

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Jeruk Nipis

1. Sistematika Tanaman

Taksonomi Tanaman *Citrus aurantifolia* (Ernawati *et al.*, 2023)

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledonae</i>
Ordo	: <i>Rutales</i>
Famili	: <i>Rutaceae</i>
Genus	: <i>Citrus</i>
Spesies	: <i>Citrus aurantifolia</i>

2. Morfologi Tanaman



Gambar 1. Tanaman jeruk nipis (dokumen pribadi)

Citrus aurantifolia yang sering disebut sebagai jeruk nipis, merupakan salah satu varietas jeruk yang termasuk genus *Citrus*. Jenis jeruk ini tumbuh dengan baik di Indonesia, karena mampu beradaptasi dengan berbagai tipe tanah dan dapat berproduksi sepanjang tahun. Jeruk nipis biasanya tumbuh sebagai semak atau pohon kecil. Daun jeruk nipis memiliki bentuk tunggal, oval, dengan pangkal yang meruncing dan bagian ujung yang membulat. Daunnya dilengkapi dengan pelepah di pangkalnya. Permukaan daun licin dan tidak berkilau, dengan tepi yang bergerigi besar. Daun berwarna hijau muda dan terdapat aroma harum pada daunnya (Indah *et al.*, 2022). Bunga jeruk nipis tumbuh dalam kelompok, biasanya terdiri dari maksimal tujuh bunga. Bunga ini simetris dan memiliki kelopak berbentuk mirip mangkuk, dengan 4 sampai 5 segmen. Mahkota umumnya terdiri dari 5

segmen, sementara 4 segmen jarang ditemukan, dan memiliki warna putih. Benang sari berbentuk bulat yang menyimpan bakal buah 20 hingga 25. Buah jeruk nipis umumnya hijau kekuningan, memiliki variasi bentuk, mulai dari bulat hingga menyerupai telur terbalik. Buah ini memiliki permukaan kulit yang halus, rasa yang sangat asam, dan diameter 4 hingga 5 cm. Biji jeruk nipis bentuk bulat menyerupai telur dan memiliki kotiledon berwarna putih susu (Silalahi, 2020). Batang jeruk nipis berwarna coklat tua, berbentuk bulat, tumbuh tegak dengan sedikit lekukan di bagian atas. Tanaman ini memiliki percabangan monopodial sehingga batang utama tampak jelas dan memanjang. Batangnya dilengkapi dengan duri pendek, kaku, dan tajam (Adlini & Umaroh, 2021).

3. Kandungan Kimia

Daun jeruk nipis mengandung berbagai macam senyawa, termasuk alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin (Anggi *et al.*, 2022). Jeruk nipis juga memiliki cukup kaya akan kandungan diantaranya seperti: vitamin C, vitamin B1, asam nitrat, asam amino, kalsium, besi dan fosfor (Aini *et al.*, 2024).

4. Manfaat Tanaman

Manfaat tanaman *Citrus aurantifolia* telah dikenal dan dimanfaatkan secara luas dalam pengobatan tradisional sejak lama, baik sebagai bahan pelengkap maupun sebagai komponen utama. Berdasarkan data etnobotani, tanaman ini dimanfaatkan untuk meredakan demam, digunakan dalam terapi uap (sauna), mengobati batuk, meningkatkan daya tahan tubuh, mengurangi kadar kolesterol, serta menurunkan tekanan darah (Silalahi, 2020). Daun jeruk ini juga menunjukkan potensi sebagai agen antidiabetes dan kemungkinan dapat mencegah komplikasi seperti nefropati diabetik (Anggi *et al.*, 2022).

