

I. PENDAHULUAN

Diabetes melitus tergolong kedalam 2 tipe yaitu Diabetes tipe 1 yang diduga disebabkan oleh kombinasi kerentanan genetik dan faktor lingkungan, sedangkan Pada diabetes melitus tipe 2 sel-sel tubuh mengalami resistensi terhadap aksi insulin adapun beberapa penyebabnya seperti faktor usia, obesitas, kolesterol tinggi, kadar gula darah tinggi dan lain sebagainya (Sunu, 2022). Diabetes adalah kondisi kronis yang umum, terutama tipe 2, yang dapat didiagnosis pada berbagai usia. Beberapa orang mungkin tidak menyadari bahwa mereka menderita diabetes karena mereka tidak mengalami gejala apa pun. Meningkatnya kadar glukosa darah melebihi nilai normal adalah tanda utama penyakit ini (Herman, 2014). Diabetes mungkin tidak menunjukkan gejala pada awalnya. Dalam beberapa kasus, penyakit ini dapat diketahui lebih awal dengan tes darah rutin sebelum gejala muncul. Perubahan gaya hidup seperti mengonsumsi makanan dan minuman yang manis dengan jumlah yang banyak serta kurangnya aktivitas fisik seperti berolah raga, jalan kaki, senam dan lain sebagainya diduga berperan besar dalam penyumbangan penyakit ini pada tubuh.

Diabetes merupakan penyakit dengan kriteria kadar gula darah tinggi (Hiperglikemia), diabetes adalah penyakit yang harus diperhatikan karena merupakan penyakit yang berlangsung lama. Meningkatnya kadar glukosa darah melebihi nilai normal adalah tanda utama penyakit ini. Diabetes mungkin tidak menunjukkan gejala pada awalnya. Dalam beberapa kasus, penyakit ini dapat diketahui lebih awal dengan tes darah rutin sebelum gejala muncul (drg. Widyawati, 2021). Pasien dalam keadaan diabetes tipe 2 akan rentan mengalami komplikasi baik jangka pendek dan jangka panjang hingga dapat berujung kematian. Pemeriksaan HbA1c adalah langkah awal yang apat dilakukan untuk mengukur kadar glikemik yang berhubungan dengan komplikasi dan resiko resiko dari diabetes (Anita Rosari Dalimunthe, Livinda Christy Wijaya, 2023). Jumlah HbA1c mencapai 6,5% atau lebih maka orang tersebut mengalami diabet. Pemeriksaan HbA1c rutin dapat dilakukan untuk mengukur kadar glikemik dan berhubungan dengan risiko komplikasi diabetes. Stress oksidatif berperan penting dalam patogenesis dan komplikasi yang disebabkan oleh diabetes (Yang H, Jin X, Lam CWK, 2011). Salah satu biomarker peroksidasi lipid adalah malondialdehyde (MDA) yang kadarnya ditemukan meningkat pada pasien diabetes.

Kondisi hiperglikemia pada penyakit diabetes mellitus tipe 2 dapat menyebabkan kematian sel baik pada sel β pankreas maupun sel lain. Pencegahan kematian sel tersebut diperlukan untuk mencegah terjadinya komplikasi pada diabetes mellitus tipe 2. Salah satu cara pencegahannya melalui konsumsi zat yang mengandung antioksidan. Dua fungsi utama pankreas adalah eksokrin untuk membantu pencernaan dan endokrin untuk menjaga keseimbangan gula darah. Fungsi eksokrin pankreas menghasilkan enzim pencernaan untuk memecah makanan, memudahkan penyerapan makanan.

