

GEL HESPERIDIN DARI KULIT JERUK MANIS (*Citrus sinensis* L. OSBC) UNTUK PENGOBATAN ULKUS DIABETIKUM

Nadya Fitri Rahmawati¹, Muchammad Rafid Fakhri², dan Hasbi³

¹ Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Indonesia.

² Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Indonesia.

³ Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Indonesia.

¹nfitrirahmawati@gmail.com, ²rafidfachri97@gmail.com,

³hasbimartin05@gmail.com

Abstract

*Diabetic ulcers is the most common caused of amputation in patients with Diabetes Mellitus (DM) based on non-traumatic occurrence. The main causes of infection that occur in diabetic ulcers are caused by the bacterias such as *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*. *Citrus sinensis* L. Osbc is a potential plant that contains various chemical compounds. The rind of *C. sinensis* L. Osbc contains a flavanone glycoside namely hesperidin which has various pharmacological activities, one of which is as an antibacterial. Hesperidin has effectiveness as an antibacterial against several bacteria found in diabetic ulcers. Addition of culture media containing 0.5% hesperidin for 24 hours accelerated wound closure by 39% in vitro. In diabetic rats, the wound almost completely healed (97%) after oral hesperidin administration for 21 days. These showed that either hesperidin given topically or orally can accelerate skin healing in various conditions which is open wounds and closed wounds. However, hesperidin has a low solubility in water, only 2.69 mg/ml, so it is necessary to add cosolvent as a solubility enhancer, such as propylene glycol. Hesperidin gel from sweet orange peel formulated with the addition of propylene glycol can be the right choice for the treatment of diabetic ulcers because it is more practical, has a faster and more efficient effect, and can be applied directly to the ulcer. The writing method used is descriptive qualitative, a method that describes a phenomenon systematically with the results stated not in the form of numbers (non-statistics).*

Keywords: *Diabetic Ulcer, Hesperidin, Gel.*

Pendahuluan

Ulkus diabetik adalah cedera pada semua lapisan kulit, nekrosis atau gangren yang biasanya terjadi pada telapak kaki, sebagai akibat neuropati perifer atau penyakit arteri perifer pada pasien diabetes mellitus (DM). Ulkus kaki diabetik

termasuk nekrosis atau gangren. Gangren diabetes adalah kematian jaringan yang disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah (nekrosis iskemik) akibat aterotrombosis mikroemboli yang disebabkan oleh penyakit pembuluh darah perifer oklusif yang menyertai penderita diabetes sebagai komplikasi kronis dari diabetes itu sendiri (Rosyid, 2017).

Salah satu komplikasi yang diderita pasien diabetes adalah neuropati, berupa berkurangnya sensasi di kaki dan sering dikaitkan dengan luka pada kaki. Neuropati perifer menyebabkan hilangnya sensasi di daerah distal kaki yang mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya ulkus pada kaki bahkan amputasi. Prevalensi global diabetes di dunia, Afrika, dan Ghana masing-masing yaitu 8,8%; 3,2%; dan 3,6%. Terjadinya peningkatan prevalensi diabetes disertai dengan peningkatan komplikasi seperti ulkus kaki dan amputasi ekstremitas bawah. Penderita diabetes dapat mengalami ulkus kaki dengan persentase tinggi yaitu 25%. Sedangkan risiko untuk amputasi ekstremitas bawah 15-40 kali lebih tinggi pada penderita diabetes. Untuk mengatasi neuropati perifer biasanya dengan kortikosteroid dan imunosupresan (Atosona, 2019).

Neuropati pada DM bermanifestasi melawan saraf motorik, sensorik dan otonom. Kerusakan pada persarafan otot-otot kaki menyebabkan ketidakseimbangan antara fleksi dan ekstensi kaki, yang mengakibatkan deformitas dan perubahan titik-titik tekanan. Neuropati otonom menurunkan aktivitas kelenjar minyak dan keringat sehingga kelembaban kaki berkurang dan rentan terhadap cedera. Neuropati sensoris menurunkan ambang nyeri sehingga sering tidak menyadari keberadaan luka sampai luka memburuk. Ulkus yang terbentuk akan mudah terinfeksi, berkembang menjadi gangren dan berakhir dengan amputasi tungkai bawah atau di bawah amputasi lutut (Rosyid, 2017).