B. Simplisia

Simplisia merupakan bahan alam yang digunakan sebagai bahan baku telah mengalami proses pengeringan, namun belum mengalami pengolahan lebih lanjut. Proses pengeringan simplisia dapat dikeringkan menggunakan oven, pengeringan udara, atau sinar matahari langsung. Suhu yang diperbolehkan dalam proses pengeringan simplisia menggunakan suhu tidak melebihi 60°C. Berdasarkan asalnya, simplisia dapat dikelompokkan menjadi tiga jenis penggolongan, yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan mineral. Simplisia nabati berasal dari tanaman utuh maupun bagian tanaman

tertentu, baik berupa jaringan tanaman maupun eksudatnya. Simplisia hewani diperoleh dari hewan utuh, atau bagian hewan yang masih berada dalam bentuk alami dan belum dimurnikan secara kimia. Sebaliknya, simplisia mineral atau pelikan belum merupakan senyawa kimia murni dan belum mengalami pemrosesan tambahan atau dasar (Kemenkes RI, 2017).

C. Ekstraksi

1. Definisi Ekstraksi

Ekstraksi didefinisikan sebagai metode pemisahan yang dapat menghilangkan kandungan yang tidak larut dan memisahkan metabolit yang larut dari tanaman dengan menggunakan pelarut yang tepat. Tujuan utama dari proses ekstraksi yakni untuk memperoleh komponen yang memiliki efek terapeutik serta memisahkannya dari senyawa lain yang tidak diinginkan. Ekstraksi pelarut, destilasi, pengepresan, dan sublimasi adalah proses utama yang digunakan dalam metode ekstraksi. Teknik yang paling populer diantara teknik-teknik ini adalah ekstraksi pelarut. Ekstraksi bahan tanaman melibatkan empat fase: pertama, matriks padat ditembus oleh pelarut. Pada langkah kedua, senyawa target larut. Ketiga, pelarut menyerap komponen yang terlarut melalui difusi. Keempat, ekstrak dikumpulkan. Sejumlah variabel, termasuk jenis pelarut, ukuran partikel material, rasio pelarut terhadap pelarut, suhu, waktu ekstraksi, mempengaruhi keberhasilan proses ekstraksi. (Zhang *et al.*, 2018).

2. Metode Maserasi

Teknik ekstraksi sederhana yang disebut maserasi melibatkan perendaman bahan tanaman yang telah dihaluskan dalam pelarut yang sesuai di dalam wadah inert yang tertutup rapat dan membiarkannya pada suhu ruangan. Setelah keseimbangan tercapai antara konsentrasi bahan kimia terlarut dalam bahan dan zat terlarut, proses maserasi dihentikan. Kerugian dalam metode ini dapat memakan cukup waktu, memerlukan penggunaan pelarut dalam jumlah relatif banyak, serta berpotensi menyebabkan hilangnya sebagian senyawa. Metode ini memiliki keunggulan karena dapat meminimalkan kerusakan pada senyawa yang bersifat termolabil (Wahyudi *et al.*, 2014).

3. Metode Fraksinasi

Fraksinasi adalah teknik yang menggunakan dua pelarut yang tidak bercampur dengan polaritas berbeda untuk memisahkan kelompok ekstrak atau senyawa berdasarkan perbedaan tingkat

polaritas. Fraksinasi bertahap akan melibatkan beberapa pelarut berdasarkan terhadap kepolaran nya untuk menghasilkan fraksi dengan karakteristik berbeda serta mengekstraksi metabolit sekunder. Fraksinasi digunakan untuk memperoleh senyawa yang diinginkan dengan tingkat kemurnian yang lebih tinggi. Teknik yang digunakan dalam fraksinasi adalah dengan menggunakan teknik ekstraksi cair-cair. Prinsipnya adalah untuk memisahkan antara satu atau lebih komponen campuran dengan pelarut yang berbeda molaritasnya (Abubakar & Haque, 2020).

4. Pelarut

4.1 Etanol. Etanol termasuk dalam golongan pelarut polar. Etanol memiliki kemampuan yang efektif untuk melewati membrane sel dalam proses mengekstrak komponen yang terdapat di dalam sel tanaman. Tujuan untuk mengenali zat aktif dengan mikroorganisme yang bersifat jenuh atau aromatik. Prosedur etanol awal atau ekstraksi menggunakan metanol menghasilkan bahan kimia organik. Tingkat polaritas metanol sering kali lebih tinggi daripada etanol. Sifat sitotoksik metanol yang lebih besar membuatnya kurang direkomendasikan untuk prosedur ekstraksi pada berbagai aplikasi penelitian karena berpotensi dapat menghasilkan data yang tidak dapat diandalkan (Tiwari *et al.*, 2011).

