UJI EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN JERUK NIPIS HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH JANTAN DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Magfirah, Elisabeth Dian Batara, Joni Tandi
Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu

Email: edbbatara@gmail.com

ABSTRACT

This study aims to determine the types of secondary metabolites contained in the ethanolic extract of lime leaves (Citrus aurantifolia (Christm.) Swingle) and the dose that affects regenerating pancreatic cells of white male rats (Rattus norvegicus) induced by streptozotocin. The test animals used were 30 white male rats which were divided into six groups consisting of two treatment groups, namely: the control group (group I: normal control, group II: negative control, and group III: positive control) and the experimental group (group IV: dose 150 mg/kg BW, Group V: a dose of 250 mg/kg BW, and Group VI: dose 350 mg/kg BW), where alk groups were induced with streptozotocin at a dose of 40 mg/kg BW except normal controls. The experimental group was given the extract, while the control group was not given the extract. The results showed that the ethanolic extract of lime leaves contained secondary metabolites, namely alkaloids, flavonoids, saponins, and tannins. Doses of 150 and 250 mg/kg BW both had an average damage score of 1.4, and a dose of 350 mg/kg BW with an average damage score of 0.8 gave an effect in regenerative pancreatic cells of male white mice (Rattus norvegicus) induced by streptozotocin.

Keywords: *Lime Leaf, Pancreas, Histopathology, Streptozotocin*

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle)dan juga untuk mengetahui dosis yang berefek dalam meregenerasi sel β pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin. Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri dari dua kelompok perlakuan, yaitu : kelompok kontrol (kelompok I : kontrol normal, kelompok II : kontrol negatif dan kelompok III : kontrol positif) dan kelompok eksperimen (kelompok IV: dosis 150 mg/kg BB, kelompok V:dosis 250 mg/kg BBdankelompokVI : dosis 350 mg/kg BB), dimana semua kelompok diinduksi dengan streptozotocin dosis 40 mg/kg BB kecuali kontrol normal. Kelompok eksperimen diberikan ekstrak sedangkan kelompok kontrol tidak di berikan ekstrak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun jeruk nipis mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Dosis 150 mg/kg BB dengan skor kerusakan rata-rata 1,4, dosis 250 mg/kg BB dengan skor kerusakan rata- rata 1,4 dan dosis 350 mg/kg BB dengan skor kerusakan rata-rata 0,8 memberikan efek dalam meregenerasi sel β pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

Kata Kunci : Daun Jeruk Nipis, Pankreas, Histopatologi, Streptozotocin

PENDAHULUAN

Seiring dengan perkembangan zaman dan teknologi di masa sekarang ini dapat mempengaruhi gaya hidup manusia khususnya dalam hal memilih makanan. Karena saat ini makanan merupakan sumber segala penyakit pada manusia tanpa memandang umur, salah satunya adalah penyakit Diabetes Melitus (Tandi Jdkk., 2017). Diabetes Melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2019). Pada tahun 2018 menunjukkan tingginya prevalensi penyakit tidak menular di Provinsi Sulawesi Tengah salah satunya penyakit Diabetes Melitus (1,5%). Jumlah penduduk yang menderita Diabetes Melitus paling tinggi yaitu di Kabupaten Parigi Moutong sebesar 41.600 jiwa dengan jumlah yang mendapat pelayanan kesehatan sebesar 1.458 jiwa (3,6%). Berbagai faktor risikonya adalah pola makan yang tidak sehat, mengonsumsi alkohol, merokok dan riwayat keluarga (keturunan) (Dinkes Sulteng, 2018).

Pankreas merupakan organ kelenjar penting dalam tubuh yang terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin. Pankreas berfungsi untuk menghasilkan getah pankreas yang mengandung enzim-enzim tripsinogen, amilase dan lipase. Enzim tersebut bercampur dengan bahan makanan diduodenum dan menjalankan fungsi pencernaan diusus, bagian eksokrin terdiri atas sel asinar yang mensekresikan enzim melalui saluran ke duodenum. Sementara bagian endokrin yang terdiri dari pulau-pulau langerhans yang berfungsi untuk menghasilkan hormon insulin yang akan diserap masuk kedalam tubuh. Insulin dibutuhkan untuk metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Adanya senyawa kimia yang masuk kedalam tubuh dengan dosis yang tinggi dapat menghancurkan sel-sel pulau langerhans. Kerusakan ini akan menyebabkan produksi insulin menurun dan mengakibatkan hiperglikemia dalam tubuh (Tandi J dkk., 2017).

