkan Hewan Uji**

Hewan uji sebanyak 30 ekor dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Sebelum dilakukan perlakuan terhadap hewan uji, terlebih dahulu dilakukan adaptasi selama 7 hari. Kelompok 2, 3, 4, 5 dan 6 diinduksi dengan aloksan, setelah diinduksi dengan aloksan ditunggu selama 4 hari sampai kadar gula darah meningkat. Perlakuan dilakukan selama 14 hari, dengan perlakuan Kelompok 1, merupakan kelompok kontrol normal (KN) tanpa di induksi aloksan yang diberi suspensi Na CMC 0,5%, Kelompok 2, merupakan kelompok kontrol negatif (K-) yang diinduksi aloksan dengan dosis 150mg/kg BB dan diberi suspensi Na CMC 0,5%, Kelompok 3, merupakan kelompok kontrol positif (K+) yang diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kg BB dan diberi suspensi glibenklamid dengan dosis 10mg/kg BB, Kelompok 4, merupakan kelompok uji, tikus diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kg BB dan diberi ekstrak kulit jeruk nipis dengan dosis 250 mg/kg BB, Kelompok 5, merupakan kelompok uji, tikus diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kg BB dan diberi ekstrak kulit jeruk nipis dengan dosis 375 mg/kg BB, Kelompok 6, merupakan kelompok

uji, tikus diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kg BB dan diberi ekstrak kulit jeruk nipis dengan dosis 500 mg/kg BB.

### **Pengukuran Kadar Glukosa Darah**

Pada hari pertama dilakukan pengambilan sampel darah awal untuk mengukur kadar glukosa darah awal ( $T_0$ ) sebelum tikus diberi perlakuan. Pada hari itu juga tikus diberikan larutan aloksan 150 mg/kg BB secara oral. Setelah 4 hari di induksi dengan aloksan, tikus yang positif diabetes melitus (kadar gula darah > 200 mmHg) dikelompokkan kemudian diambil darahnya untuk pengukuran kadar glukosa darah hari pertama. Pengambilan darah dilakukan secara intra peritoneal dengan mengukur kadar glukosa darah sewaktu dengan metode enzimatis (glukosa oksidase) menggunakan glucometer.

Masing-masing kelompok diberi suspensi Na CMC 0,5% (kontrol negatif), suspensi glibenklamid (kontrol positif), ekstrak etanol kulit jeruk nipis dengan dosis berturut-turut 250 mg/kg BB, 375 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB (kelompok perlakuan).

### **Analisis Data**

Untuk mengetahui apakah ada perbedaan antara pemberian

ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dan glibenklamid terhadap kadar glukosa darah pada tikus, hasil data yang diperoleh dari pengukuran kadar glukosa darah dilakukan uji bivariat komparatif menggunakan uji ANOVA (Analysis of varians)

dengan nilai signifikan pada  $P < 0,05$ . Pengujian dimulai dengan uji distribusi normalitas dengan uji saphiro wilk, uji homogenitas varian dan dilanjutkan ke uji ANOVA dan *Post Hoc Multiple Comparison* LSD

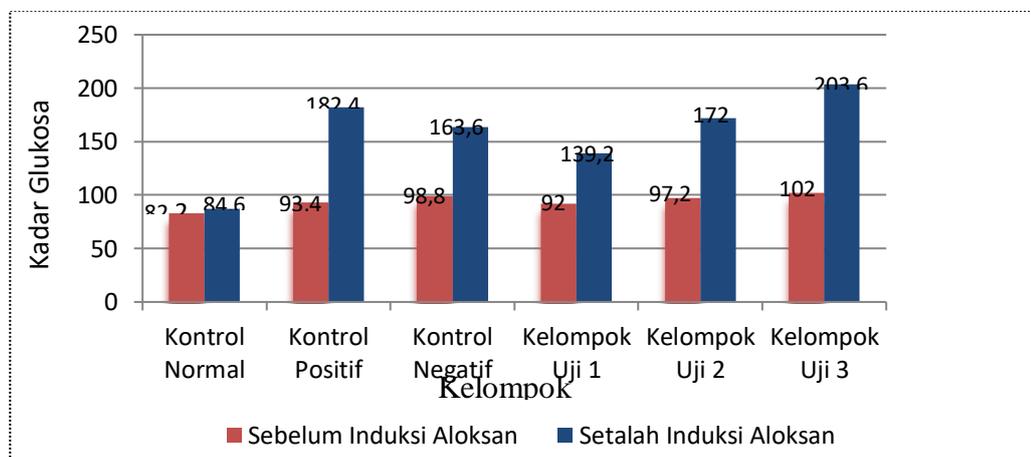
## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Skrining Fitokimia