4.2 Air. Air merupakan jenis pelarut sangat polar yang dapat dilarutkan atau diekstraksi menggunakan oleh banyak zat. Kondisi suhu dan tekanan yang umum, air dapat mempertahankan keseimbangan dinamis antara fase cair dan padat. Zat hidrofobik tidak dapat bercampur dengan air karena zat hidrofilik dapat dan akan larut di dalamnya. Air digunakan sebagai pelarut karena harganya terjangkau, mudah didapatkan, stabil, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, dan bersifat alami (Mahmudah & Atun, 2017).

4.3 *n*-Heksana. *n*-Heksana termasuk pelarut yang bersifat nonpolar yang banyak campuran hidrokarbon. Zat yang diproduksi mencakup distilasi tanah bersih, bening, mudah menguap, mudah terbakar, berbau khas. *n*-heksana dapat dikombinasikan dengan pelarut organik termasuk eter, alkohol, benzena, dan kloroform meskipun tidak larut dalam air (Tiwari *et al.*, 2011).

4.4 Etil Asetat. Etil asetat termasuk jenis pelarut semi-polar yang mampu melarutkan senyawa dengan tingkat kepolaran dan nonpolar (Artini *et al.*, 2013). Etil asetat adalah pelarut ideal untuk

ekstraksi karena mudah diuapkan, bersifat tidak higroskopis serta memiliki toksisitas rendah. Alkaloid, flavonoid, dan polifenol adalah beberapa zat yang larut dalam etil asetat (Sari *et al.*, 2015).

D. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi adalah teknik yang menggunakan variasi laju pergerakan dinamis dalam sistem dengan dua fase, salah satunya mengalir secara konstan dalam arah tertentu karena hal-hal seperti absorpsi, pelarut, tekanan uap, dan berat molekul untuk memisahkan senyawa terlarut. Fase gerak dan fase diam adalah dua tahap utama dari proses kromatografi. Proses pemisahan zat terlarut dari zat terlarut lain yang larut dengan kecepatan berbeda, zat terlarut diangkut melalui media pemisahan dengan bantuan aliran pelarut, baik dalam fase cair atau gas yang dikenal sebagai eluen, dan fase bergerak. Fase diam dapat berfungsi sebagai media adsorben, seperti gel silika, alumina aktif, dan resin yang digunakan dalam pertukaran ion, atau dapat melarutkan zat terlarut sehingga memungkinkan fase diam dan fase bergerak untuk terpisah. Metode analitik ini digunakan untuk mengidentifikasi dan mendeskripsikan setiap material berdasarkan karakteristik mobilitasnya (Kemenkes RI, 2017).

E. Diabetes Melitus

1. Pengertian

Diabetes merupakan suatu kumpulan gangguan metabolik yang terjadi akibat menurunnya produksi insulin oleh pankreas. Hormon yang dapat mengendalikan keseimbangan gula darah adalah insulin. Hipoglikemia ditandai dengan kadar glukosa darah rendah, sedangkan hiperglikemia ditandai oleh peningkatan kadar gula darah tinggi yang melampaui batas normal (Priyanto *et al.*, 2022).

2. Patofisiologi

Tubuh memerlukan energi untuk menjalankan aktivitas fisiologis secara optimal. Energi dihasilkan berasal dari asupan makanan, terutama karbohidrat. Beberapa contoh makanan karbohidrat adalah nasi, jagung, gandum, kentang, tepung, dan lainnya. Karbohidrat dipecahkan oleh tubuh menjadi glukosa, fruktosa, serta galaktosa. Glukosa yang berada dalam sirkulasi darah tidak dapat langsung memasuki sel. Insulin merupakan hormon yang dibuat oleh kelenjar ludah perut (pankreas) untuk memungkinkan peningkatan glukosa

darah jika tidak diproduksi karena kerusakan sel beta pankreas atau karena jumlah insulin relatif cukup namun terjadi resistensi insulin kurang (Kemenkes RI, 2019).

