JURNAL GIZI ILMIAH
https://jurnal.karyakesehatan.ac.id/JGI
Volume 12| Nomor 2| Mei-Agustus| 2025
ISSN: 2407-5515, EISSN: 2745-990X

Peran Efek Antioksidan Pada Naringenin Sebagai Anti Diabetes: Literature Review

Salma Chesa Putriliana[1], Dominikus Raditya Atmaka[2], Farapti Farapti[3]
[1,2,3]Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Indonesia

Kata Kunci : *Naringenin, antidiabetes, antioksidan, antiinflamasi*
Keywords *: Naringenin, antidiabetic, antioxidant, anti-inflammation*

Corespondensi Author Salma Chesa Putriliana Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga
Email: salma.chesa.putriliana-2021@fkm.unair.ac.id

Abstrak.
Diabetes mellitus menjadi salah satu masalah utama di dunia yang menyebabkan beberapa kasus penyakit lainnya. Penyakit ini ditandai dengan terjadinya hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau fungsi insulin atau keduanya. Stres oksidatif, akibat ketidakseimbangan antara Reactive Oxygen Species (ROS) dan antioksidan, dapat menjadi salah satu penyebab komplikasi dari penyakit ini. Naringenin ditemukan berpotensi sebagai antidiabetes melalui berbagai mekanisme. Penelitian kepustakaan dilakukan melalui peninjauan artikel dengan kurun waktu terbit sepuluh tahun ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana mekanisme peran efek antioksidan dari naringenin terhadap diabetes mellitus. Hasil penelitian menunjukkan naringenin memiliki potensi signifikan sebagai agen terapeutik dalam mengelola diabetes melitus dengan mengurangi inflamasi, meningkatkan antioksidan serta peningkatan fungsi insulin dan metabolisme glukosa.

Absctract
Diabetes mellitus is becoming one of the major problems in the world that causes a few cases of other diseases. This disease is characterized by hyperglycaemia which occurs disrupted secretion or insulin function or both. Oxidative stress, caused by an imbalance between Reactive Oxygen Species (ROS) and antioxidants, can be one of the causes of complications of the disease. Naringenin is potentially found to be an antidiabetic by various mechanisms. The literature research was carried out through articles over the past ten years aimed at finding out how the antioxidant effect mechanisms of naringenin against diabetes mellitus. Research results show that naringenin has significant potential as a therapeutic agent in managing diabetes mellitus through reduce inflammation, increased antioxidants mechanism as well as improved insulin functions and glucose metabolism.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah utama di dunia, ditandai dengan adanya kelainan pada sekresi insulin atau adanya kerusakan pada cara kerja insulin yang menyebabkan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein sehingga terjadi peningkatan kadar gula dalam darah (hiperglikemia) akibat