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia

Identifikasi	Hasil Pengamatan	Keterangan
Alkaloid	Larutan berwarna hitam dan terdapat endapan putih	Positif
Flavanoid	Larutan berwarna merah bata	Positif
Saponin	Larutan berwarna kecoklatan dan terbentuk busa stabil.	Positif

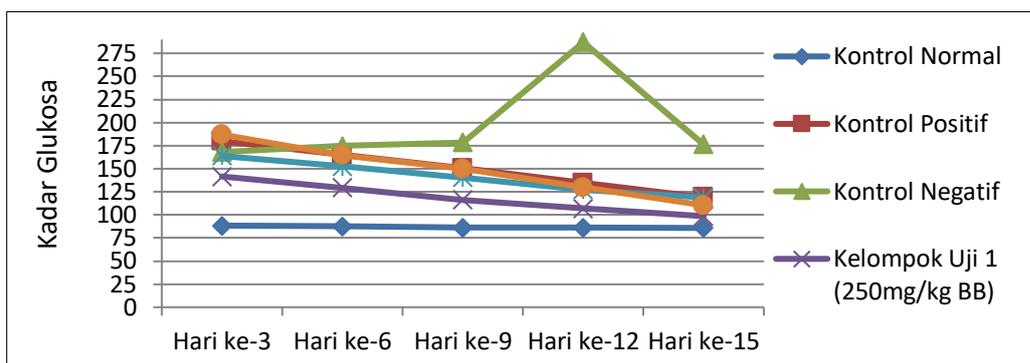
Hasil skrining fitokimia nipis positif mengandung senyawa menunjukkan bahwa kulit jeruk alkaloid ,flavonoid dan saponin.



Gambar 1. Kadar Glukosa Darah (mg/dL) Sewaktu

Gambar 1 menunjukkan kadar gula darah hewan uji mengalami peningkatan setelah diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB. Kadar gula darah hewan

uji dari semua kelompok > 135 mg/dL kecuali kelompok kontrol normal, karena pada kelompok kontrol normal hewan uji tidak diinduksi aloksan.



Gambar 2. Penurunan Kadar Glukosa Darah (mg/dL) Sewaktu Pada Hewan Uji

Gambar 2 menunjukkan kadar glukosa pada masing-masing kelompok mengalami penurunan kadar glukosa darah setelah diberikan ekstrak kulit jeruk nipis. Pada kontrol normal menunjukkan kadar glukosa darah sewaktu

masih dalam rentang normal. Pada kelompok uji 3 dengan dosis 500mg/kg BB penurunan kadar glukosa darah sewaktu menunjukkan penurunan secara signifikan.

Tabel 2. Hasil Uji Statistik *Post hoc* LSD

Kelompok Perlakuan	Kelompok Perlakuan	Sig.
Kontrol Positif	Kontrol Normal	,000
	Kontrol Negatif	,000
	Kelompok Uji 1 (250mg/kg BB)	,002
	Kelompok Uji 2 (375mg/kg BB)	,002
Kelompok Uji 3 (500mg/kg BB)	Kelompok Uji 3 (500mg/kg BB)	,167
	Kontrol Normal	,000
	Kontrol Positif	,167
	Kontrol Negatif	,000
Kelompok Uji 3 (500mg/kg BB)	Kelompok Uji 1 (250mg/kg BB)	,000
	Kelompok Uji 2 (375mg/kg BB)	,000

Hasil Uji *Post Hoc* LSD menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna pada kontrol positif dan kelompok uji 3 (500mg/kg BB) ( $P > 0,05$ ) yang berarti kelompok Uji 3 (500mg/kg BB) mempunyai efek menurunkan

kadar glukosa darah yang sama dengan kontrol positif glibenklamid dengan dosis 5mg/kg BB.