Penderita diabetes dengan ulkus umumnya mengalami infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, dan bakteri gram negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, dll, serta bakteri anaerob. Infeksi terjadi akibat pembentukan biofilm yang tersebar luas pada luka kronis seperti pada penderita ulkus

kaki diabetik. Fenotip biofilm menimbulkan *strain* yang resistan terhadap beberapa obat (antibiotik) sehingga terjadi kegagalan terapi. Sebagian besar infeksi ini bersifat polimikroba. Mikroorganisme yang mengolonisasi luka permukaan juga membentuk ceruk untuk invasi lebih lanjut yang mengakibatkan infeksi ini (Banu, 2015).

Berdasarkan penelitian di Rumah Sakit Sun Yat-sen Memorial, Cina pada tahun 2015, bakteri patogen seperti *S. aureus* dan *E. coli* resisten terhadap antibiotik yang biasa digunakan pada pengobatan ulkus diabetikum, yaitu golongan β -laktamase 1 dengan tingkat resistensi 85%, dan ciprofloxacin 30% (Xie, 2017).

Citrus sinensis termasuk dalam famili *rutaceae* mengandung berbagai senyawa seperti flavonoid, steroid, hidroksiamida, alkana, asam lemak, kumarin, peptida, karbohidrat, karbamat dan alkil amina, karoten, minyak atsiri, serta mineral. Salah satu senyawa golongan flavonoid yang terdapat pada *C. sinensis* adalah hesperidin (Favela-Hernández, 2016). Hesperidin adalah glikosida jenis flavanon yang terdapat pada kulit *C. sinensis* dengan konsentrasi tinggi sebesar 1.000-5.000 mg/kg dan 5,2-6,2 mg/g pada kulit keringnya. Hesperidin memiliki berbagai aktivitas farmakologis diantaranya antikanker, antiinflamasi, antioksidan dan antimikroba (Karayıldırım, 2017).

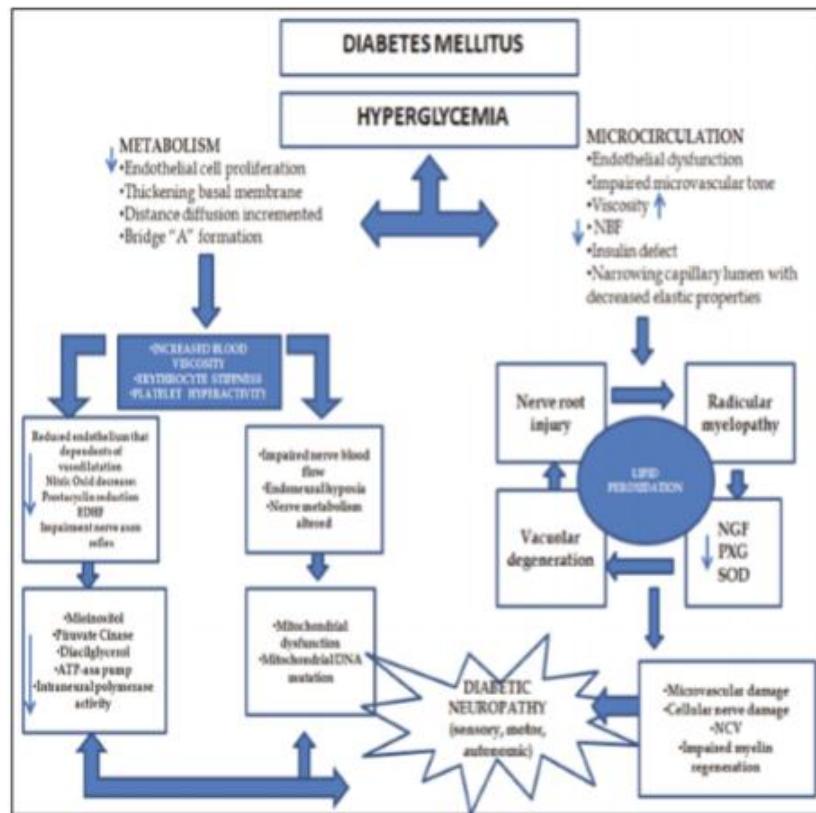
Hesperidin memiliki kelarutan yang rendah di dalam air, yaitu sebesar 2,69 mg/ml. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan hesperidin dalam sediaan dapat dilakukan dengan menambahkan kosolven seperti propilen glikol. Penggunaan propilen glikol dikarenakan gugus hidrofilik dan hidrofobik yang dimiliki, memungkinkan berkurangnya gaya tarik intermolekular dari air sehingga dapat melarutkan hesperidin yang bersifat hidrofobik. Oleh karena itu, pemilihan jenis sediaan berupa gel cocok untuk diformulasikan dengan zat aktif hesperidin yang memiliki kelarutan rendah, karena dengan kandungan air yang tinggi pada gel dapat menghidrasi kulit dan zat aktif dari suatu obat dapat menembus kulit. Selain itu pemilihan sediaan gel memiliki banyak keuntungan antara lain mudah menyebar rata pada kulit, tidak lengket, sifatnya yang tidak berminyak, nyaman digunakan oleh konsumen dan memberikan rasa lembab dibandingkan sediaan krim.