3. Tanda dan Gejala

3.1 Poliuria (sering buang air kecil). Salah satu tanda diabetes melitus adalah polyuria, yang ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah di atas ambang batas ginjal (melebihi 180 mg/dL). Sering buang air kecil biasanya lebih sering terjadi penderita pada penderita diabetes melitus, terutama pada malam hari. Kondisi ini, disebabkan akibat ekskresi glukosa yang melalui urine serta tubuh berusaha mempertahankan keseimbangan cairan sebanyak mungkin untuk mengurangi konsentrasi urine pada selama tidur (Lestari *et al.*, 2021).

3.2 Polifagi (cepat merasa lapar). Gejala orang yang menderita diabetes melitus biasanya menghadapi masalah dengan insulin, yang menyebabkan gangguan pemanfaatan glukosa oleh sel tubuh dan akibatnya tubuh cepat merasakan lapar serta kurangnya energi (Lestari *et al.*, 2021).

3.3 Polidipsia (kondisi haus berlebihan). Kadar glukosa darah tinggi merupakan ciri khas penyakit untuk menghilangkan glukosa dari darah, ginjal menghasilkan lebih banyak urin, yang mengakibatkan dehidrasi dan rasa haus ekstrem (Lestari *et al.*, 2021).

3.4 Penurunan Berat Badan. Ketika produksi insulin terganggu dan terjadi kekurangan gula, tubuh menggunakan protein dan lemak sebagai sumber energi cadangan. Penurunan berat badan dapat terjadi akibat berkurangnya cadangan lemak dalam (Lestari *et al.*, 2021).

4. Klasifikasi

4.1 Diabetes Melitus Tipe 1. Insufisiensi insulin absolut biasanya disebabkan oleh gangguan imunologis atau idiopatik, sedangkan diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh kerusakan pada sel β pankreas. Diabetes mellitus tipe 1 dikenal dengan istilah *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM). Insulin, yang membantu mengatur kadar glukosa dalam tubuh, diproduksi secara eksklusif oleh sel beta di pankreas. Ketika 80–90% sel beta pankreas hilang, gejala diabetes melitus (DM) mulai muncul. Dibandingkan dengan orang dewasa, anak-anak mengalami kerusakan sel ini lebih cepat. Meskipun beberapa kasus disebabkan oleh sumber non-autoimun, proses

autoimun merupakan penyebab sebagian besar kasus diabetes tipe 1. Diabetes tipe 1 idiopatik, yang didefinisikan oleh kadar insulin rendah tanpa gejala autoimun dan kerentanan terhadap ketoasidosis, adalah jenis diabetes tanpa penyebab yang diketahui. Diabetes tipe 1 diperkirakan menyumbang lima hingga sepuluh persen dari semua kasus, dengan sebagian besar (75%) berkembang sebelum usia tiga puluh tahun (ADA, 2018).

4.2 Diabetes Melitus Tipe 2. Diabetes melitus ini dapat dikenal sebagai *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), adalah suatu kondisi yang menyebabkan hiperglikemia karena kurangnya respons sel terhadap insulin karena sel beta pankreas terus memproduksi insulin. Kadar gula darah tinggi, resistensi insulin, dan ketidakseimbangan sekresi insulin oleh sel beta pankreas adalah semua konsekuensi dari diabetes tipe 2. Dibandingkan dengan pria, wanita mungkin lebih rentan terhadap diabetes karena indeks massa tubuh mereka yang lebih besar (Fatimah, 2015).