Pengobatan penyakit Diabetes Melitus cukup mahal, sehingga dibutuhkan alternatif obat yang murah, mudah didapat, dan tidak memberikan efek samping yang berarti. Sehingga mulai dikembangkan pengobatan alternatif menggunakan tanaman herbal sebagai obat (Khairani dkk., 2018). Salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai antidiabetes adalah daun jeruk nipis *(Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) yang mengandung flavonoid seperti quarsetin serta fenolik yang bersifat sebagai antioksidan yang dapat menghambat stres oksidatif pada

penderita Diabetes Melitus serta dapat merangsang sekresi insulin dan meregenerasi kerusakan sel β pankreas (Imanda dan Lestari, 2017). Antioksidan mampu melindungi tubuh terhadap kerusakan yang disebabkan oleh spesies oksigen reaktif dan mampu menghambat penyakit degeneratif (SerangY dan Bani F 2017).

Penelitiansebelumnyamenyataka n bahwa pada kelompok ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) dengan dosis 250 mg/kg BB merupakan dosis yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa pada tikus diabetes (Serang Y dan Bani F, 2017). Pada pemberian ekstrak daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) pada dosis 0,6125 g/kg BB merupakan dosis yang efektif dapat menurunkan kadar gula darah puasa tikus putih jantan galur wistar yang diberi diet tinggi lemak dan glukosa (Imanda dan Lestari, 2017). Konsentrasi optimal pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) yang dapat menurunkan kadar glukosa darah adalah konsentrasi 14 g/kg BB (Rohmah H dkk., 2016).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti merasa tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi daun jeruk nipis *(Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) terhadap regenerasi jaringan pankreas dengan melihat gambaran histopatologi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus)* yang diinduksi streptozotocin.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat

Ayakan mesh nomor 40, batang pengaduk, bejana maserasi, blender (kirin), botol minum tikus, cawan proselin, corong kaca, gelas kimia 100 ml (pyrex ®), gelas ukur 25 ml, 50 ml, 100 ml (pyres ®), glukometer (Accu-Chek ®), glukotest strip test (Accu-Chek®), kandang hewan uji, labu ukur 50 ml, 100 ml (pyrex ®), Mikroskop Olympus Cx-21, mortir dan stamper, penangas air, pipet tetes, rak tabung, Rotavapor (Heidolph), seperangkat alat bedah (Renz), spuit injeksi 1 ml, 3 ml (One Med Health Care), spuit oral 3 ml (One Med Health Care),steroform, tabung vacum 3 ml (vacutainer EDTA) ,tabung reaksi (pyrex®), timbangan analitik (Ohaus), timbangan gram dan Water Bath

Bahan

Alkohol 70%, alkohol 90%, alkohol 95%, alkohol 100%, aqua destilasi (aqua), asam klorida (Merck), Citrate– buffer saline, daun jeruk nipis

(Citrus aurantifolia (Christm.) Swingle) Dragendrof LP, etanol 96% (Merck), eter, $FeCL_3$, formalin 10%, glibenklamid, handskun (sensi), kapas, kertas label, kertas saring, larutan Mayer Hematoxylin- Eosin, masker (sensi), NaCl 10%, Na CMC 0,5%, serbuk magnesium (Merck), dan streptozotocin (Bioworld USA).

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis

Pembuatan ekstrak etanol daun jeruk nipis dilakukan dengan metode maserasi. Serbuk simplisia daun jeruk nipis sebanyak 1200 gram dimasukkan kedalam 3 bejana maserasi, masing-masing berisi 400 gram. Serbuk kemudian dilarutkan dengan menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 2 liter tiap bejana hingga seluruh simpilisia terendam (±2,5 cm dari batas atas simplisia). Maserasi dilakukan selama 3 hari dalam ruangan yang terlindung dari cahaya matahari dan sesekali dilakukan pengadukan untuk mencegah terjadinya kejenuhan. Filtrat yang diperoleh disaring menggunakan kertas saring, lalu dipekatkan menggunakan rotavapor (suhu 40^oc- 60^oc) dan diuapkan diwaterbath hingga diperoleh ekstrak kental daun jeruk nipis, kemudian dihitung rendemennya.

