



Efek Pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Kulit Buah Jeruk Bali (*Citrus Maxima Merr*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Hiperqlikemia

Maya Desita

Universitas Prima Indonesia

Roy Indrianto Bangar Siagian

Universitas Prima Indonesia

Astriani Natalia Br Ginting

Universitas Prima Indonesia

Alamat: Jalan Sampul No. 3 Medan, Sumatera Utara.

Korespondensi penulis: mayadesita9@gmail.com

Abstract. Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels (hyperglycemia). Herbal medicine is often used as an alternative treatment, and pomelo peel (*Citrus maxima Merr*) is believed to have potential as an antihyperglycemic agent due to its content of bioactive compounds such as flavonoids and vitamin C. This study aimed to examine the antihyperglycemic effect of the ethyl acetate fraction of the ethanol extract of pomelo peel (*Citrus maxima Merr*) in alloxan-induced Wistar rats. Hyperglycemic rats were divided into 6 groups (Normal Control, Negative Control, Positive Control/Metformin, and Fraction Doses of 125, 250, 500 mg/kgBW). The treatment was administered for 14 days. The results showed that the pomelo peel ethyl acetate fraction significantly reduced the blood glucose levels of the hyperglycemic rats, with the effect becoming clearly visible by Day 9. This reduction effect was dose-dependent, where the 500 mg/kgBW dose provided the most optimal antihyperglycemic effect, closely approaching the effect of Metformin and the normal group. The ethyl acetate fraction of pomelo peel is effective in lowering the blood glucose levels of hyperglycemic rats. This activity is strongly suspected to originate from the content of active compounds such as flavonoids, saponins, and alkaloids.

Keywords: *Citrus maxima Merr*; Ethyl Acetate Fraction; Antihyperglycemic; Blood Glucosa

Abstrak. Diabetes Mellitus (DM) adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Pengobatan herbal sering digunakan sebagai pilihan, dan kulit buah jeruk bali (*Citrus maxima merr*) diyakini berpotensi sebagai antihiperglikemia karena kandungan senyawa bioaktifnya seperti flavonoid dan vitamin C. Penelitian ini bertujuan menguji efek antihiperglikemia dari fraksi etil asetat ekstrak etanol kulit buah jeruk bali (*Citrus maxima Merr*) pada tikus Wistar yang diinduksi aloksan. Tikus hiperglikemia dibagi menjadi 6 kelompok (Kontrol Normal, Negatif, Positif/Metformin, dan Dosis Fraksi 125, 250, 500 mg/kgBB). Perlakuan diberikan selama 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi etil asetat kulit jeruk bali secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemia, dengan efek mulai terlihat jelas pada Hari ke-9. Efek penurunan ini bersifat dosis-dependen, di mana dosis 500 mg/kgBB memberikan efek antihiperglikemia paling optimal, mendekati efek Metformin dan kelompok normal. Fraksi etil asetat kulit jeruk bali efektif menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemia. Aktivitas ini diduga kuat berasal dari kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, saponin, dan alkaloid.

Kata Kunci: *Citrus maxima merr*; Fraksi Etil Asetat; Antihiperglikemia; Glukosa Darah

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelainan metabolik yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia), yang dapat timbul akibat penurunan produksi insulin, ketidakmampuan insulin untuk mengatur glukosa darah, atau kombinasi dari kedua faktor tersebut. Individu yang menderita DM berisiko mengalami gangguan fungsi atau kegagalan organ, seperti mata, hati, saraf, ginjal, serta pembuluh darah. Penyakit DM sering kali dikenal sebagai pembunuh diam-diam (silent killer) karena gejalanya sering kali tidak disadari oleh

penderitanya, sehingga ketika terdiagnosis, komplikasi sudah berkembang. Penyakit DM dibagi menjadi DM tipe 1, yang terjadi karena kerusakan pada sel beta pankreas sehingga memerlukan insulin seumur hidup, dan DM tipe 2, yang disebabkan oleh resistensi insulin, produksi insulin yang tidak mencukupi, serta pola hidup masyarakat (Fadah & Nugrahaningsih, 2020).

Glukosa berperan sebagai sumber energi primer bagi makhluk hidup. Istilah glukosa darah atau kadar gula darah merujuk pada kadar glukosa yang terdapat dalam darah. Konsentrasi gula darah atau kadar glukosa serum dijaga secara ketat oleh tubuh. Glukosa darah atau kadar gula darah merupakan jenis gula monosakarida, yakni karbohidrat utama yang berfungsi sebagai sumber tenaga pokok dalam tubuh. Glukosa juga berperan sebagai bahan dasar untuk pembentukan semua karbohidrat lainnya di dalam tubuh, seperti glikogen, ribosa, deoksiribosa dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, glikolipid, glikoprotein, serta proteoglikan. Glukosa yang mengalir melalui darah menjadi sumber energi utama bagi sel-sel tubuh. Jika metabolisme glukosa tidak berjalan lancar, hal ini dapat merusak organ-organ tubuh. Kadar glukosa yang berlebihan dapat memicu hiperglikemia serta penyakit diabetes mellitus. (Fahmi et al., 2020).

Oleh karena itu, penanganan utama diabetes mellitus mencakup pendidikan mengenai pola hidup sehat, pola makan rendah gula, serta didukung oleh penggunaan obat-obatan. Di samping terapi farmakologis dengan obat-obatan sintesis, banyak masyarakat Indonesia yang masih memilih obat-obatan herbal sebagai alternatif pengobatan. Salah satu tanaman obat yang bisa menjadi pilihan adalah kulit jeruk pomelo (*Citrus maxima Merr.*), atau yang umum dikenal sebagai jeruk bali, yang merupakan tanaman asli Asia Tenggara dan telah banyak dibudidayakan di Indonesia. Buah jeruk pomelo terkenal karena kandungan vitamin C-nya yang tinggi. Selain buahnya, jeruk pomelo secara keseluruhan mengandung senyawa aktif yang bermanfaat bagi tubuh, sehingga dipercaya mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit, termasuk berfungsi sebagai antihiperqlikemi. (Kesehatan et al., 2019).