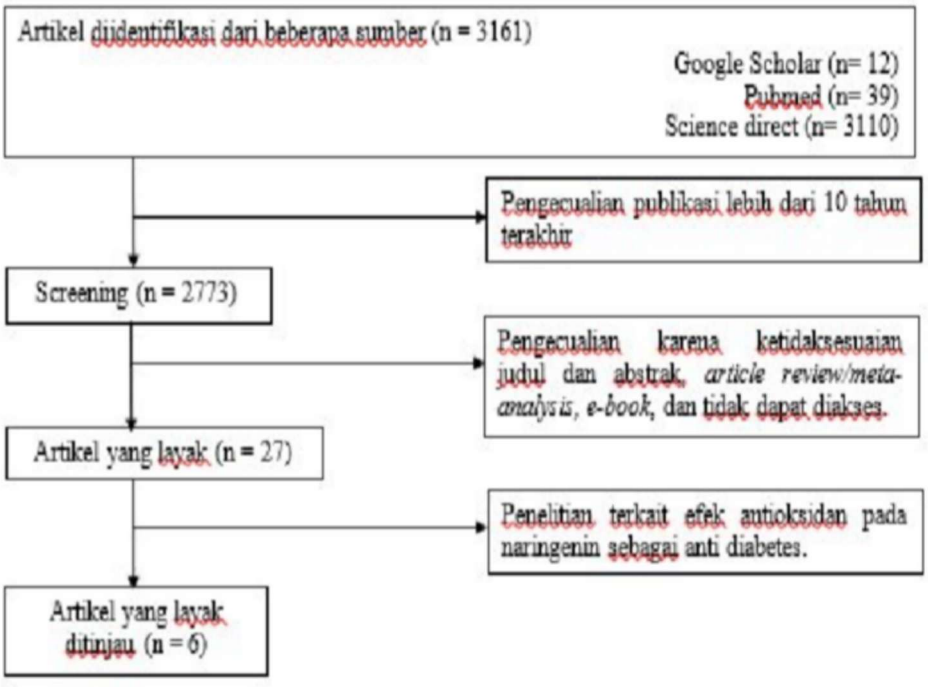
gangguan sekresi atau fungsi insulin atau keduanya (American Diabetes Association, 2010). Hiperglikemia kronik dapat berdampak negatif pada beberapa organ dan jaringan, diantaranya yaitu pankreas, hati, ginjal, otot, dan jaringan adiposa. (Poitout & Robertson, 2008). Diabetes mellitus terbagi menjadi 3 jenis, yakni diabetes mellitus tipe 1 (T1DM), diabetes mellitus tipe 2 (T2DM), dan diabetes mellitus gestasional (GDM). Diabetes mellitus tipe 2 merupakan jenis yang lebih sering terjadi dan menyebabkan 90% kasus penyakit (Wild et al., 2004). Meskipun mekanisme utama terjadinya komplikasi diabetes masih belum jelas, namun salah satu faktor utamanya adalah kerusakan oksidatif (Sharma et al., 2010).

Stress oksidatif adalah suatu kondisi ketidakseimbangan antara *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan antioksidan, dimana jumlah radikal bebas atau oksidan lebih banyak dibandingkan jumlah antioksidan. Reactive Oxygen Species (ROS) merupakan radikan bebas turunan oksigen yang jumlahnya banyak di dalam tubuh. Senyawa ROS terbagi menjadi yang bersifat radikan dan non radikal, ROS yang bersifat non radikal disebut juga dengan oksidan (Nurkhasanah dkk, 2023). Senyawa ROS dapat mengganggu persinyalan insulin melalui penurunan transkripsi gen GLUT4, penginduksian fosforilasi sering/treonin IRS, gangguan redistribusi seluler komponen pensinyalan insulin, atau perubahan aktivitas mitokondria (Morino & Petersen, 2006). Ketika produksi radikal bebas atau oksidan berlebihan maka antioksidan atau anti radikal bebas diantaranya superoksida dimustase (SOD), glutathione reduktase (GR), katalase, dan glutation peroksidase (GPx) akan bekerja untuk menetralkan senyawa tersebut dan menurunkan kemungkinan adanya komplikasi (González-Molina et al., 2010). Antioksidan non enzimatik seperti askorbat, tokoferol, retinol, karotenoid, glutathione tereduksi (GSH), melatonin, polifenol, ceruloplasmin, karnosin, dan yang lainnya juga berperan dalam mempertahankan kadar normal ROS (Mirończuk- Chodakowska, 2018). Antioksidan berasal dari sumber alami salah satunya flavonoids yang dapat menurunkan efek kerusakan akibat stress oksidatif pada diabetes mellitus (Manthey & Grohmann, 2001).

Flavonoid terbagi menjadi flavanon dan flavon (Evans, Sharma, & Guthrie., 2012). Flavanon merupakan jenis flavonoid yang dapat digunakan sebagai anti diabetes (Ortiz-Andrade et al., 2008). Naringenin merupakan flavon yang ditemukan dalam buah sitrus seperti, jeruk bali, jeruk, dan tomat (Tjolsen et al., 1992). Naringenin memiliki manfaat yang luas yakni sebagai anti diabetes, anti inflamasi, immunomodulator, aktivator *perozisome proliferator activated receptors* (PPARs), dan antioksidan (Hasanein & Fazeli, 2014).