Pembuatan Suspensi Na CMC 0,5%

Natrium karboksimetil selulosa (Na CMC) ditimbang sebanyak 0,5 gram ditaburkan dalam lumpang yang berisi 10 ml aquadest yang telah dipanaskan, didiamkan selama 15 menit hingga diperoleh massa yang transparan, lalu dicampur sampai homogen. Suspensi Na CMC dipindahkan kedalam labu ukur 100 ml. Volumenya dicukupkan dengan aquades hingga 100 ml.

Pembuatan Suspensi Glibenklamid 0,45 mg/kg BB

Dosis glibenklamid pada manusia dewasa adalah 5 mg per hari, jika dikonversi pada tikus dengan berat 200 gram maka dikali dengan faktor konversi 0,018 sehingga dosis glibenklamid untuk tikus adalah 0,45 mg/kg BB. Serbuk tablet glibenklamid ditimbang setara dengan 3,6 mg kemudian disuspensi dalam Na CMC 0,5% hingga 100 ml kemudian dikocok hingga homogen.

Pembuatan Larutan Induksi Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin ditimbang sebanyak 0,32 gram lalu dilarutkan menggunakan *citrate- buffer saline* dengan pH 4,5 sampai 100 ml, lalu diinduksikan pada tikus melalui intraperitoneal (ip). Dosis streptozotocin yaitu 40 mg/kg BB.

Pengujian Histopatologi Pankreas

Analisis histopatologi pankreas dilakukan setelah perlakuan pada ke -28. Hewan uji dikorbankan dengan cara anastesi, yaitu tikus dimasukkan kedalam toples berisi kapas yang diberi eter. Tunggu hingga tikus kehilangan kesadaran dengan cara memberikan rangsang nyeri pada telapak kaki tikus, bila tidak memberi respon maka efek anastesi sudah bekerja. Hewan uji dikorbankan nyawanya dengan cara dislokasi leher. Hewan uji yang mati diletakkan diatas papan fiksasi dengan perut mengarah ke atas. Organ pankreas diambil dan dimasukkan kedalam wadah khusus yang berisi formalin 10%.

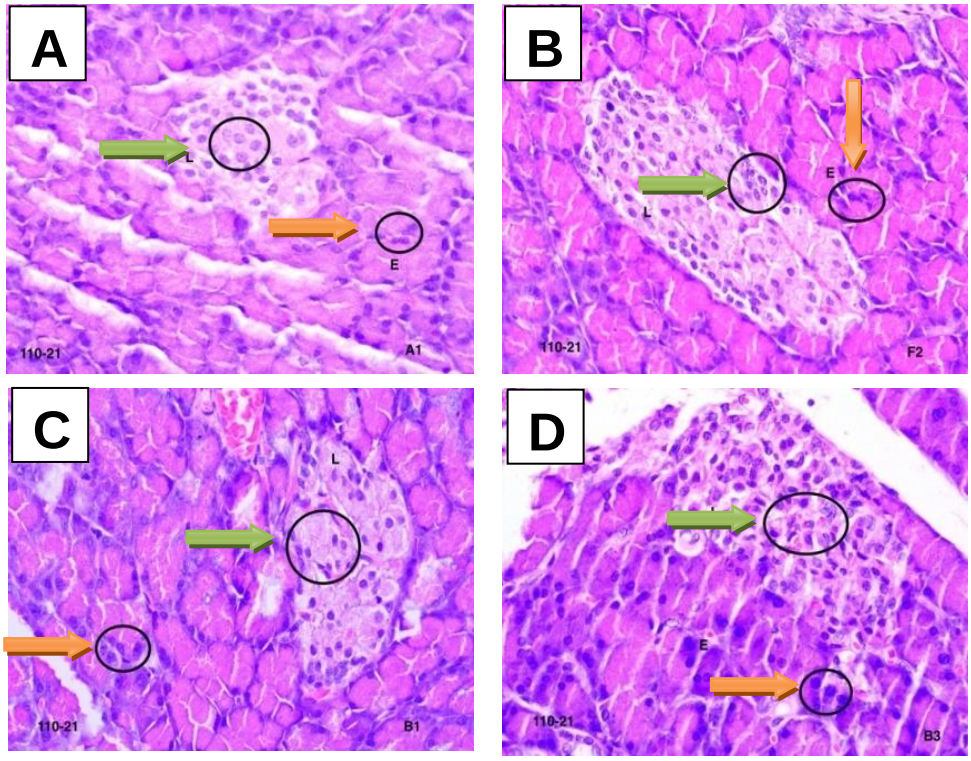
ANALISIS DATA

Data hasil pemeriksaan mikroskopis yang diperoleh berupa data skoring tingkat kerusakan pankreas tikus putih jantan. Terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas. Jika hasilnya tidak terdistribusi normal dan tidak homogen. Selanjutnya dianalisis menggunakan uji nonparametrik *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dengan nilai $p<0,05$ di pilih sebagai tingkat signifikannya. Jika terdapat perbedaan yang signifikan maka dilakukan uji *Man whitney* untuk melihat perbedaan yang bermakna setiap kelompok. Pengolahan data dilakukan menggunakan program software SPSS 25.