Berdasarkan penelitian terdahulu (Karo, et al., 2020), menunjukkan bahwa hasil skrining fitokimia ekstrak kulit jeruk bali (*Citrus maxima merr*) memiliki kandungan metabolit sekunder seperti terpenoid/steroid, saponin, alkaloid, flavonoid, dan tanin. Selain itu fraksi etil asetat kulit jeruk bali berpotensi juga sebagai antibakteri terhadap bakteri. Selanjutnya penelitian terdahulu juga (Isti Fadiah et al., 2020) telah meneliti ekstrak kulit buah jeruk bali yang memiliki potensi sebagai agen antidiabetes. mengindikasikan bahwa senyawa bio aktif *Citrus maxima* seperti flavonoid dan vitamin C, dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah. Tetapi hanya meneliti sampai ke ekstrak saja belum sampai ke fraksi.

Namun sejauh ini penelitian masih kebanyakan memanfaatkan ekstrak kulit *Citrus maxima* belum ada yang melakukan penelitian tentang efek pemberian fraksi etil asetat kulit buah jeruk bali (*Citrus maxima merr*) terhadap kadar glukosa darah tikus hiperqlikemia, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

KAJIAN TEORITIS

1. Diabetes Melitus

Penyakit Tidak Menular (PTM) saat ini menjadi salah satu tantangan besar dalam bidang kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Fenomena ini mencerminkan adanya transisi epidemiologis dari penyakit menular menuju penyakit tidak menular yang prevalensinya terus meningkat secara global. Peningkatan kasus PTM berhubungan erat dengan bertambahnya faktor risiko akibat perubahan gaya hidup yang mengikuti kemajuan peradaban modern, pertumbuhan

populasi, serta meningkatnya angka harapan hidup. Di antara berbagai jenis penyakit tidak menular, diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu yang paling banyak dijumpai. Penyakit ini telah menjadi permasalahan kesehatan global, dan angka kejadiannya diprediksi terus bertambah, terutama di negara-negara berkembang, seiring dengan perkembangan ekonomi yang turut memengaruhi perubahan pola hidup masyarakat. (Ibnu Haris, 2015)

Indonesia menempati posisi keempat sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia, setelah Amerika Serikat, Tiongkok, dan India. Jumlah penderita diabetes mellitus (DM) di Indonesia diperkirakan akan meningkat tajam, bahkan mencapai dua hingga tiga kali lipat pada tahun 2030 dibandingkan dengan tahun 2000. Menurut data dari World Health Organization (WHO), pada tahun 2000 terdapat sekitar 171 juta orang di dunia yang menderita diabetes, dan angka tersebut diproyeksikan meningkat dua kali lipat menjadi 366 juta pada tahun 2030. Sementara itu, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mengutip estimasi terbaru dari International Diabetes Federation (IDF) yang memperkirakan bahwa pada tahun 2035 jumlah penderita diabetes di seluruh dunia akan mencapai sekitar 592 juta orang. (Biologi et al., n.d., 2021)

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis yang terjadi akibat ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi hormon insulin secara optimal, atau karena insulin yang dihasilkan tidak dapat berfungsi dengan baik. Kondisi ini menyebabkan peningkatan kadar glukosa di dalam darah. Secara umum, diabetes melitus dibedakan menjadi dua tipe, yaitu tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1 biasanya disebabkan oleh faktor genetik serta adanya gangguan autoimun yang merusak sel β pankreas, sedangkan diabetes tipe 2 lebih banyak dipicu oleh pola hidup yang tidak sehat dan kurangnya aktivitas fisik. Penyakit ini merupakan gangguan metabolik akibat kelainan sekresi insulin, dengan karakteristik utama berupa hiperglikemia. Hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka panjang dapat menimbulkan kerusakan pada berbagai organ tubuh seperti ginjal, mata, jantung, saraf, serta pembuluh darah. Menurut World Health Organization (WHO), diabetes melitus dikategorikan sebagai kumpulan gangguan anatomi dan biokimia akibat defisiensi insulin absolut maupun gangguan fungsi insulin. (Siti Setiati, 2017).

Menurut International Diabetes Federation (IDF), prevalensi penderita diabetes mellitus di dunia mencapai sekitar 1,9% (Etika, 2017). Pada tahun 2013, jumlah penderita diabetes diperkirakan mencapai 382 juta orang. Data ini menunjukkan bahwa diabetes mellitus menempati posisi sebagai salah satu penyakit tidak menular dengan jumlah kasus tertinggi di dunia, yaitu berada pada peringkat ketujuh. World Health Organization (WHO) juga memperkirakan bahwa jumlah kasus diabetes mellitus akan terus meningkat dan dapat mencapai sedikitnya 366 juta orang pada tahun 2030 (Aniska, 2022).

Selanjutnya, laporan statistik IDF tahun 2019 mencatat bahwa sekitar 463 juta individu berusia 20–79 tahun di seluruh dunia hidup dengan diabetes mellitus. Kawasan Asia Tenggara menempati posisi ketiga dengan prevalensi sebesar 11,3%. Di antara negara-negara di kawasan tersebut, Indonesia berada pada peringkat ketujuh secara global, dengan jumlah penderita sekitar 10,7 juta jiwa. Kondisi ini menjadikan Indonesia sebagai satu-satunya negara di Asia Tenggara yang termasuk dalam daftar sepuluh besar dunia dengan jumlah penderita diabetes mellitus terbanyak. (Padmi et al., 2022).

Penyebab atau etiologi dari penyakit diabetes mellitus merupakan kombinasi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Selain itu, gangguan pada sekresi maupun fungsi insulin, kelainan metabolik yang memengaruhi pelepasan insulin, serta kelainan mitokondria juga berperan dalam terjadinya penyakit ini. Sejumlah kondisi lain yang menyebabkan gangguan pada toleransi glukosa turut berkontribusi terhadap timbulnya diabetes. Diabetes mellitus dapat berkembang

akibat adanya kelainan pada pankreas eksokrin, khususnya ketika sebagian besar jaringan islet Langerhans mengalami kerusakan. Pada diabetes mellitus tipe 1, proses autoimun menyerang protein pada sel-sel pulau pankreas, terutama sel β , sehingga sel tersebut rusak dan tubuh tidak lagi mampu memproduksi insulin.