4.3 Diabetes Melitus Gestasional. Kehamilan dapat menyebabkan perkembangan diabetes melitus. Beberapa hal yang dapat memicu DM gestasional antara lain adanya riwayat diabetes dalam keluarga, kelebihan berat badan atau peningkatan berat tubuh selama masa kehamilan, usia ibu, telah melahirkan seorang bayi dengan berat lebih dari 4.000 gram, serta adanya penyakit lain seperti hipertensi atau riwayat keguguran. Secara klinis, tanda-tanda DM gestasional dapat meliputi poliuria (sering buang air kecil), polifagia (mudah lelah), dan polidipsi (suka merasa haus). Penyakit DM gestasional tidak ditangani segera dengan cepat, dapat timbul preeklamsia, komplikasi saat melahirkan, dan risiko diabetes tipe 2 setelah melahirkan. Hipokalsemia, retardasi perkembangan janin, berat lahir melebihi 4000 gram, dan kemungkinan kematian janin dalam kandungan merupakan risiko tambahan (Fandinata & Ernawati, 2020).

4.4 Diabetes Melitus Tipe Lain. Kerusakan, cedera, gangguan, atau disfungsi sel beta pankreas dapat menyebabkan diabetes. Peningkatan produksi hormon antagonis, termasuk somatotropin (pada kasus akromegali), glukokortikoid (pada penyakit Cushing atau selama stres), epinefrin (selama stres), progesteron dan gonadotropin korionik (selama kehamilan), ACTH, hormon tiroid, dan glukagon, dapat menyebabkan diabetes melitus. Infeksi berat juga dapat menstimulasi pelepasan beberapa hormon yang telah disebutkan

sebelumnya, yang pada gilirannya memperburuk gejala diabetes melitus. Diabetes dapat disebabkan oleh somatostatinoma karena somatostatin yang dihasilkan akan mencegah pelepasan insulin (Silbernagl & Lang, 2006).

5. Golongan Obat Diabetes Melitus

5.1 Golongan Sulfonilurea. Sulfonilurea adalah obat-obatan yang dapat meningkatkan jumlah insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas. Hipoglikemia dan penambahan berat badan adalah contoh efek sampingnya. Pasien yang berisiko tinggi mengalami hipoglikemia (usia lanjut, gangguan fungsi hati dan ginjal) harus menggunakan sulfonilurea dengan hati-hati. Glibenklamid, glipizide, glimepiride, glikuidon, dan gliklazid termasuk obat-obatan dalam golongan sulfonilurea (Perkeni, 2021).

5.2 Golongan Biguanid. Golongan obat pada golongan biguanid adalah metformin. Metformin umumnya dapat digunakan pada penderita pasien DM tipe 2 dan penderita obesitas atau kelebihan berat badan. Kelompok obat ini dapat membantu menurunkan berat badan dengan mengurangi kadar glukosa darah. Obat-obatan ini dikeluarkan melalui urin setelah diserap di usus. Fungsinya adalah dengan meningkatkan sensitivitas otot dan jaringan adiposa terhadap insulin dan mengurangi sintesis glukosa oleh hati (Nurjannah & Asthiningsih, 2023).

5.3 Golongan Meglitinida. Golongan meglitinida dapat meminimalkan efek hipoglikemia dan berfungsi dalam menurunkan kadar gula dalam darah. Obat-obatan tidak mengandung sulfur dan memiliki waktu kerja yang singkat, jadi bagi penderita diabetes melitus yang memiliki alergi terhadap sulfur aman bila mengkonsumsinya setelah makan. Pada lansia dapat diperbolehkan menggunakan obat ini, namun harus diawasi dan dapat diberikan setelah makan. Jenis obat ini aman digunakan oleh penderita diabetes melitus dengan kondisi komplikasi ginjal ringan hingga sedang karena dimetabolisme dan diekstraksikan melalui empedu (Nurjannah & Asthiningsih, 2023).

5.4 Golongan Tiazolidindion. Kelompok tiazolidindion dapat meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer dan dengan demikian menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa. Tiazolidindion dapat memperberat edema dan retensi cairan, yang menjadi alasan mengapa obat ini mungkin dikontraindikasikan pada pasien gagal jantung, jika fungsi

hati terganggu dan pemantauan fungsi hati secara berkala diperlukan. Pioglitazone adalah salah satu obat dalam kategori ini, yang penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati (Perkeni, 2021).