Fungsi endokrin pankreas yakni dapat menghasilkan hormon glukagon dan insulin untuk mengontrol gula darah dan melepaskannya ke aliran darah (Alex, 2024). Dengan menjaga keseimbangan gula darah penting untuk memastikan bahwa organ di dalam tubuh seperti ginjal, hati, dan otak dapat bekerja dengan baik. Diabetes dapat disebabkan oleh kerusakan sel-sel pankreas akibat pankreatitis kronis. Namun, jika pankreas tidak berfungsi dengan benar, kelenjar ini tidak akan dapat memproduksi enzim pencernaan atau hormon insulin dengan cara yang tepat. Hal ini dapat menyebabkan penyakit seperti diabetes dan intoleransi makanan (Karpińska, M., & Czauderna, 2022). Oleh sebab itu, sangat penting untuk melakukan segala upaya untuk menghindari kerusakan fungsi pada pankreas yang disebabkan oleh tingginya gula darah yang menyebabkan diabetes.

Pada penelitian ini, menggunakan streptozotocin dalam memunculkan diabetes pada hewan percobaan. Streptozotocin (STZ) merupakan salah satu bahan kimia yang bersifat diabetogenik (Haghani et al., 2022). Streptozotocin (STZ) adalah senyawa yang sering digunakan untuk meningkatkan kadar gula darah tikus uji untuk mendapatkan tikus dalam kondisi diabetes mellitus.

Peneliti dari *Institute of Experimental Pharmacology Slovak Academy of Sciences* dan R. Hozova dari *Institute of Drug Research* di Slovakia melakukan penelitian pada tahun 1999 untuk mengetahui bagaimana efek pemberian STZ dosis tunggal 40 mg/kg BB terhadap tikus percobaan strain Wistar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus yang diberi dosis 40 mg/kg BB tidak mengalami hiperglikemia yang

bertahan lama atau stabil. Dan pada dosis 50 mg/kg BB, 60 mg/kg BB, dan 70 mg/kg BB terjadi hiperglikemia dengan kadar gula darah sewaktu hingga > 360 mg/dL dan dosis 70 mg/kg BB dikatakan sebagai dosis letal. Sehingga pada penelitian ini peneliti akan menjadikan dosis terbut sebagai acuan dalam memunculkan diabetes mellitus pada hewan percobaan.

Selain itu mengkonsumsi obat-obatan dan melakukan tindakan medis dalam menurunkan kadar gula darah, menurut beberapa penelitian tentang khasiat tanaman yang dapat menurunkan kadar glukosa di dalam darah seperti tanaman jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*). Jeruk nipis menjadi buah yang baik bagi penderita diabetes. Alasannya, jeruk nipis memiliki indeks glikemik rendah, sehingga tidak akan menyebabkan lonjakan gula darah. Tidak hanya itu, vitamin C dalam jeruk nipis juga dapat membantu menurunkan kadar gula darah. Tidak hanya buahnya, kulit jeruk nipis juga mengandung banyak senyawa yang bermanfaat dalam pengobatan khususnya pengobatan luka sayatan seperti kandungan flavonoid. Dalam jeruk nipis terutama pada bagian kulitnya diketahui pula hasil fitokimia terdapat adanya berbagai kandungan metabolik sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, dan saponin, dimana senyawa-senyawa ini bertindak sebagai antihiperglikemia (Loizzo, 2012). Sehingga tanaman ini juga diduga mengandung senyawa antioksidan yang mampu mengurangi kerusakan sel β pankreas akibat terpaparnya radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh.

Penyajian ekstrak bagi pengobatan penyakit seperti hipertensi, diabetes, kolesterol dalam beberapa penelitian telah berkembang pesat, salah satunya dengan penyajian ekstrak dalam sediaan nanoemulsi. Nanoemulsi adalah jenis sediaan yang terdiri dari fase minyak dan fase air yang distabilkan oleh campuran surfaktan dan kosurfaktan dengan ukuran globul di bawah 100 nm. Keuntungan nanoemulsi termasuk stabilitas fisik yang baik, ukuran globul yang lebih kecil, dan kemampuan penetrasi yang lebih baik. Nanoemulsi banyak digunakan untuk mengirimkan senyawa dengan aktivitas antioksidan dengan tujuan meningkatkan efisiensi karena penetrasi kulit yang lebih baik (Jaiswal M, Dudhe R, 2015).