Metode Penulisan

Karya ini ditulis menggunakan metode deskriptif kualitatif, yakni suatu metode yang menggambarkan suatu fenomena secara sistematis, dengan hasil yang dinyatakan bukan dalam bentuk angka (non-statistik). Penulis melakukan studi pustaka berupa jurnal-jurnal ilmiah, buku pelajaran kedokteran, dan sumber-sumber lain yang berkaitan dengan pembahasan dari rumusan masalah. Kemudian data dianalisis, dikompilasi, dan disintesis secara deskriptif. Simpulan didapatkan setelah merujuk kembali pada rumusan masalah, tujuan penulisan, serta pembahasan. Simpulan yang ditarik mempresentasikan pokok bahasan karya tulis dan didukung dengan saran praktis sebagai rekomendasi selanjutnya.

Hasil dan Pembahasan

Ulkus diabetikum merupakan akibat dari neuropati perifer, sebagai salah satu faktor risiko yang diderita oleh penderita diabetes mellitus komplikasi. Ada beberapa komponen yang menyebabkan munculnya ulkus kaki diabetik pada pasien diabetes, dapat dibagi menjadi dua faktor utama, yaitu: faktor penyebab, seperti neuropati perifer (sensorik, motorik, otonom) berupa kehilangan sensasi perlindungan yang dihasilkan terhadap trauma fisik dan termal, dengan demikian meningkatkan risiko borok kaki, tekanan plantar kaki tinggi yang berkaitan dengan keterbatasan sendimobilitas (pergelangan kaki, subtalar, dan metatarsofalangeal pertama), kelainan bentuk kaki, serta trauma. Faktor lain yang dapat menyebabkan ulkus diabetikum yaitu aterosklerosis dan diabetes (Rosyid, 2017).

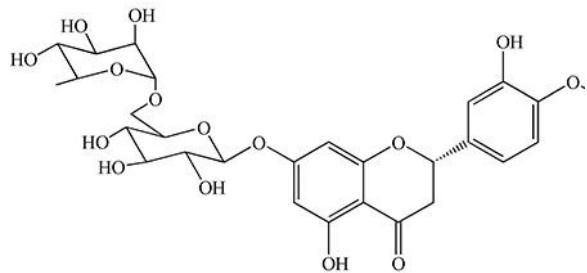


Gambar 1. Bagan Mekanisme Terjadinya Neuropati Perifer (Rosyid, 2017).