5.5 Penghambat Alfa Glukosidase. Golongan ini dapat menghambat fungsi alfa-glukosidase di saluran pencernaan, obat-obatan alfa-glukosidase dapat menghentikan usus kecil dari penyerapan glukosa. Salah satu efek samping potensial yang dapat menyebabkan seringnya perut kembung adalah rasa penuh gas atau penumpukan gas di usus. Mulailah dengan dosis sedang untuk meminimalkan efek negatif ini. Salah satu obat dalam kelas ini adalah acarbose (Perkeni, 2021).

5.6 DPP 4-inhibitor. Golongan *Dipeptidyl Peptidase-4* *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) Protease serin DPP-4 terdapat di seluruh tubuh. Enzim ini memecah peptida dengan prolin atau alanin pada posisi N-terminal menjadi dua asam amino. Enzim DPP-4 yang larut dalam plasma diekspresikan oleh hepatosit, endotel vaskular kapiler vili, membran sikat usus dan ginjal, serta organ lainnya. Inhibitor DPP-4 mempertahankan kadar glucagon-like peptide (GLP)-1 dan glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) dalam darah, yang bergantung pada glukosa dalam bentuk aktifnya, dengan memblokir situs pengikatan pada DPP-4. Mekanisme penghambatan ini meningkatkan responsivitas insulin, menurunkan sekresi glukagon, dan meningkatkan toleransi glukosa. Inhibitor DPP-4 meliputi obat oral vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, dan alogliptin (Perkeni, 2021).

5.7 SGLT-2 inhibitor. Inhibitor *sodium glucose co-transporter 2* ini meningkatkan jumlah glukosa yang dikeluarkan melalui urin dan mencegah tubulus proksimal menyerap kembali glukosa. Baik tekanan darah maupun berat badan berkurang akibat golongan obat ini. Obat-obatan ini dapat menyebabkan infeksi vagina dan saluran kemih. Dosis obat ini harus dimodifikasi untuk penderita diabetes dengan gagal ginjal, dan jika GFR mereka kurang dari 45 mililiter per menit, obat ini tidak boleh digunakan karena dapat menyebabkan ketoasidosis. Saat mengonsumsi obat ini, berhati-hatilah (Perkeni, 2021).

F. Glibenklamid

Glibenklamid termasuk dalam kelas sulfonilurea dari obat antidiabetes oral. Glibenklamid adalah bubuk kristal berwarna putih

atau hampir putih yang larut dalam larutan alkali hidroksida, agak larut dalam etanol dan diklorometana, dan sebagian besar tidak larut dalam air. Glibenklamid merangsang pelepasan insulin, yang menurunkan gula darah. Sekresi insulin dimulai dengan pengikatan reseptor sulfonilurea (SURI) ke glibenklamid. Pengikatan keduanya menyebabkan saluran K_{ATP} menutup, sehingga menghalangi pelepasan ion K^+ dan kemudian mendepolarisasi sel β . Saluran Ca^{2+} terbuka dan ion Ca^{2+} memasuki sel memicu eksositosis vesikel yang mengandung insulin. Insulin yang dilepaskan oleh sel kemudian mentransfer glukosa dalam darah ke sel lain, sehingga mengurangi glukosa dalam darah. Sulfonilurea lain yang ada di saluran pencernaan, glibenklamid mudah diserap, setelah pemberian oral, waktu paruh plasma adalah 3-5 jam dan konsentrasi plasma maksimum adalah 2-4 jam, dengan durasi kerja 16-24 jam yang jauh lebih lama dibandingkan tolbutamid (Furman, 2021).