Pada pengidentifikasian senyawa yang terdapat dalam ekstrak, peneliti menggunakan alat dan metode Kromatografi gas-spektrometer massa (GC-MS) yang merupakan metode yang mengkombinasikan kromatografi gas dan spektrometri massa untuk mengidentifikasi senyawa yang berbeda dalam analisis sampel (Sparkman DO, Penton Z, 2011). Teknik ini biasa digunakan untuk mengidentifikasi suatu senyawa dalam campuran gas dan juga untuk mengetahui konsentrasi suatu senyawa dalam fase gas.

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik membuat penelitian dengan judul “GC-MS dari nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap kadar GDP, HbA1c dan MDA dan gambaran histopatologi pankreas tikus tikus galus wistar jantan yang diinduksi streptozotocin”

1.1. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah melihat bagaimana mengidentifikasi GC-MS dari nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap kadar GDP, HbA1c dan MDA dan gambaran histopatologi pankreas tikus tikus galus wistar jantan yang diinduksi streptozotocin.

1.2. Tujuan Penelitian

1.2.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi GC-MS dari nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap kadar GDP, HbA1c dan MDA dan gambaran histopatologi pankreas tikus tikus galus wistar jantan yang diinduksi streptozotocin.

1.2.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui senyawa yang terdapat pada ekstrak jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) melalui analisa GC-MS
2. Menghitung kadar GDP, HbA1c dan MDA pada tikus yang diinduksi streptozotocin yang tidak dan diberi dosis nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) pada konsentrasi F1 (1%), F2 (1,5%) dan F3 (2%)
3. Melihat perbandingan histopatologi jaringan pankreas tikus diabetes mellitus yang tidak dan diberi nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*)

1.3 Manfaat Penelitian

1. Bagi para peneliti, sebagai referensi pengembangan dan kajian ilmu biomedis terkait aktivitas antioksidan dan antidiabetes pada kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*). Selain itu penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan untuk mengembangkan penelitian-penelitian selanjutnya yang terkait dengan pemanfaatan pada kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*).
2. Bagi pembaca, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi dan pertimbangan tentang pemanfaatan kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap pengobatan glukosa darah tinggi hingga diabetes melitus
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dan sumbangan ilmiah bagi dunia kesehatan tentang pemanfaatan kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap Penurunan kadar GDP, HBA1C dan MDA tikus galur wistar yang diinduksi streptozotocin

II. LANDASAN TEORI

Pankreas adalah organ pada sistem pencernaan yang bertanggung jawab atas dua fungsi utama: menghasilkan enzim pencernaan (fungsi eksokrin) dan menghasilkan hormon (fungsi endokrin). Pankreas berada di kuadran kiri atas perut, dengan kepalanya menempel pada organ duodenum. Produk enzim masuk ke duodenum melalui saluran pankreas utama (Scanlon *et al*, 2007). Fungsi endokrin pankreas menghasilkan hormon glukagon dan insulin untuk mengontrol gula darah dan melepaskannya ke aliran darah. Menjaga keseimbangan gula darah penting untuk memastikan bahwa ginjal, hati, dan otak bekerja dengan baik (Karpińska, M., & Czauderna, 2022). Pankreas terletak pada kuadran kiri atas abdomen atau perut dan bagian kaput/kepalanya menempel pada organ duodenum. Produk enzim akan disalurkan dari pankreas ke duodenum melalui saluran pankreas utama (Alex, 2024).