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle)

No	Kandungan kimia	Pereaksi	Hasil pengamatan	Ket
1	Uji Alkaloid	5 ml HCL 2N +3 tetes pereaksi dragendrof	Terbentuk warna merah-jingga	+
2	Uji Flavonoid	10 ml aquadest +1 ml etanol+ serbuk magnesium + 10 ml HCL P	Terbentuk warna biru kehitaman	+
3	UjiTanin	2 ml air panas +3 tetes NaCl 10% + $FeCL_3$	Terbentuk warna merah bata	+
4	Uji Saponin	10 ml air panas + 1 tetes asam klorida 2N	Terbentuk busa tetap	+



Gambar 1: Gambaran Histopatologi Sistem Skoring Sel β Pankreas Tikus Putih Jantan Perbesaran 400Xdengan Pewarnaan H&E

A Skor 0 : Normal

BSkor 1 : Sel Degeneratif 25%

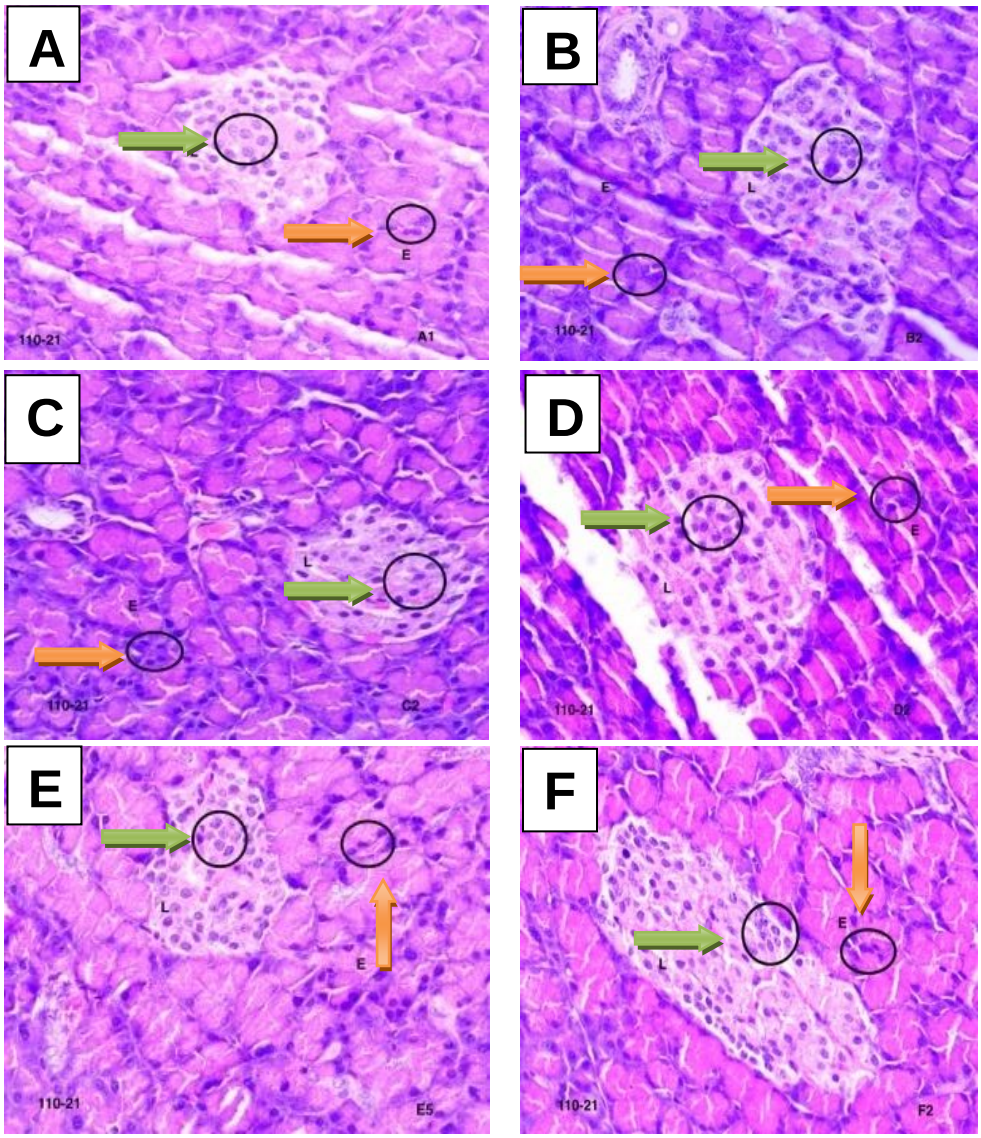
CSkor 2 : Sel Nekrotik 25%-50% dan Lisis Hampir 25%-50%