Sementara itu, diabetes mellitus tipe 2 umumnya disebabkan oleh kombinasi antara faktor genetik dan faktor lingkungan yang memengaruhi keseimbangan kadar insulin. Gangguan ini mencakup penurunan sekresi insulin, resistensi terhadap kerja insulin, serta faktor risiko eksternal seperti obesitas, pola makan berlebihan, kurangnya aktivitas fisik, stres, dan proses penuaan. Adapun diabetes gestasional terjadi pada masa kehamilan dan dikaitkan dengan pengaruh faktor imunogenetik seperti HLA-DRA 2, 3, 4 serta peningkatan kadar proinsulin yang berlebihan selama kehamilan. (Sapra, 2020).

Patofisiologi diabetes mellitus secara umum dibedakan menjadi dua tipe, yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2. Kedua tipe ini sama-sama ditandai oleh peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia), namun mekanisme penyebabnya berbeda. Pada diabetes mellitus tipe 1, proses yang mendasarinya adalah reaksi autoimun yang menimbulkan peradangan pada sel β pankreas. Kondisi ini memicu pembentukan antibodi terhadap sel β , yang dikenal sebagai *Islet Cell Antibody* (ICA). Interaksi antara antigen (sel β) dan antibodi ICA tersebut mengakibatkan kerusakan dan akhirnya kehancuran sel β pankreas. Selain faktor autoimun, diabetes tipe 1 juga dapat disebabkan oleh infeksi virus tertentu, seperti *Coxsackie virus*, *rubella*, *cytomegalovirus (CMV)*, *herpes*, dan virus lainnya. (Marzel, 2020)

Pada diabetes mellitus tipe 2, gangguan terjadi akibat kerusakan atau penurunan sensitivitas reseptor terhadap insulin, sehingga fungsi hormon insulin menjadi tidak optimal. Secara umum, jumlah insulin yang diproduksi oleh sel β pankreas masih normal, bahkan bisa meningkat. Namun, karena adanya resistensi atau gangguan pada reseptor insulin di permukaan sel, glukosa yang seharusnya diserap oleh sel menjadi berkurang. Akibatnya, glukosa tetap berada dalam aliran darah dan menyebabkan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia). Gejala khas yang sering muncul pada penderita diabetes tipe 2 antara lain poliuria, polidipsia, polifagia, serta penurunan berat badan. *Poliuria* merupakan kondisi meningkatnya frekuensi buang air kecil akibat kadar glukosa darah yang tinggi. *Polidipsia* ditandai dengan rasa haus yang berlebihan sebagai respons terhadap kehilangan cairan melalui urin yang berlebihan. Sedangkan *polifagia* atau peningkatan nafsu makan terjadi karena tubuh tidak mampu memanfaatkan glukosa secara efektif untuk menghasilkan energi, sehingga penderita merasa lapar terus-menerus. (Sagita et al., 2020).

2. Glukosa darah

Glukosa merupakan sumber utama energi bagi organisme hidup. Sebagai jenis karbohidrat yang paling penting, sebagian besar karbohidrat yang dikonsumsi tubuh akan diserap ke dalam aliran darah dalam bentuk glukosa, sedangkan jenis gula lainnya akan diubah menjadi glukosa di hati. Glukosa berasal dari makanan yang mengandung karbohidrat, baik yang tersusun atas monosakarida, disakarida, maupun polisakarida. Karbohidrat yang masuk ke dalam tubuh akan diubah menjadi glukosa di hati, kemudian dimanfaatkan sebagai sumber energi. Sebagian glukosa disimpan dalam bentuk glikogen di dalam darah dan jaringan tubuh. Selain itu, glukosa juga berperan penting sebagai sumber energi utama bagi otak serta mendukung berbagai proses metabolisme di dalam tubuh. (Rosares & Boy, 2022)

Glukosa merupakan bentuk utama karbohidrat yang beredar dalam tubuh dan berperan sebagai sumber energi bagi sel. Dalam kondisi normal, sistem saraf pusat bergantung sepenuhnya pada glukosa sebagai sumber energi utamanya. Kandungan glukosa bebas dalam bahan makanan

umumnya sangat terbatas. Pada tubuh manusia, kadar glukosa darah dikendalikan oleh hormon insulin. Apabila kadar glukosa darah melebihi batas normal, kondisi ini dapat menyebabkan timbulnya penyakit diabetes mellitus. Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol pada penderita diabetes dapat memicu berbagai komplikasi, baik akut maupun kronis. Pada kondisi hiperglikemia berat (dengan kadar glukosa darah sekitar 300–600 mg/dL pada ketoasidosis diabetik dan 600–1200 mg/dL pada sindrom hiperglikemik hiperosmolar), pasien dapat mengalami penurunan kesadaran hingga koma, bahkan berisiko tinggi mengalami kematian. Komplikasi kronis yang dapat muncul antara lain makroangiopati (yang menyerang jantung dan pembuluh darah besar), stroke, retinopati diabetik (kerusakan retina mata), nefropati diabetik (kerusakan ginjal), glaukoma, gangguan penciuman, peningkatan risiko infeksi seperti tuberkulosis (TB), serta ulkus diabetikum atau luka pada kaki akibat diabetes. Oleh karena itu, pemantauan kadar glukosa darah secara rutin sangat penting bagi penderita untuk mencegah timbulnya komplikasi tersebut. (T. Eltrikanawati & Fedillah Nurhafifah, 2023)

Kadar glukosa merupakan istilah yang merujuk pada jumlah atau konsentrasi glukosa yang terdapat dalam darah. Konsentrasi gula darah, atau kadar glukosa serum, dikendalikan secara ketat oleh tubuh agar tetap berada dalam rentang normal, yaitu sekitar 70–150 mg/dL sepanjang hari. Setelah makan, kadar glukosa darah biasanya meningkat, sedangkan pada pagi hari umumnya berada pada titik terendah. Tingkat glukosa darah dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik endogen maupun eksogen. Faktor endogen, yang juga disebut faktor humoral, mencakup hormon seperti insulin, glukagon, dan kortisol, serta sistem reseptor pada otot dan sel hati yang berperan dalam pengaturan metabolisme glukosa. Sementara itu, faktor eksogen meliputi jenis serta jumlah makanan yang dikonsumsi, dan tingkat aktivitas fisik yang dilakukan oleh individu. (Fahmi et al., 2020).