Beberapa bakteri yang biasa terdapat pada kulit yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Bakteri ini hidup secara mandiri atau bergabung bersama untuk membentuk komunitas mikro dalam matriks zat polimer ekstraseluler yang disebut biofilm. Biofilm merupakan penyebab utama dari banyak infeksi kronis seperti ulkus kaki diabetik, membuka jalan bagi kemunculan kembali *strain* yang resistan terhadap beberapa obat dan mengakibatkan kegagalan pengobatan. Biofilm ini sulit untuk diberantas menggunakan antibiotik konvensional, oleh karena itu identifikasi penghasil biofilm diantara isolat klinis dapat mengarah pada manajemen infeksi luka yang lebih baik pada penderita DM.

Kandungan kulit *Citrus sinensis* L. Osbc atau jeruk manis yang berfungsi sebagai antimikroba adalah hesperidin. Hesperidin merupakan suatu bioflavonoid, flavanon glikosida. Flavonoid adalah fenolat terhidroksilasi yang biasa ditemukan

pada daun, buah, dan bunga. Hesperidin memiliki beragam sifat farmakologis, termasuk antiinflamasi, estrogenik, antialergi, antijamur, antimikroba, dan antioksidan. Hesperidin memiliki sifat antibakteri yang spesifik terhadap bakteri yang dominan terdapat pada permukaan luka yaitu bakteri *S. aureus*.



Gambar 2. Struktur Kimia Hesperidin

(Xiong, 2019)

Hasil pengujian antimikroba dari minyak atsiri, ekstrak kasar, dan senyawa murni (Hesperidin) *C. Sinensis* L. Osbc menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap berbagai bakteri dengan zona hambat sebagai berikut, *E. coli* sebesar 16,0 mm, *P. aeruginosa* sebesar 13,4 mm, dan *S. aureus* sebesar 7,2 mm. Aktivitas antibiofilm juga menunjukkan zona hambat yang efektif terhadap MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) sebesar $65,83 \pm 3,76$ mm dan VISA (*Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus*) sebesar $32,50 \pm 2,74$ mm (Favela-Hernández, 2016).

Wessels *et al.*, 2014 melaporkan bahwa penambahan media kultur yang mengandung 0,5% hesperidin selama 24 jam mempercepat penutupan luka sebesar 39% secara *in vitro*. Pada tikus diabetes, luka hampir sembuh total (97%) setelah pemberian hesperidin (100 mg/kg berat badan) oral selama 21 hari. Hal ini menunjukkan bahwa baik hesperidin yang diberikan secara topikal atau oral dapat mempercepat penyembuhan kulit dalam berbagai kondisi (Qiang-Man, 2019).

Obat yang digunakan untuk penderita ulkus diabetik ini merupakan kombinasi antara obat antiinflamasi, penyembuhan luka, dan antibiotik rute per oral.

Sediaan tersebut memiliki efek samping yang paling sering terjadi yaitu gangguan saluran gastrointestinal. Abnormalitas saluran gastrointerstinal dapat mempengaruhi absorpsi obat sehingga bioavailabilitas atau ketersediaan hayati terganggu. Namun dengan perkembangan bentuk sediaan obat saat ini, sediaan gel dapat menjadi pengganti kombinasi obat-obatan tersebut sehingga obat dapat bekerja lebih maksimal pada luka pasien.

Sediaan gel tidak memiliki efek pada saluran gastrointestinal bila dibandingkan dengan sediaan oral. Sediaan oral dapat berefek pada tubuh seperti dosis yang diberikan tidak mencapai efek terapeutik (MEC) atau sebaliknya, obat tersebut melewati batas minimum toksik pada obat (MTC) sehingga obat tersebut menjadi racun bagi tubuh, dan onset obat lebih lama. Namun dengan menggunakan gel, tidak perlu pengobatan ulkus secara sistemik tidak diperlukan lagi karena efek lokal dan onset lebih cepat. Selain itu sediaan gel dapat diaplikasikan dengan mudah dan sederhana serta dapat dilakukan dimanapun.