Pada penelitian ini zat penginduksi yang digunakan sebagai diabetogenik pada tikus yaitu aloksan. Mekanisme aloksan

menginduksi diabetes terutama dimediasi oleh produk radikal bebas yang terbentuk dari reaksi redoks. Alokсан dan produk reduksinya, asam dialurik membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi cepat sel  $\beta$  pankreas (Rohilla dan Ali, 2012).

Alokсан juga dapat menyebabkan kondisi diabetes melitus dengan karakteristik yang mirip dengan diabetes melitus tipe I (Watkins, 1976). Alokсан juga dapat menyebabkan stres oksidatif pada sel  $\beta$  pankreas, demikian pula pasien menderita diabetes sering mengalami stres oksidatif (Halliwell dan Gutteridge, 2000). Dosis alokсан yang di berikan pada uji pendahuluan adalah 150 mg/kg BB diberikan melalui rute intraperitoneal mampu membuat kondisi diabetes pada tikus (Sujono dan Sutrisna, 2010). Penginduksian alokсан diberikan satu kali dengan dosis 150 mg/kg BB. Dosis tersebut dipilih, karena diharapkan sel-sel  $\beta$  pankreas masih dapat berproduksi. Kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah

pada tikus setelah 4 hari. Hewan uji dapat dinyatakan diabetes apabila terjadi hiperglikemi  $>135$  mg/dl, setelah diinduksi alokсан. Dari hasil uji pendahuluan dengan dosis alokсан 150mg/kg BB dapat meningkatkan kadar glukosa darah pada hewan uji.

Perlakuan terhadap hewan uji diberikan selama 15 hari kepada semua kelompok tikus. sebelum dilakukannya perlakuan terlebih dahulu dilakukan pengukuran kadar glukosa darah pada tikus, dimana pengukuran kadar glukosa darah ini digunakan sebagai pembandingan untuk melihat apakah berhasil atau tidaknya induksi alokсан pada tikus. Dalam penelitian ini semua hewan uji diinduksi alokсан secara intraperitoneal, kecuali kontrol normal. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih spargue dawley berjenis kelamin jantan. Hewan uji yang digunakan sebanyak 30 ekor, yang dikelompokkan menjadi 6 kelompok. Masa penginduksian alokсан pada hewan uji dilakukan selama 4 hari. Perlakuan terhadap hewan uji dilakukan selama 15 hari, terhitung setelah hewan uji di induksi alokсан dilakukan.

Pada hari ke-4 setelah diinduksi alokсан, kadar glukosa darah tikus kembali diukur, untuk

memastikan bahwa tikus telah mengalami peningkatan kadar glukosa darah. Setelah kadar glukosa darah tikus mengalami peningkatan, diberikan perlakuan yaitu kontrol normal tanpa perlakuan, kontrol positif diberikan glibenklamid, glibenklamid telah diketahui sebagai antidiabetik oral yang mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menstimulasi sel  $\beta$  pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan dan meningkatkan sekresi insulin akibat rangsangan glukosa (Soegondo, 2005). Dosis glibenklamid yang digunakan adalah 0,1 mg/200 g BB. Dosis tersebut digunakan berdasarkan dosis efektif oral pada manusia, yaitu 5 mg/hari yang kemudian dikonversi ke dosis tikus. Kontrol positif diperlukan untuk melihat pengaruh obat antidiabetik oral yang telah terbukti khasiatnya untuk menurunkan kadar glukosa darah, kontrol negatif hanya diberikan CMC-Na 0,5%, kelompok uji 1 dengan dosis 250mg/kg BB, kelompok uji 2 dengan dosis 375mg/kg BB dan kelompok uji 3 dengan dosis 500mg/kg BB kelompok uji dilakukan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak yang diberikan pada tikus yang di induksi aloksan.

Pemberian ekstrak kulit jeruk nipis dan glibenklamid diberikan secara oral pada tikus selama 15 hari diberikan secara oral menggunakan sonde. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan setiap 3 hari sekali pada masing-masing kelompok pada hari ke 0, 3, 6, 9 dan 15. Hasil yang di dapatkan dari kelompok perlakuan pada kelompok uji 3 dengan dosis tertinggi yaitu 500mg/kg BB mengalami penurunan kadar glukosa yang signifikan selama 15 hari, dibandingkan dengan dosis 250mg/kg BB dan 375mg/kg BB.