Cara pemeriksaan kadar glukosa darah bisa menggunakan darah lengkap yaitu plasma atau serum. Serum lebih banyak mengandung air daripada darah lengkap, maka dari itu serum ini berisi lebih banyak glukosa daripada darah lengkap. Kadar glukosa darah dapat ditemukan dengan berbagai metode.

Pemeriksaan kadar glukosa darah dapat dilakukan melalui beberapa metode, antara lain pemeriksaan glukosa darah puasa (GDP), glukosa darah sewaktu (GDS), serta glukosa dua jam setelah makan. Terdapat berbagai pendekatan dalam pemeriksaan glukosa darah, meliputi metode enzimatik, kimiawi, dan metode strip.

Metode glukosa oksidase (GOD-PAP) merupakan teknik enzimatik yang secara spesifik digunakan untuk mengukur kadar glukosa dalam serum atau plasma melalui reaksi enzim glukosa oksidase. Metode ini banyak digunakan karena memiliki tingkat ketelitian dan akurasi yang tinggi, terutama bila dilakukan dengan bantuan alat spektrofotometer. Sementara itu, metode kimiawi kini jarang digunakan karena tingkat sensitivitasnya relatif rendah dibandingkan metode enzimatik.

Selain itu, metode strip juga sering dimanfaatkan baik di laboratorium maupun di kalangan masyarakat karena sifatnya yang sederhana dan praktis. Pemeriksaan ini menggunakan sampel darah kapiler atau *whole blood*. Prinsip kerjanya adalah ketika darah ditetaskan pada area reaksi pada strip, enzim katalisator glukosa akan mereduksi glukosa dalam darah. Intensitas elektron yang dihasilkan di dalam alat sebanding dengan konsentrasi glukosa darah. Kelebihan metode strip antara lain hanya memerlukan sampel darah dalam jumlah kecil, mudah digunakan, praktis, serta tidak memerlukan reagen atau keahlian khusus. Namun, kekurangannya adalah tingkat akurasi masih terbatas, sehingga metode ini tidak digunakan untuk penegakan diagnosis

klinis, melainkan lebih cocok untuk pemantauan kadar glukosa darah secara rutin. (Fahmi et al., 2020).

3. Jeruk Bali

Di Indonesia, tanaman obat atau herbal memiliki potensi besar dalam pengobatan berbagai penyakit, termasuk untuk membantu menurunkan kadar glukosa darah. Beragam jenis tanaman seperti sayuran, buah-buahan, hingga tanaman liar telah terbukti memiliki khasiat dalam pengelolaan diabetes mellitus. Bagian tanaman yang digunakan sebagai bahan pengobatan dapat berupa akar, batang, daun, umbi, buah, maupun bunga. Salah satu tanaman herbal yang memiliki potensi tersebut adalah jeruk bali (*Citrus maxima* Merr.). Jeruk bali, yang juga dikenal dengan nama jeruk pomelo (*Citrus maxima* Merr.), merupakan spesies jeruk terbesar di antara genus *Citrus*. Tanaman ini banyak tumbuh di wilayah Indonesia dan tersebar luas di kawasan Asia Tenggara, dengan beberapa varietas yang hanya ditemukan di Indonesia. Buah jeruk merupakan salah satu buah yang paling digemari masyarakat karena ketersediaannya yang hampir sepanjang tahun, mengingat tanaman jeruk dapat berbunga tanpa mengenal musim tertentu serta mampu tumbuh di berbagai ketinggian, baik dataran rendah maupun tinggi.

Kandungan nutrisi dalam jeruk bali memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Salah satu senyawa penting yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah likopen, yaitu pigmen karotenoid yang termasuk dalam kelompok fitokimia dan banyak ditemukan pada jeruk bali berwarna merah. Likopen memiliki sifat antioksidan kuat yang berfungsi menetralkan radikal bebas oksigen. Senyawa ini dipercaya mampu membantu mengontrol diabetes dengan cara menghambat penyerapan glukosa di usus, meningkatkan transportasi glukosa dalam darah, serta menghambat aktivitas enzim glukosa-6-fosfatase dan fruktosa-1,6-bifosfatase, yang diiringi dengan peningkatan proses oksidasi glukosa melalui enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase. (Rizko et al., 2020).

Menurut Rusilanti (2013) dan Komposisi Pangan Indonesia (2008) menyatakan bahwa jeruk bali mengandung berbagai macam nutrisi yaitu karbohidrat, protein, lemak, dan berbagai macam vitamin dan mineral. Jeruk bali memang sudah dikenal sebagai buah-buahan musiman tetapi masih jarang khasiat jeruk bali yang tidak diketahui masyarakat padahal jeruk bali mengandung senyawaseyawa kimia tertentu yang dapat di jadikan obat herbal untuk menyembuhkan penyakit tertentu

a. Antioksidan

Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Ekawati (2018), jeruk bali diketahui mengandung senyawa antioksidan. Antioksidan berperan penting dalam menetralsisir atau menangkap radikal bebas yang terbentuk di dalam tubuh. Radikal bebas sendiri didefinisikan sebagai molekul atau senyawa yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan. Elektron yang tidak berpasangan tersebut cenderung sangat reaktif dan mudah menarik elektron dari molekul lain, sehingga menyebabkan radikal bebas menjadi semakin aktif dan berpotensi menimbulkan kerusakan pada sel-sel tubuh.

b. Likopen

Likopen berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui beberapa mekanisme. Senyawa ini mampu menghambat proses penyerapan glukosa di usus, meningkatkan efisiensi transportasi glukosa di dalam darah, serta menghambat aktivitas enzim glukosa-6-fosfatase dan fruktosa-1,6-bifosfatase. Selain itu, likopen juga dapat meningkatkan proses oksidasi glukosa melalui aktivitas enzim glukosa- 6-fosfat dehidrogenase. Pengaruh likopen terhadap struktur membran sel menyebabkan gangguan pada sistem transportasi glukosa, sehingga proses penyerapan glukosa ke dalam sel menjadi terhambat.