G. Aloksan

Aloksan adalah salah satu obat yang sering digunakan untuk menginduksi diabetes melitus pada hewan percobaan. Obat ini merupakan turunan asam urat yang secara spesifik menginduksi stres oksidatif pada sel beta pankreas. Zat ini dapat mencapai sel beta pankreas melalui jalur transporter glukosa tipe 2 (GLUT 2). Akibatnya, sel-sel di pulau Langerhans bisa mengalami kerusakan, area yang bertanggung jawab dalam memproduksi hormon insulin (Akrom *et al.*, 2014). Dengan mengubah oksigen aktif menjadi radikal superoksida melalui mekanisme redoks yang menciptakan molekul hidroksil yang sangat reaktif, aloksan membunuh sel beta pankreas (Dipa *et al.*, 2015). Adanya ion kalsium yang lepas dari mitokondria, aloksan juga mengganggu proses oksidasi pada sel dan berdampak pada gangguan homeostasis, yang akhirnya mengakibatkan kematian sel pankreas (Setiadi *et al.*, 2020). Aloksan dapat dengan cepat menembus pankreas karena organ ini memiliki reseptor insulin yang dapat dicerna oleh sel Langerhans. Reseptor insulin dan sel beta pankreas mengalami kerusakan akibat oksigen aktif, proses produksi insulin tidak berjalan dengan baik, dan kadar gula darah tidak dapat diubah menjadi energi (Priyanto *et al.*, 2022). Efek dari pemberian hiperglikemia yaitu cepat dalam waktu 2-3 hari dan diberikan secara intravena, intraperitoneal,

dan subkutan yang dapat disebutkan sebagai diabetogen dan merupakan senyawa sitotoksik (Jais *et al.*, 2021).

H. Hewan Percobaan

Klasifikasi tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) berdasarkan taksonominya adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Mamalia
Kelas	: Rodentia
Ordo	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> (<i>Animal Diversity Web</i> , 2022).



Gambar 2. Tikus putih galur wistar (Akbar, 2010)

Hewan uji yang umum digunakan sebagai model dalam penelitian medis adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), karena tikus memiliki karakteristik seperti periode gestasi yang pendek, umur yang relatif singkat, sifat jinak, serta riwayat kesehatan dan genetika yang telah diketahui. Tikus memiliki berat 180–200 gram dan usia 2–3 bulan serta mempunyai fungsi anatomi yang mirip dengan manusia, sehingga sering digunakan sebagai model uji, selain itu tikus dapat dilakukan pembedahan organ untuk penelitian lebih lanjut karena ukurannya cukup besar. Tikus laboratorium yang sering dipakai adalah *Rattus norvegicus* yang termasuk dalam ordo *Rodentia* dan keluarga *Muridae*. Genus *Rattus* mencakup 56 spesies, namun dua spesies yang banyak digunakan dalam penelitian adalah *Norway rat* (*Rattus norvegicus*) dan *Black rat* (*Rattus rattus*) (Husna *et al.*, 2019).

I. Landasan Teori

Hiperglikemia adalah kondisi metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi yang disebabkan oleh kerja insulin yang tidak mencukupi, produksi insulin yang abnormal, atau keduanya, serta kelainan pada metabolisme protein, lipid, dan karbohidrat yang merupakan ciri khas diabetes (Elfahmi *et al.*, 2019). Kadar glukosa darah yang lebih tinggi dari normal disebut hiperglikemia. Terdapat empat jenis diabetes yang berbeda: diabetes gestasional, diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, dan jenis lainnya (Perkeni, 2021). Terdapat dua pendekatan dalam terapi antihiperglikemik: farmakologis dan nonfarmakologis. Pengobatan non-farmakologis dianggap lebih aman, lebih berhasil, dan dapat mengurangi efek negatif bagi penderita hiperglikemia, terutama bila menggunakan obat-obatan konvensional alternatif (Sumayyah & Salsabila, 2017).

Tanaman jeruk nipis merupakan salah satu tanaman Indonesia yang memiliki khasiat antihiperglikemik. Daun jeruk nipis memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar gula darah karena mengandung metabolit sekunder. Alkaloid, tanin, flavonoid, dan saponin adalah contoh metabolit sekunder yang ditemukan pada daun jeruk nipis (Anggi *et al.*, 2022).