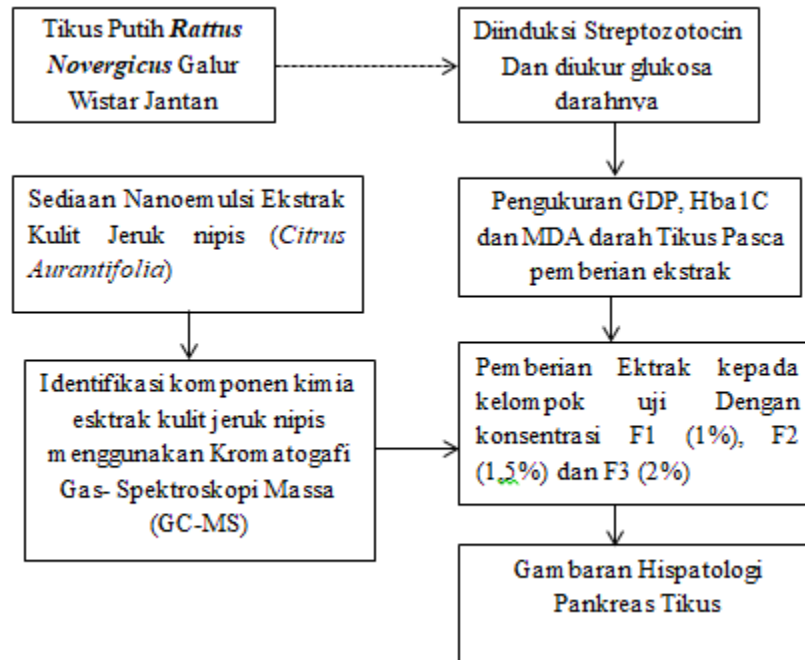
Tubuh menggunakan gula darah sebagai sumber energi utamanya dari makanan yang kita makan. Gula ini mengalir melalui pembuluh darah sampai ke seluruh tubuh kita. Kadar glukosa darah, juga dikenal sebagai gula darah, tetap dalam batas normal dan merupakan ukuran penting dari kondisi kesehatan seseorang. Jika kadar gula darah selalu tinggi (hiperglikemia), itu akan menyebabkan penyakit seperti diabetes (penyakit gula) atau kencing manis, dan jika kadar gula darah terlalu rendah (hipoglikemia), itu juga dapat menyebabkan pingsan (Siddiqi *et al.*, 2017).

Pada orang tanpa diabetes, pankreas memproduksi lebih banyak insulin setiap kali kadar glukosa darah meningkat, seperti setelah makan, dan insulin memberi sinyal pada sel-sel tubuh untuk mengambil glukosa. Namun, pada orang dengan diabetes, kemampuan pankreas untuk memproduksi insulin atau respons sel terhadap insulin berubah (Willcox, A., & Gillespie, 2015).

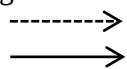
Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) adalah buah sitrus kecil yang berasal dari Asia Tenggara yang banyak digunakan dalam masakan, minuman, dan pengobatan tradisional. Buah ini memiliki rasa asam dan aroma yang khas. Jeruk nipis mengandung banyak nutrisi, termasuk vitamin C, vitamin A, dan potasium. Mereka juga memiliki sifat antioksidan dan antibakteri, yang membantu menjaga kulit sehat, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, dan mencegah penyakit jantung (Narareba, 2023).

Tikus Norwegia (*Rattus norvegicus*) atau sering dikenal sebagai tikus putih adalah salah satu mamalia paling melimpah dengan penyebaran hampir di seluruh dunia. Tikus, mencit, dan hewan pengerat lainnya adalah hewan model yang banyak digunakan dalam penelitian untuk mendapatkan pemahaman tentang fungsi gen, etiologi dan mekanisme penyakit, dan keamanan dan efektivitas obat atau bahan kimia (M, 2012).

III. Kerangka Konseptual



Keterangan :



Variabel Prakondisi (tikus diinduksi streptozotocin)

Variabel Independen (nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*))

Variabel Dependen : (Penurunan kadar GDP, HbA1c dan MDA dan histopatologi pankreas tikus).

Hipotesis Penelitian :

Mengacu kepada kerangka konseptual, maka hipotesis pada penelitian ini adanya pengaruh identifikasi GC-MS dari nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap kadar GDP, HbA1c dan MDA dan gambaran histopatologi pankreas tikus tikus galus wistar jantan yang diinduksi streptozotocin