c. Flavonoid

Jeruk bali juga mengandung senyawa flavonoid yang berperan dalam mencegah berbagai penyakit yang berkaitan dengan stres oksidatif. Dalam menjalankan fungsinya sebagai penetral radikal bebas, flavonoid bekerja secara sinergis dengan vitamin C, sehingga keduanya saling memperkuat aktivitas antioksidannya. Selain memiliki kemampuan sebagai antioksidan, flavonoid juga dapat menghambat kerja enzim aldose reduktase, yaitu enzim yang mengubah gula dan galaktosa menjadi bentuk poliol. Bersifat sebagai reduktor, flavonoid mampu bertindak sebagai donor hidrogen bagi radikal bebas, sehingga membantu mengurangi kerusakan oksidatif di dalam tubuh.

d. Mineral penting

Jeruk bali mengandung berbagai mineral penting yang dibutuhkan tubuh, antara lain seng, magnesium, tembaga, besi, dan mangan. Selain itu, buah ini juga memiliki kandungan kalium yang cukup tinggi, yang berperan penting dalam pembentukan sel-sel tubuh serta membantu menjaga kestabilan tekanan darah. Hasil penelitian yang dilaporkan oleh Affleap menunjukkan bahwa jeruk bali juga memiliki potensi untuk menurunkan kadar kolesterol jahat (LDL) dalam darah, sehingga bermanfaat bagi kesehatan kardiovaskular.

e. Sumber Serat

Selain kandungan vitaminnya yang tinggi, jeruk bali juga merupakan sumber **serat** yang baik bagi tubuh. Serat yang terdapat dalam buah ini termasuk jenis serat larut air, yang berperan penting dalam membantu menurunkan risiko penyakit jantung dan stroke, serta berkontribusi dalam mengontrol kadar glukosa darah pada penderita diabetes. (Ricixa, 2023).

4. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan percobaan dalam berbagai penelitian karena memiliki respons fisiologis yang cepat dan mampu memberikan gambaran ilmiah yang relevan terhadap kemungkinan reaksi yang terjadi pada manusia maupun hewan lainnya. Penggunaan tikus putih yang telah tersertifikasi diharapkan dapat memudahkan para peneliti dalam memperoleh hewan uji yang sesuai dengan kriteria penelitian yang dibutuhkan. Dalam kode etik penelitian kesehatan, disebutkan bahwa salah satu prinsip dasar dalam riset biomedis yang melibatkan manusia sebagai subjek harus berlandaskan pada dasar ilmiah yang diakui, serta didukung oleh hasil eksperimen yang memadai pada laboratorium maupun hewan percobaan. Kelebihan tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan uji antara lain bersifat omnivora (pemakan segala), memiliki struktur jaringan tubuh yang hampir menyerupai manusia, serta kebutuhan gizinya relatif sama. Dari segi ekonomi, hewan ini tergolong efisien karena berukuran kecil, mudah berkembang biak, dan memiliki harga yang terjangkau. Tikus putih galur Wistar, yang banyak digunakan dalam penelitian, juga dikenal memiliki kemampuan adaptasi lingkungan yang baik. Kebutuhan gizi tikus putih mencakup protein 20–25%, karbohidrat 45–50%, dan serat sekitar 5%. Faktor lingkungan juga berpengaruh terhadap kelangsungan hidup hewan ini, di mana suhu ideal untuk pemeliharaannya berkisar antara 19°C hingga 23°C, dengan tingkat kelembapan sekitar 40–70%. (Ricixa, 2023).

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorium. Penelitian ini dilakukan di laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan Universitas Prima Indonesia dan Laboratorium Sistematika Tumbuhan *Herbarium Medanese (MEDA)*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember s/d Februari. Hewan uji

penelitian ini adalah tikus putih dengan kriteria berjenis kelamin jantan, berumur 2-3 bulan, dan memiliki berat badan 150-200gram.

Sampel penelitian ini terbagi menjadi 6 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus yang berumur 2-3 bulan dan memiliki berat badan 150-200gram. Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah blender, saringan, sonde, timbangan, corong pisah, evaporator, water bath, glucometer, toples kaca, cawan porselin, batang pengaduk, gelas ukur. Adapun bahan-bahan yang digunakan adalah buah jeruk bali (*Citrus maxima merr*), alkohol, aloksan, etanol, metformin, cmc, tikus. Penelitian dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu pengumpulan sampel, determinasi tumbuhan, preparasi sampel, ekstraksi, fraksinasi, dan perlakuan pada tikus.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

1. Hasil

a. Determinasi Tumbuhan

Kulit Jeruk Bali yang digunakan pada penelitian ini berasal dari desa Lagang, Aceh Besar dan determinasi dilakukan di Herbarium Medanense (MEDA) Universitas Sumatrera Utara. Bagian tumbuhan yang digunakan sebagai sampel adalah bagian kulit. Hasil determinasi menunjukkan bahwa sampel yang digunakan ini merupakan tumbuhan Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima merr*) dengan nama ilmiah. yang merupakan famil.

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Sapindales

Famili : Rutaceae Genus : Citrus

Spesies : *Citrus maxima (Burm.) Merr*

Nama Lokal : Jeruk Bali

b. Hasil Ekstraksi

Pada penelitian ini ekstrak Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima merr*) dilakukan dengan cara maserasi. Pelarut yang digunakan pada proses ekstrak yaitu etanol 96% karena tergolong selektif, tidak toksik, absorbsinya baik dan kemampuan penyariannya yang tinggi sehingga dapat menyari senyawa yang bersifat non-polar, semi polar dan polar. Banyaknya ekstrak kental yang diperoleh selama maserasi dapat dilihat dari persentase rendamen pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil % Rendamen Ekstrak Kulit Jeruk Bali

Sampel	Berat Simplisia	Berat Ekstrak	%Rendamen
Kulit Jeruk Bali (<i>Citrus maxima merr</i>)	500 Gram	41, 78 Gram	8,3%

c. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Jeruk Bali

Skrining fitokimia dilakukan untuk melihat senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada Ekstrak Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima merr*). Hasil skrining fitokimia yang dilakukan pada Ekstrak Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima merr*) dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia

No	Senyawa	Pereaksi	Hasil Positif	Hasil Identifikasi	Keterangan
1	Alkaloid	Dragendrof	Endapan merah	Endapan merah	+