Dengan menangkal peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) yang disebabkan oleh diabetes dan memperbaiki sel-sel pankreas yang rusak, flavonoid berfungsi sebagai antioksidan untuk mencegah produksi radikal bebas dan mengatasi kekurangan (Suhardinata & Murbawani, 2015). Mekanisme kerja saponin terhadap jumlah gula dalam darah terdiri dari mencegah pengangkutan gula dalam saluran pencernaan dan merangsang sekresi insulin pada sel beta pankreas (Andrie *et al.*, 2014). Alkaloid mengandung zat-zat yang memiliki sifat anti virus, anti inflamasi, anti diabetes, anti kanker, dan anti penuaan (Wang *et al.*, 2018). Tanin memiliki sifat hemostatik, antihemoroid, dan antidiare. Sifat antiinflamasinya dapat membantu dalam penanganan gejala sindrom iritasi usus besar, gastritis, esofagitis, dan enteritis (Ashok & Upadhyaya, 2012).

Menurut penelitian Serang & Bani (2017) bahwa pada dosis 250 mg/kg BB ekstrak etanol daun jeruk nipis merupakan dosis yang paling efektif, karena dapat mengalami penurunan kadar glukosa darah yang sebanding dengan kontrol positif. Berdasarkan uraian tersebut, maka

diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai tahap fraksinasi ekstrak etanol daun jeruk nipis terhadap tikus putih jantan

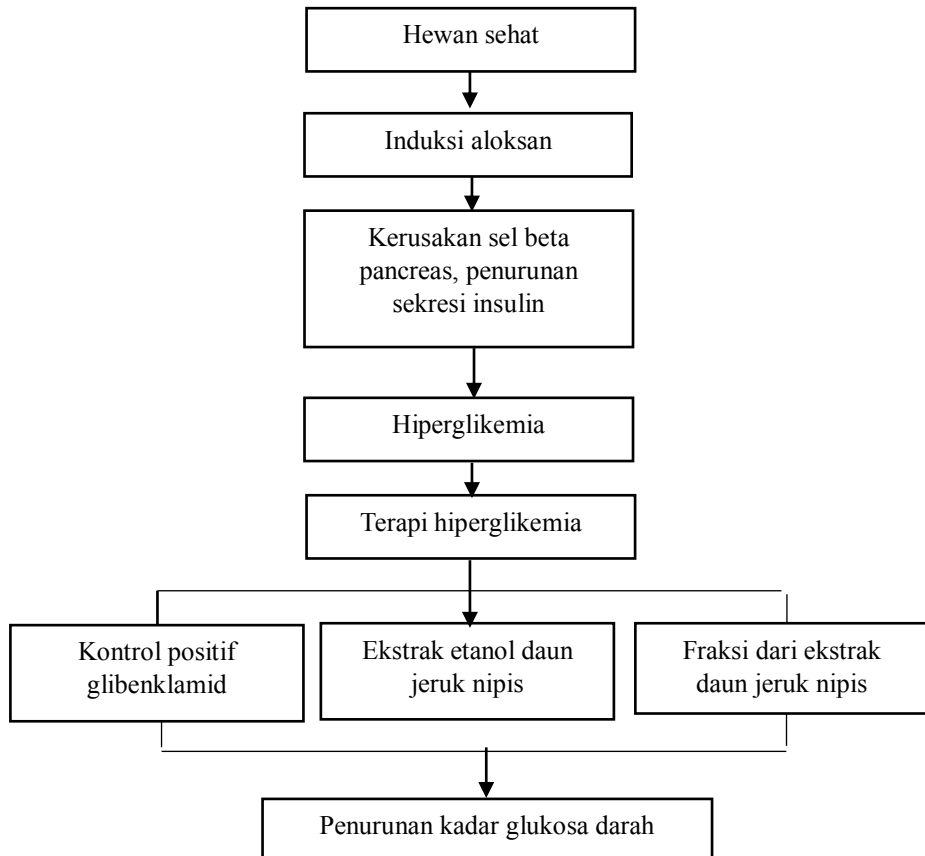
J. Hipotesis

Berdasarkan pada permasalahan tersebut, maka dapat ditetapkan hipotesis pada penelitian ini, yaitu :

Pertama, fraksi ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*.) memiliki aktivitas antihiperglikemik terhadap tikus putih jantan yang diinduksi aloksan.

Kedua, fraksi etil asetat ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dapat memberikan aktivitas antihiperglikemik yang teraktif terhadap tikus putih jantan.

K. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3. Kerangka konsep penelitian.