Pemberian ekstrak kulit jeruk nipis dan glibenklamid diberikan secara oral pada tikus selama 15 hari diberikan secara oral menggunakan sonde. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan setiap 3 hari sekali pada masing-masing kelompok pada hari ke 0, 3, 6, 9 dan 15. Hasil yang di dapatkan dari kelompok perlakuan pada kelompok uji 3 dengan dosis tertinggi yaitu 500mg/kg BB mengalami penurunan kadar glukosa yang signifikan selama 15 hari, dibandingkan dengan dosis 250mg/kg BB dan 375mg/kg BB.

Setelah dilakukan pengukuran kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok uji didapat hasil seperti gambar 4.2

untuk masing-masing kelompok perlakuan. Selanjutnya data yang didapat dianalisis menggunakan uji One Way ANOVA dengan harus memenuhi asumsi uji ANOVA dengan data yang digunakan berdistribusi normal dan homogen. Analisa statistika hasil uji normalitas (*Saphiro Wilk Test*) menunjukkan kadar glukosa darah terdistribusi normal ( $p \geq 0,05$ ) dan uji homogenitas (*Levene*) menunjukkan kadar glukosa darah bervariasi secara homogen ( $p \geq 0,05$ ), karena syarat normalitas dan homogenitas sudah terpenuhi maka dilanjutkan dengan analisa uji *One-way* ANOVA.

Hasil uji statistik *One-way* ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p \leq 0,05$ ) pada antar kelompok uji kadar glukosa darah. Hasil data untuk kadar glukosa darah pada kelompok kontrol negatif menunjukkan glukosa darah yang tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya setelah perlakuan, pada kelompok kontrol normal menunjukkan nilai yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok lainnya setelah perlakuan. Hasil *Uji post hoc* LSD menunjukkan bahwa dosis 500mg/kg BB lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah

dibandingkan dengan dosis 250mg/kg BB dan 375mg/kg BB. Dan ekstrak kulit jeruk nipis dengan dosis 500mg/kg BB tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kontrol positif glibenklamid dengan dosis 5mg/kg BB.

Menurut penelitian Muhtadi dkk. (2014), menunjukkan bahwa ekstrak kulit jeruk manis memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah selama 10 hari dengan dosis tertinggi yaitu 500mg/kg BB. Hal ini disebabkan semakin tinggi dosis yang diberikan, jumlah zat aktif seperti flavonoid, alkaloid dan saponin yang terkandung didalam ekstrak juga semakin tinggi, sehingga kemampuan dalam menurunkan kadar glukosa darah juga semakin besar.

Berdasarkan hasil penelitian semakin tinggi dosis ekstrak kulit jeruk nipis menunjukkan aktivitas penurunan kadar glukosa darah yang lebih baik. Kemampuan ekstrak kulit jeruk nipis dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan diduga diperantai oleh aktivitas flavonoid, alkaloid dan saponin.

Flavonoid secara umum diduga dapat meregenerasi kerusakan sel  $\beta$  pankreas akibat

induksi aloksan (Dheer & Bhatnagar, 2010) dan dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang sel  $\beta$  pankreas (of 2013). Selain itu flavonoid juga dapat berperan sebagai antioksidan dengan mengikat radikal bebas sehingga dapat mengurangi stres oksidatif. Jika stres oksidatif berkurang maka dapat mengurangi resistensi terhadap kerja insulin dan dapat mencegah perkembangan disfungsi dan kerusakan sel  $\beta$  pankreas (Kaempe dkk. 2013).

Kerja alkaloid dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan cara meningkatkan transportasi glukosa didalam darah, menghambat absorpsi glukosa dan usus, merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6-bifosfatase yang merupakan enzim yang berperan dalam glukoneogenesis, serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase. Penghambatan pada enzim 6-fostafase dan fruktosa 1,6-bifosfatase ini akan menurunkan pembentukan kadar glukosa dari substrat lain selain karbohidrat.

Sedangkan saponin dalam menurunkan kadar glukosa darah dapat merangsang sekresi insulin pada sel  $\beta$  pankreas. Mekanisme nya sama seperti obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea, dengan menghambat *channel K-ATPase*, sehingga aliran kalium keluar sel terganggu. Akibatnya terjadi depolarisasi memberan sel  $\beta$  pankreas, sehingga *channel Ca<sup>2+</sup> - ATPase* terbuka dan ion kalsium masuk ke sitoplasma. Keberadaan ion kalsium tersebut mengaktifkan enzim kalmodium dalam sel sehingga terjadi eksositosis insulin dari vesikel untuk disekresikan keluar sel (Murray dkk. 2003).