**Efek Pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Kulit Buah Jeruk Bali (*Citrus Maxima Merr*)
terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Hiperqlikemia**

2	Flavonoid	Serbuk mg dan Hcl	Warna merah bata	Warna merah	+
3	Tannin	$FeCl_3$	Hijau atau biru kehitaman	Hijau kehitaman	+
4	Steroid	Klorofom 98%, asam asetat anhidrat 98% dan H_2SO_4 985	Hijau	Hijau	+
5	Saponin	Aquadest dan HCl 1M	Terbentuk busa	Terbentuk busa	+

Berdasarkan data dari Tabel 2 Ekstrak Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima merr*) diperoleh hasil positif mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, steroid, dan saponin

2. Uji Antihiperqlikemia

Penelitian ini mengevaluasi efek antihiperqlikemia dari Ekstrak Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima merr*) pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan aloksan. Sebelum perlakuan, tikus dipuasakan selama ± 8 jam, kemudian diberi induksi aloksan secara intraperitoneal, karena aloksan dapat meningkatkan kadar gula darah dengan cepat tanpa merusak sel-sel penghasil insulin di pankreas. Pengukuran awal kadar gula darah (H_0) dilakukan setelah induksi. Tikus dikatakan mengalami hiperqlikemia jika kadar gula darah puasanya mencapai ≥ 150 mg/dL.

a. Rata-rata Pengukuran Kadar Gula Darah Tikus

Tabel 3. Rerata Pengukuran

Waktu Pengukuran	Mean \pm SD			Ekstrak Kulit Jeruk Bali 125 mg/KgBB	Ekstrak Kulit Jeruk Bali 250 mg/KgBB	Ekstrak Kulit Jeruk Bali 500 mg/KgBB
	Normal	Negatif	Positif			
Sebelum	98.00 \pm 7.04	97.00 \pm 8.65	98.17 \pm 5.74	104.50 \pm 6.06	99.67 \pm 1.63	103.00 \pm 8.88
Induksi						
Hari ke 0	91.67 \pm 8.64	449.17 \pm 156.86	571.17 \pm 70.63	467.67 \pm 166.28	319.33 \pm 71.99	583.83 \pm 23.21
Hari ke 3	96.33 \pm 5.39	476.17 \pm 181.40	321.83 \pm 66.73	433.33 \pm 153.02	202.67 \pm 72.53	303.67 \pm 76.17
Hari ke 6	93.00 \pm 9.36	575.33 \pm 32.17	123.17 \pm 28.90	320.33 \pm 123.21	122.00 \pm 21.62	149.33 \pm 42.08
Hari ke 9	100.33 \pm 3.08	600.00 \pm 0.00	106.67 \pm 4.18	205.00 \pm 59.64	110.17 \pm 8.93	109.17 \pm 7.83
Hari ke 12	99.67 \pm 1.63	600.00 \pm 0.00	104.50 \pm 6.06	175.17 \pm 34.23	107.17 \pm 9.17	100.17 \pm 1.60
Hari ke 15	98.17 \pm 5.74	600.00 \pm 0.00	102.33 \pm 7.76	141.67 \pm 22.54	110.17 \pm 8.93	97.33 \pm 3.78

Kelompok kesatu kontrol normal. Kelompok kedua kontrol Negatif, Kelompok ketiga kontrol Positif di beri metformin 150 mg/Kg/BB, Kelompok keempat mendapatkan Ekstrak Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima merr*) 125 mg/KgBB. Kelompok kelima Ekstrak Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima merr*) 250 mg/kgBB. Kelompok keenam menerima Ekstrak Kulit Jeruk Bali

(*Citrus maxima merr*) 500 mg/kgBB. Setelah tikus mencapai kondisi hiperglikemia, pengukuran kadar gula darah dilakukan pada Hari ke 3, 6, 9, 12 dan 15.

b. Persentase Penurunan Kadar Gula Darah

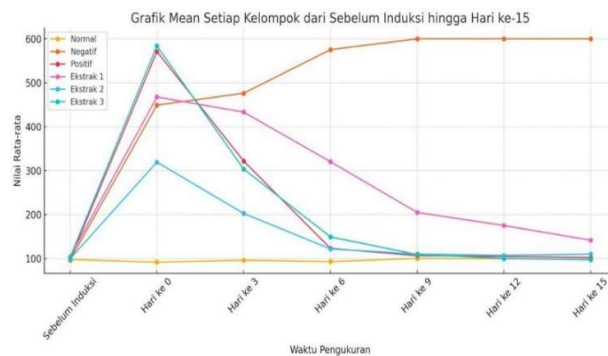
$$\text{Rumus Perhitungan persen penurunan} \left(\frac{\text{Nilai Awal} - \text{Nilai Akhir}}{\text{Nilai Awal}} \right) \times 100$$

Keterangan

Nilai Awal: Kadar Gula Darah pada hari sebelumnya. Nilai Akhir: Kadar Gula Darah pada hari berikutnya.

Tabel 4. Persentase Peningkatan dan Penurunan KGD

Waktu Pengukuran	Normal	Negatif	Positif	Ekstrak Kulit Jeruk Bali 125 mg/KgBB	Ekstrak Kulit Jeruk Bali 250 mg/KgBB	Ekstrak Kulit Jeruk Bali 500 mg/KgBB
Hari ke 3	↑ 5.08%	↑ 6.01%	↓ 43.65%	↓ 7.34%	↓ 36.53%	↓ 47.99%
Hari ke 6	↑ 1.45%	↑ 28.09%	↓ 78.44%	↓ 31.51%	↓ 61.80%	↓ 74.42%
Hari ke 9	↑ 9.45%	↑ 33.58%	↓ 81.32%	↓ 56.17%	↓ 65.50%	↓ 81.30%
Hari ke 12	↑ 8.73%	↑ 33.58%	↓ 81.70%	↓ 62.54%	↓ 66.44%	↓ 82.84%
Hari Ke 15	↑ 7.09%	↑ 33.58%	↓ 82.08%	↓ 69.71%	↓ 65.50%	↓ 83.33%



Gambar 1. Grafik penurunan kadar gula darah

Rata-rata kadar gula darah pada kelompok 1 hingga kelompok 5 menunjukkan peningkatan pada Hari ke 3, mencapai >126 mg/dL. Namun, pada pengukuran post-test berikutnya, terjadi penurunan kadar gula darah pada kelompok 2 hingga kelompok 5. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif terus mengalami peningkatan kadar gula darah karena tidak diberikan terapi apapun, hanya diberikan aquadest sebagai pembanding. Selanjutnya persentase peningkatan dan penurunan serta grafik peningkatan dan penurunan kadar gula darah pada masing-masing perlakuan dengan tujuan untuk menganalisis perubahan persentase pada berbagai kelompok. Berikut adalah data lengkap yang menunjukkan perubahan persentase dari masing-masing kelompok selama periode waktu yang diobservasi.