DSkor 3 : Sel Nekrotik >50% dan Lisis 50%

Keterangan :

: Sel langerhans

: Sel eksokrin



Gambar 2: Skoring Histopatologi Sel β Pankreas Tikus Putih Jantan Perbesaran 400x Dengan Pewarnaan H&E

A : Kelompok Kontrol Normal

B : Kelompok Kontrol Negatif

C : Kelompok Kontrol Positif

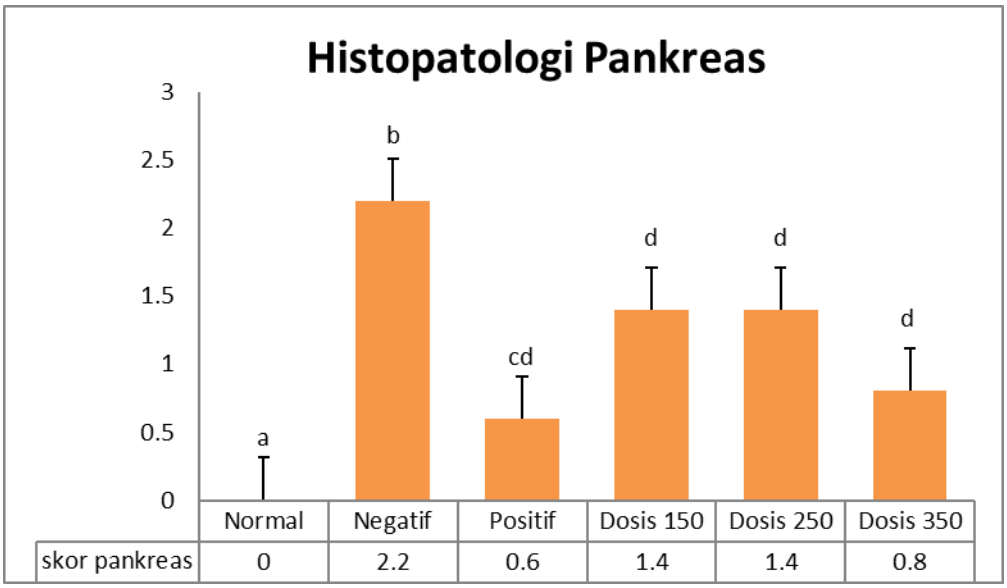
D : Kelompok Ekstrak Etanol Jeruk Nipis Dosis 150 mg/kg BB

E : Kelompok Ekstrak Etanol Jeruk Nipis Dosis 250 mg/kg BB

F : Kelompok Ekstrak Etanol Jeruk Nipis Dosis 350 mg/kg BB

Tabel 2: Skoring Tingkat Kerusakan Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan

Kelompok Perlakuan	Skor Kerusakan Pankreas Hewan					Rerata±SD
	1	2	3	4	5	
Kontrol Normal	0	0	0	0	0	0±0[a]
Kontrol Negatif	2	2	3	2	2	2,2±0,44[b]
Kontrol Positif	1	0	1	1	0	0,6±0,54[cd]
Dosis 150 mg/kg BB	2	1	1	1	2	1,4±0,54[d]
Dosis 250 mg/kg BB	2	1	2	1	1	1,4±0,54[d]
Dosis 350 mg/kg BB	0	1	1	1	1	0,8±0,44[d]



Gambar 1: Kerusakan Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan

Pembahasan

Penelitian ini menggunakan daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) yang diperoleh dari Desa Kalukubula Wilayah Sulawesi Tengah. Tanaman ini diidentifikasi di UPT. Sumber Daya Hayati Universitas Tadulako Sulawesi Tengah. Hasil membuktikan bahwa daun jeruk nipis yang digunakan dalam penelitian ini adalah benar spesies (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle). Ekstrak etanol daun jeruk nipis diperoleh melalui proses ekstraksi dengan metode maserasi, ekstrak etanol daun jeruk nipis yang diperoleh sebanyak 60 gram dengan persen rendemen sebesar 3,037%. Berdasarkan hasil uji penapisan fitokimia ekstrak daun jeruk nipis

(*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin .

Penelitian yang dilakukan menggunakan hewan uji berupa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus)* galur wistar sebanyak 30 ekor. Pada pengujian efek ekstrak etanol daun jeruk nipis *(Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus)* yang diinduksi streptozotocin. Streptozotocin bekerja langsung pada sel β pankreas dan aksi sitotoksinya diperantarai oleh senyawa oksigen reaktif (ROS). Senyawa oksigen reaktif (ROS) meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol secara simultan yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas dengan cepat (Tandi J , 2018).

Hasil pengamatan preparat histopatologi pankreas tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin dan pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) dosis 150, 250 dan 350 mg/kg BB dilakukan dengan menggunakan mikroskop *Olympus Cx-21* perbesaran 400x. Dari data skoring tingkat kerusakan pankreas pada tabel 4.2 diperoleh rata- rata tingkat kerusakan pankreas tikus putih jantan yaitu kontrol normal (0), kontrol negatif (2,2), kontrol positif (0,6), kelompok perlakuan dosis 150 mg/kg BB (1,4), kelompok perlakuan dosis 250 mg/kg BB (1,4) dan kelompok perlakuan dosis 350 mg/kg BB (0,8). Pada tabel tersebut terlihat bahwa kontrol negatif mengalami tingkat kerusakan yang paling tinggi diantara semua perlakuan.

Berdasarkan hasil skor kerusakan sel β pankreas pada 6 kelompok sampel didapatkan bahwa kelompok kontrol normal memiliki skor kerusakan 0 dan dapat dilihat pada gambar dimana tidak ada kerusakan sel langerhans maupun sel eksokrin. Hal ini dikarenakan pada kontrol normal tidak diberikan streptozotocin yang dapat merusak pankreas dan hanya disuspensikan Na-CMC yang berfungsi sebagai penstabillarutan dan tidak memiliki dampak terhadap regenerasi sel β pankreas. Pada kelompok kontrol negatif memiliki skor kerusakan paling tinggi dengan rata-rata kerusakan (2,2) dan dapat dilihat pada gambar terjadi kerusakan sedang dimana sel langerhans mengalami nekrotik 25%-50% dan sel eksokrin mengalami lisis hampir 25%-50%. Hal ini disebabkan karena pemberian streptozotocin yang dapat merusak sel β pankreas dan hanya disuspensikan oleh Na-CMC yang berfungsi menstabilkan larutan dan tidak memiliki

dampak terhadap regenerasi sel β pankreas. Pada kelompok kontrol positif memiliki skor kerusakan (0,6) dan dapat dilihat pada gambar terjadi kerusakan ringan dimana terjadi degeneratif pada sel langerhans dan sel eksokrin. Hal ini terlihat lebih baik dibandingkan dengan kontrol negatif dikarenakan efek terapi dari obat glibenklamid.

Berdasarkan data nilai skor pada kelompok eksperimen ekstrak etanol daun jeruk nipis dengan dosis 150 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB memiliki skor rata-rata 1,4. Hal ini dikarenakan dosis 150mg/kg BB dan 250 mg/kg BB memiliki efek yang sama dalam meregenerasi sel β pankreas, terlihat dimana pankreas mengalami kerusakan sedang, sel langerhans dan sel eksokrin mengalami degeneratif dan lisis nekrotik 25-50%. Pada kasus ini terlihat dosis 150 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB memiliki tingkat kerusakan lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol normal dan kontrol positif mempunyai skor rata-rata kerusakan 0,6 (kerusakan ringan) sedangkan dibandingkan dengan kontrol negatif yang memiliki skor rata-rata kerusakan 2,2 (kerusakan sedang) tingkat kerusakannya masih rendah. Pada dosis 350 mg/kg BB memiliki skor rata-rata kerusakan 0,8 (kerusakan ringan). Hal ini dikarenakan pada dosis 350 mg/kg BB memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yang lebih banyak, terlihat dimana pankreas mengalami kerusakan ringan, sel langerhans dan sel eksokrin mengalami degeneratif. Berdasarkan data skoring pada tabel 4 dapat dilihat bahwa dosis 150 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 350 mg/kg BB memiliki efek terapi dalam meregenerasi sel β pankreas.