## **KESIMPULAN**

1. Pemberian ekstrak kulit jeruk nipis selama 15 hari dengan dosis 250mg/kg BB, 375mg/kg BB dan 500mg/kg BB memperlihatkan penurunan kadar glukosa darah adanya perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p \leq 0,05$ ) terhadap kontrol negatif.
2. Ekstrak kulit jeruk nipis dengan dosis tertinggi yaitu 500mg/kg BB merupakan dosis yang lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah jika dibandingkan dengan dosis 250mg/kg BB dan 375mg/kg BB .

**DAFTAR PUSTAKA**

- Dheer, R. & Bhatnagar, P., 2010, A Study of the Antidiabetic Activity of *Barleria prionitis* Linn., *Indian Journal of Pharmacology*, 42 (2), 70-73.
- Dipiro, dkk. 2015. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9th Edition. Mc Graw HILL, New York.
- Halliwel, B and Gutteridge, J.M.C., 2000, *Free Radical in Biology and Medicine*, Oxford University Press, New York.
- Kaempe, H., Suryanto, E. & Kawengian, S., 2013. Potensi Ekstrak Fenolik Buah Pisang Goroho (*Musa Spp.*) Terhadap Gula Darah Tikus Putih (*Rattus nervegicus*), *Chem. Prog.*, 6 (1), 6-10.
- Katzung, B.G., Master S.B., and Trevor A.J., (Eds). 2009. Chapter 41: *Hypoglikemic activity of aqueous and Etylacetate leaf and stem bark extracts of Papea capensis (L.) in alloxan induced diabetic BALB/c mice*. British journal of pharmacology and toxicology. 3(5): 251-258.
- Kawatu, C., Bodhi, W. & Mongi, J., 2013, Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Kucing-kucingan (*Acalypha indica L.*) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus novergicus*), *Pharmacon Jurna Ilmiah Farmasi*, 2(1), 81-87.
- Kumar, dkk. (2005). *Hypoglicemic and Antihyperglycemic Effect Of Gmelina asiatica Linn. In normal and in alloxan Induced Diabetic Rats*, Andhra Pradesh, Departement Of Pharmaceutical Sciences.
- Loizzo, dkk. (2012). Evaluation of Citrus aurabtifolia peel and leaves extract for their chemical composition, antioxidant and anti-cholinesteraseactives. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(15), 2960-2967.
- Muhtadi, dkk. (2014). Aktivitas Antidiabetes Melitus Ekstrak Kulit Buah Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) Dan Kulit Buah Kelengkeng (*Euphoria longan (Lour.) Steud*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan.
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwel, V. W. (2003). *Biokimia Harper* (Vol.25). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- PERKENI. 2011. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, Jakarta.
- Rohilla, M., Castell, A., Baiges, I., Montagut, G., Arola, L. & Ard evo, A., 2008, Bioactivity of flavonoids on Insulin-Secreting Cells, *Comprehensive Reviews In Food Science And Food Safety*, 7, 299-309.
- Sa'adah, L. 2010. *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Tanin Dari Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.)*. (Skripsi). Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Sharma A., 2012. Transdermal Approach Of Antidiabetic

- Drug Glibenclamide A Riview. *International Journal Of Pharmaceutical Research and Development*. Vol. 3 (11) P. 25-32.
- Soegondo, Sindartawan. 2005. *Diabetes Melits Penatalaksanaan Terpadu*. Jakarta Balai Penerbit FKUI.
- Sujono, T. A & Sutrisna, EM., 2010, Pengaruh Lama Praperlakuan Flavonoid Rutin terhadap Efek Hipoglikemik Tolbutamid pada Tikus Jantan yang Diinduksi Aloksan, *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, 11(2), 91-99.
- Tampubolon,. 1995. *Tanaman Obat*. Penerbit Bharatara. Jakarta.
- Yithro S, Felisia B. 2017. Uji Aktivitas Anti Hiperglikemik, dan Penghambatan Stres Oksidatif Ekstrak Etanol Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Biomedik*. Volume 10(1).