3. Analisis data

a. Uji Statistik One Way ANNOVA

Tabel 5. Hasil Uji Statistik One Way Annova

Mean±SD	p-Value
---------	---------

**Efek Pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Kulit Buah Jeruk Bali (*Citrus Maxima Merr*)
terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Hiperqlikemia**

Waktu				Ekstrak	Ekstrak	Ekstrak	
Pengukuran	Normal	Negatif	Positif	Kulit Jeruk Bali 125 mg/KgBB	Kulit Jeruk Bali 250 mg/KgBB	Kulit Jeruk Bali 500 mg/KgBB	
Sebelum	98.00 ± 7.04	97.00 ± 8.65	98.17 ± 5.74	104.50 ± 6.06	99.67 ± 1.63	103.00 ± 8.88	.336
Induksi							
Hari ke 0	91.67 ± 8.64	449.17 ± 156.86	571.17 ± 70.63	467.67 ± 166.28	319.33 ± 71.99	583.83 ± 23.21	<.001
Hari ke 3	96.33 ± 5.39	476.17 ± 181.40	321.83 ± 66.73	433.33 ± 153.02	202.67 ± 72.53	303.67 ± 76.17	<.001
Hari ke 6	93.00 ± 9.36	575.33 ± 32.17	123.17 ± 28.90	320.33 ± 123.21	122.00 ± 21.62	149.33 ± 42.08	<.001
Hari ke 9	100.33 ± 3.08	600.00 ± 0.00	106.67 ± 4.18	205.00 ± 59.64	110.17 ± 8.93	109.17 ± 7.83	<.001
Hari ke 12	99.67 ± 1.63	600.00 ± 0.00	104.50 ± 6.06	175.17 ± 34.23	107.17 ± 9.17	100.17 ± 1.60	<.001
Hari ke 15	98.17 ± 5.74	600.00 ± 0.00	102.33 ± 7.76	141.67 ± 22.54	110.17 ± 8.93	97.33 ± 3.78	<.001

Induksi berhasil meningkatkan nilai parameter secara signifikan (dibuktikan dari perbedaan $p < 0.001$). Pemberian ekstrak kulit jeruk bali efektif menurunkan nilai parameter kembali mendekati kelompok negatif (terutama pada hari ke-9 hingga ke-15). Efek ekstrak terlihat dosisdependen, di mana Ekstrak 1–3 menunjukkan penurunan progresif yang berbeda. Kelompok Negatif tetap stabil, menjadi acuan normalitas.

b. Uji Post Hoc LSD

Tabel 6. Hasil uji One-way Anova dan Post Hoc LSD antar kelompok perlakuan

	Mean±SD						p-Value
Waktu				Ekstrak	KulitEkstrak	Ekstrak	
Pengukuran	Normal	Negatif	Positif	Jeruk Bali 125 mg/KgBB	Kulit JerukBali 250 mg/KgBB	Kulit JerukBali 500 mg/KgBB	
Sebelum	98.00 ± 7.04	97.00 ± 8.65	98.17 ± 5.74	104.50 ± 6.06	99.67 ± 1.63	103.00 ± 8.88	.336
Induksi							
Hari ke 0	91.67 ± 8.64 ^{b,c}	449.17 ± 156.86 ^a	571.17 ± 70.63 ^a	467.67 ± 166.28 ^{a,c}	319.33 ± 71.99 ^{a,b,c}	583.83 ± 23.21 ^{a,b,e}	<.001
Hari ke 3	96.33 ± 5.39 ^{b,c}	476.17 ± 181.40 ^a	321.83 ± 66.73 ^{a,b}	433.33 ± 153.02 ^{a,e,f}	202.67 ± 72.53 ^{b,d}	303.67 ± 76.17 ^{a,b,d}	<.001
Hari ke 6	93.00 ± 9.36 ^{b,d}	575.33 ± 32.17 ^a	123.17 ± 28.90 ^{b,d}	320.33 ± 123.21 ^{a,b,c,e}	122.00 ± 21.62 ^{b,d}	149.33 ± 42.08 ^{b,d}	<.001
Hari ke 9	100.33 ± 3.08 ^{b,d}	600.00 ± 0.00 ^{a,c}	106.67 ± 4.18 ^{b,d}	205.00 ± 59.64 ^{a,b,c,e,f}	110.17 ± 8.93 ^{b,d}	109.17 ± 7.83 ^{b,d}	<.001
Hari ke 12	99.67 ± 1.63	600.00 ± 0.00	104.50 ± 6.06	175.17 ± 34.23	107.17 ± 9.17	100.17 ± 1.60	<.001

	1.63*b,d	0.00*a,c	6.06*b,d	34.23*a,b,c,e,f	9.17*b,d	1.60*b,d	
		d,e,f					
Hari ke 15	98.17 ±	600.00 ±	102.33 ±	141.67 ±	110.17 ±	97.33 ±	<.001
	5.74*b,d	0.00*a,c	7.76*b,d	22.54*a,b,c,e,f	8.93*b,d,f	3.78*b,d,e	
		d,e,f					

Nilai Mean±SD. Nilai P-Value kadar glukosa darah pada Hari ke 0, 3, 16, 9, 12 dan 15 ditentukan berdasarkan hasil analisis non parametik post hoc LSD dari hasil yang menunjukkan hasil yang signifikan ya itu pada hari ke 6, 9, 12 dan 15. Hasil analisis non parametik post hoc. a perbedaan signifikan terhadap Kelompok Negatif (P<0,05); b perbedaan signifikan terhadap Kelompok Positif Metformin (P<0,05); c perbedaan signifikan terhadap Kelompok Perlakuan 1 Ekstrak Kulit Jeruk Bali () 125 mg/KgBB (P<0,05); d perbedaan signifikan terhadap Kelompok perlakuan 2 Ekstrak Kulit Jeruk Bali () 250 mg/KgBB (P<0,05); e perbedaan signifikan terhadap Kelompok perlakuan 3 Ekstrak Kulit Jeruk Bali () 500 mg/KgBB (P<0,05).

4. Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian fraksi etil asetat dari ekstrak etanol kulit jeruk bali (*Citrus maxima Merr*) memiliki efek signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia yang diinduksi dengan aloksan. Pengukuran kadar glukosa dilakukan sebelum induksi, sesudah induksi (Hari ke-0), dan pada hari ke-3, 6, 9, 12, dan 15 setelah perlakuan.

Setelah induksi aloksan, kadar glukosa darah meningkat secara signifikan, terutama pada kelompok negatif dan kelompok perlakuan, membuktikan bahwa model hiperglikemia berhasil dibentuk. Kelompok yang diberi fraksi ekstrak jeruk bali menunjukkan penurunan kadar glukosa darah secara signifikan seiring waktu, terutama terlihat jelas pada hari ke-9 hingga hari ke-15. Penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan tampak dosis-dependen, di mana ekstrak dosis 500 mg/kgBB menunjukkan efek paling besar, mendekati kelompok normal dan kontrol positif (metformin).

Analisis statistik menggunakan ANOVA satu arah dan post hoc LSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok (p<0.001). Hal ini memperkuat dugaan bahwa fraksi etil asetat dari ekstrak jeruk bali mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, saponin, dan alkaloid yang berperan dalam aktivitas antihiperglikemia, seperti yang juga ditemukan dalam hasil skrining fitokimia.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan bahwa fraksi etil asetat ekstrak etanol dari kulit buah jeruk balik (*Citrus maxima merr*). Memberikan efek signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia yang diinduksi dengan aloksan. di mana ekstrak dosis 500 mg/kgBB menunjukkan efek paling besar yang mendekati kelompok normal dan kontrol positif (metformin). Hal ini memperkuat dugaan bahwa fraksi etil asetat dari ekstrak jeruk bali mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, saponin, dan alkaloid yang berperan dalam aktivitas antihiperglikemia.

DAFTAR PUSTAKA

Aniska, T. (2022). Studi Epidemiologi Terhadap Kejadian Diabetes Melitus Pada Usia Lanjut Di Desa Purwodadi. *PREPOTIF Jurnal Kesehatan Masyarakat* , 6(2), 1526–1534.

- Biologi, J., Sains dan Teknologi, F., Alauddin Makassar, U., Pemeriksaan, C., Pengobatan dan Cara Pencegahan LESTARI, C., Aisyah Sijid, S., Studi Biologi, P., & Alauddin Makassar Jl Yasin Limpo Gowa, U. H. (n.d.). *Diabetes Melitus: Review Etiologi*. <http://journal.uinalauddin.ac.id/index.php/psb>
- Fadah, I., & Nugrahaningsih, W. (2020). Efek Pemberian Ekstrak Kulit Buah Jeruk Bali (Citrus maxima) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kadar MDA Tikus Hiperglikemia. *Life Science*, 9(1), 62–71. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/LifeSci%0AEfek>
- Fahmi, N. F., Firdaus, N., & Putri, N. (2020). Pengaruh Waktu Penundaan Terhadap Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dengan Metode Poct Pada Mahasiswa. *Ilmiah Ilmu Keperawatan*, 11(2), 1–11.
- ibnu haris. (2015). No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における 健康関連指標に関する共分散構造分析 Title. *Analisi Teknologi Acceptance Model)TAM) Terhadap Tingkat Penerimaan e -Learning Pada Kalangan Mahasiswa*, 3(2), 54–67. <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf>
- Kesehatan, J. I., Husada, S., & Zhafira, A. (2019). Daun Jeruk Pamelio (Citrus maxima Merr) Sebagai Terapi Diabetes Melitus. *Jiksh*, 10(2), 202–206. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.148>
- Marzel, R. (2020). Terapi pada DM Tipe 1. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(1), 51–62. <https://doi.org/10.37287/jppp.v3i1.297>
- Padmi, N. N., Gustaman, R. A., & Maywati, S. (2022). (Implementasi teori Health Believe Model). *Jurnal Kesehatan Komunitas Indonesia*, 18(2), 8–32.
- Pipit Mulyah, Dyah Aminatun, Sukma Septian Nasution, Tommy Hastomo, Setiana Sri Wahyuni Sitepu, T. (2020). 済無 No Title No Title No Title. *Journal GEEJ*, 7(2).
- Ricixa, A. E. (2023). *Analysis of Debridement Wound Care Interventions on the Abscess of Ankle and Foot Bursa in Diabetes Mellitus Patients*. 01, 1–23.
- Rizko, N., Kusumaningrum, H. P., Siti, R. F., Pujiyanto, S., Erfianti, T., Mawarni, S. N., Rahayu, H. T., & Khairunnisa, D. (2020). Isolasi DNA Daun Jeruk Bali Merah (Citrus maxima Merr.) dengan Modifikasi Metode Doyle and Doyle. *Berkala Bioteknologi*, 3(2), 1–7.
- Rosares, V. E., & Boy, E. (2022). Pemeriksaan Kadar Gula Darah untuk Screening Hiperglikemia dan Hipoglikemia. *Jurnal Implementa Husada*, 3(2), 65–71. <https://doi.org/10.30596/jih.v3i2.11906>
- Sagita, P., Apriliana, E., Mussabiq, S., & Soleha, T. (2020). Pengaruh Pemberian Daun Sirsak Terhadap Penyakit Diabetes. *Jurnal Medika Hutama*, 3(1), 1266–1272.
- T.Eltrikanawati, T. E., & Fedillah Nurhafifah, B. (2023). Edukasi Diabetes Mellitus Dan Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah. *Sambulu Gana : Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 2(2), 64–70. https://doi.org/10.56338/sambulu_gana.v2i2.3542