Hasil statistik *Kruskal-Wallis* skoring histopatologi memperlihatkan nilai p = 0,000 yaitu (p<0,05) untuk skoring histopatologi yang menunjukkan terdapat perbedaan signifikan terhadap 3 kelompok perlakuan pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis (dosis 150 mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB) dengan kontrol normal, kontrol negatif dan kontrol positif. Sehingga dilakukan *Uji Mann Whitney* untuk melihat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Hasil analisis uji *Mann-Withney* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada skoring histopatologi sel β pankreas dari masing-masing kelompok perlakuan yaitu kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun jeruk nipis dosis 150 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 350 mg/kg BB berbeda signifikan (p<0,05) dengan kelompok kontrol normal yang menandakah bahwa tingkat perbaikannya belum mencapai kontrol

normal. Hal ini dikarenakan dosis 150mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350mg/kg BB memiliki zat aktif yang rendah sehingga efek terapi yang ditimbulkan belum maksimal. Pada kelompok perlakuan dosis 150mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan 350 berbeda signifikan dengan kontrol negatif yang menyatakan bahwa dosis 150 mg/kg BB, 250mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB tersebut tidak mengalami kerusakan seperti kontrol negatif. Hal ini dikarenakan adanya efek terapi yang ditimbulkan oleh pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis sehingga dapat meregenerasi sel β. Pada kelompok perlakuan dosis 150 mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kk BB berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif yang menyatakan bahwa tingkat kerusakan dosis 150mg/kg, dosis 250mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB tersebut sama dengan kontrol positif. Hal ini dikarenakan adanya zat aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol daun jeruk nipis yang memiliki efek yang sama dengan kontrol positif.

Adanya efek terhadap regenerasi sel β pankreas oleh ekstrak etanol daun jeruk nipis disebabkan karena memiliki kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Alkaloid merupakan senyawa yang memiliki kemampuan meregenerasi sel β pankreas yang rusak. Senyawa alkaloid juga memiliki kemampuan untuk menghentikan reaksi rantai radikal bebas secara efisien. Pada penurunan kadar glukosa darah, senyawa ini dapat menghambat absorpsi glukosa diusus dan meningkatkan transportasi glukosa didalam darah. Proses ini berlangsung dengan cara menstimulasi sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa, yaitu dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6-bifosfatase, serta meningkatkan oksidasi glikogen melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase. Glukosa 6-fosfatase dan fruktosa 1,6 –bifosfatase merupakan enzim yang dapat menurunkan pembentukan glukosa dari substrat sehingga dapat meregenerasi jaringan sel β pankreas (Tandi J, 2018).

Flavonoid merupakan senyawa yang berpotensi sebagai antidiabetes dan mampu melindungi tubuh terhadap kerusakan nDNA dan mtDNA yang disebabkan oleh senyawa oksigen reaktif (ROS). Mekanisme kerja flavonoid dalam melindungi tubuh terhadap radikal efek radikal bebas adalah dengan mengurai oksigen radikal, melindungi sel dari peroksidasi lipid, memutuskan rantai reaksi radikal, mengikat ion logam dari kompleks inert sehinggan ion logam tersebut tidak dapat berperan dalam proses

konversi superoxide radikal dan hidrogen peroksida menjadi radikal hidroksil, mengurangi peningkatan permeabilitas vaskulae pada saat peradangan, memblokade jalur sorbitol, menginhibisi aldose reduktase. Pada proses penyembuhan penyakit degeneratif, flavonoid berperan secara signifikan sebagai antioksidan yang mampu meregenerasi sel β pankreas yang rusak. Selain itu, flavonoid dapat menunda, memperlambat, dan mencegah proses oksidasi lipid yang berperan dalam proses produksi MDA serta memperbaiki sensivitas reseptor insulin sehingga defisiensi insulin dapat diatasisehingga terjadi perbaikan pada jaringan sel β pankreas (Tandi J, 2018).

Saponin merupakan senyawa fitokimia yang dapat menghambat peningkatan kadar glukosa darah dengan cara menghambat pengosongan lambung. Dengan melambatnya pengosongan lambung, absorpsi makanan menjadi semakin lama sehingga kadar glukosa darah mengalami perbaikan. Saponin juga merupakan senyawa yang bersifat pembusa dan dapat menurunkan kadar glukosa dengan menghambat aktivitas enzimm α-glukosidase, yaitu enzim dalam pencernaan yang bertanggung jawab terhadap pengubahan karbohidrat menjadi glukosa sehingga terjadi perbaikan pada jaringan sel β pankreas (Tandi J, 2018).