Pada sediaan ini, zat aktif yang digunakan yaitu hesperidin yang diperoleh dari kulit jeruk manis melalui proses ekstraksi secara sokletasi dengan metanol. Konsentrasi isolat yang digunakan sebesar 0,5%, hal ini bertujuan untuk mengetahui daya proteksi dari gel hesperidin terhadap aktivitas antimikroba, penyembuhan luka dan penghambatan enzim lisosom dalam bermigrasi mengeluarkan enzim lisosomal dan asam arakidonat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wardani, dkk (2017), hesperidin dengan konsentrasi 0,5% terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap penyembuhan ulkus traumatis pada *Rattus norvegicus* strain Wistar.

Tabel 1. Formulasi Gel Hesperidin

Bahan	Kegunaan	Konsentrasi
Hesperidin	Zat Aktif	0,5%
Viskolam MAC 10	Basis Gel	8%
Propilen Glikol	Kosolven	10%
Aquades	Solven	q.s

Bahan tambahan yang digunakan berupa viskolam MAC 10 yang bekerja sebagai basis gel. Propilen glikol bertindak sebagai kosolven atau peningkat kelarutan sediaan, karena hesperidin memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sebesar 2,69 mg/ml. Zat tambahan yang lain yaitu akuades sebagai pelarut yang digunakan untuk pembuatan sediaan ini. Proses pembuatan sediaan gel diawali dengan melarutkan hesperidin dalam akuades hingga homogen. Lalu campurkan larutan dengan viskolam MAC 10, aduk homogen, dan cukupkan dengan akuades. Kemudian, gel dikemas dalam wadah tertutup dan diberi etiket.

Kesimpulan

Gel hesperidin memiliki efektifitas terhadap penyembuhan ulkus diabetikum. Zat tambahan yang digunakan berupa viskolam MAC 10 yang berperan sebagai basis gel, propilen glikol sebagai kosolven atau peningkat kelarutan, dan akuades sebagai pelarut.

Daftar Pustaka

- Atosona, Ambrose & Larbie, Christopher. (2019). Prevalence and Determinants of Diabetic Foot Ulcers and Lower Extremity Amputations in Three Selected Tertiary Hospitals in Ghana. *Journal of Diabetes Research Volume 2019, Article ID 7132861, 9 pages.*
- Banu, Asima, *et al.* (2015). Spectrum of Bacteria Associated with Diabetic Foot Ulcer and Biofilm Formation: A Prospective Study. *Australasian Medical Journal 8(9):280–285.*
- Favela-Hernández, Juan Manuel J, *et al.* (2016). Chemistry and Pharmacology of *Citrus sinensis*. *Molecules 2016, 21, 247; doi:10.3390.*
- Karayıldırım, Çinel Köksal. (2017). Characterization and in vitro Evolution of Antibacterial Efficacy of Novel Hesperidin Microemulsion. *Celal Bayar University Journal of Science Volume 13, Issue 4, p 943-947.*
- Qiang-Man, Mao, *et al.* (2019). Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2019, Article ID 2676307, 19 pages.*
- Rosyid, Fahrur Nur. (2017). Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetics' Foot Ulcer. *International Journal of Research in Medical Sciences 5(10):4206-4213.*
- Wardani, R.P, *et al.* (2017). Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Nipis (*Citrus*

Aurantifolia (Christm.) Swingle) Terhadap Penyembuhan Ulkus Traumatis Pada Rattus Noevegicus Strain Wistar. *Jurnal Ilmu Kedokteran Gigi Vol. 1 No. 1.*

Xie, Xiaoying, *et al.* (2017). Bacterial Profile and Antibiotic Resistance in Patients with Diabetic Foot Ulcer in Guangzhou, Southern China: Focus on the Differences among Different Wagner's Grades, IDSA/IWGDF Grades, and Ulcer Types. *International Journal of Endocrinology Volume 2017.*

Xiong, Haijun, *et al.* (2019). Hesperidin: A Therapeutic Agent For Obesity. *International Journal of Drug Design and Therapy Volume 13:12, p 3855-3866.*