Tanin merupakan senyawa fenol yang menghasilkan larutan koloidal assidiq dengan garam besi ($FeCL_3$), tanin membentuk senyawa larut air berwarna hitam-kehijaun atau biru gelap. Tanin tidak larut dengan protein dan berfungsi sebagai astringen atau pengkelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus. Proses pengkelatan ini menyebabkan terjadinya pengurangan penyerapan sari makanan sehingga menghambat asupan gula dan laju peningkatan gula dapat terkendali. Tanin memiliki aktivitas hipoglikemik, yaitu dengan meningkatkan proses glikogenesis pada jaringan ototsehingga terjadi pebaikan pada jaringan sel β pankreas (Tandi J, 2018).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin.Ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) dosis 150 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB memberikan efek terhadap regenerasi sel β pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.Ekstrak etanol daun

jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) tidak memiliki dosis efektif yang dapat meregenerasi sel β pankreas.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan meningkatkan dosis pada ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle)**.** Ekstrak etanol daun jeruk nipis(*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) dapat dijadikan modalitas terapi dalam meregenerasi sel β pankreas dan masih memerlukan penelitian dengan metode yang berbeda dan waktu penelitian yang lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

Dinkes Sulteng. (2018). *Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah*. 1–222

Imanda, Y. L., dan Lestari, P. (2017). Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* {Christm.} Swingle) pada Tikus yang Diberi Diet Tinggi Lemak dan Glukosa. *Syifa' MEDIKA: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, *8*(1), 37.

Khairani, Yuniarti, E., dan Sumarmin, R. (2018). Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Manggis *(Garcinia Mangostana L.)* Terhadap Histologis Pankreas Mencit *(Mus Musculus L.* Swiss Webster*)* Yang Diinduksi Sukrosa. 19(1).

PERKENI. (2019). Pengelolaan dan Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa. *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*, *1*, 132.

Rohmah, H., Andriane, Y., Suryani, Y. D., dan Strain. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Ethanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit Model Hiperglikemik Akibat Induksi Aloksan sekitar 7.000 spesies tanaman tradisional dikenal sebagai tanaman obat . Tanaman obat. *Prosiding Pendidikan Dokter*, *2*, 285–291.

Serang Ydan Bani F (2017). Uji Aktivitas Anti-Hiperglikemik, dan Penghambatan Stres Oksidatif Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (Citrus aurantifolia) Pada Tikus Diabetes Yang Diinduksi Aloksan . *BIOMEDIKA* 10(1)

Tandi, J., Rizky, M., Rio Mariani, R., dan Alan, F. (2017). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolestrol Total Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (Rattusnorvegicus)Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, *1*(8), 384–396.

Tandi, J. (2018). *Analisis Daun Gedi Merah (Abelmoschus manihot (L) medik) sebagai Obat Diabetes Melitus* (pp. 8–16). Buku Kedokteran EGC.

Tandi, J., Handayani, T. W., Tumanan, I. R., Wijaya, J. A., and Mengkila, M., (2020). The Effect Of Myrmecodea Tuberose Jack Ethanol Extract On Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy Rats.

Tandi, J., Handayani, T. W., and Widodo, A. 2021. Qualitative And Quantitative Determination Of Secondary Metabolites And

Antidiabetic Potential Of (Ocimum basilicum L). Leaves extract.

Tandi, J., Danthy, R., and Kuncoro, H. (2019). Effect Of Ethanol Extract From Purple Eggplant Skin (Solanum Melongena L) On Blood Glucose Levels And Pancreatic B Cells Regeneration On White Rats Male Hypercholesterolemia-Diabetic. *Research Journal Of Pharmacy And Technology*, 12(6), 2936-2942.

Tandi, J., Handayani, T. W., Tandebia, M., and Wijaya, J. A. (2020). Effect Of Parkia Speciosa Hassk Peels Extract On Total Cholesterol Levels Of Hypercholesterolemia Rats. *Indian Journal Of Forensic Medicine & Toxicology, 14(4).*

Tandi, J., Sutrisna, I. N. E., Pratiwi, M., and Handayani, T. W. (2020). Potential Test Of Nephropathy Sonchus Arvensis L. Leaves On Male Rats (Rattus Norvegicus) Diabetes Mellitus. *Pharmacognosy Journal, 12(5).*