METODE

Penelitian ini merupakan studi kepustakaan atau literature review yang dilakukan untuk mengetahui peran efek antioksidan pada naringenin sebagai anti diabetes. Penelitian dilakukan dengan menganalisis beberapa sumber kepustakaan yakni jurnal internasional dengan kurun waktu terbit maksimal sepuluh tahun terakhir yang diperoleh dari Google Scholar, PubMed, dan Science direct.



Gambar 1. Prosedur Pemilihan Artikel

HASIL

Tabel 1. Efek Naringenin sebagai Anti-Diabetes pada Manusia

Referensi	Penulis	Metode	Durasi	Hasil
Anti-Diabetic, Anti Inflamma- tory and Anti- Oxidant Effects of Naringenin in an In Vitro Human Model and an in Vivo Murine Model of Gestasional Diabetes Mellitus	Nguyen-Ngo, C., Willcox, J. C., & Lappas, M. (2019).	Eksperimental in vitro pada sampel jaringan yang diambil dari wanita hamil yang diinkubasi dengan 10 ng ml^{-1} TNF dengan atau tanpa 400 μM naringenin.	1 minggu	Pemberian naringenin dapat memperbaiki *uptake* glukosa di otot, mengurangi inflamasi dan meningkatkan ekspresi mRNA antioksidan.

Tabel 2. Efek Naringenin sebagai Anti-Diabetes pada Hewan Coba

Referensi	Penulis	Metode	Durasi	Hasil
Anti-Diabetic, Anti Inflamma- tory and Anti- Oxidant Effects of Naringenin in an In Vitro Human Model and an in Vivo Murine Model of Gestasional Diabetes Mellitus	Nguyen-Ngo, C., Willcox, J. C., & Lappas, M. (2019).	Eksperimental in vivo dengan tikus hamil yang kurang reseptor leptin diberi naringenin dengan dosis sebanyak 50 mg/kgBB/hari.	1 minggu	Pemberian naringenin secara signifikan memperbaiki toleransi glukosa dan meningkatkan antioksidan di plasenta dan jaringan adiposa visceral.

Referensi	Penulis	Metode	Durasi	Hasil
Navel orange peel hydroethanolic extract, naringin, and naringenin have anti-diabetic potential in type 2 diabetic rats	Ahmed, O. M., et al., (2017).	Eksperimental dengan menggunakan tikus albino pria yang sudah diinjeksi glukosa hingga glukosa serumnya mencapai 180 – 300 mg/dl dan diberikan naringenin sebesar 100 mg/kgBB/hari.	4 minggu	Pemberian naringenin dapat memperbaiki toleransi glukosa oral dan sensitivitas insulin.
Naringenin neutralises oxidative stress and nerve growth Factor discrepancy in experimental diabetic neuropathy	Al-Rejaie et al.., (2015).	Eksperimental dengan tikus wister albino laki-laki yang diberi naringenin dengan dosis 25 dan 50 mg /kg/hari	5 minggu	Kedua dosis yang diberikan dapat dengan signifikan menghambat kenaikan serum glukosa puasa. Dosis 50 mg/kg /hari juga dapat meningkatkan kadar insulin dan aktivitas enzim antioksidan serta menurunkan kadar sitokin proinflamasi.
Isolated mangiferin dan naringenin exert antidiabetic effect via PPARγ or GLUT4 dual agonistic action with strong metabolic regulation	Singh, A. K et al., (2018).	Eksperimental dengan tikus albino laki-laki yang diberi naringenin dengan dosis 100 mg/kg /hari	15 hari	Pemberian naringenin dapat menurunkan kadar glukosa darah dari ~350 turun hingga 150 mg/dl. Lalu menormalkan biomarker stress oksidatif dan meningkatkan senstivitas insulin.
Anti-depressant effect of naringenin loaded hybridized nanoparticles in diabetic rats via PPARy/NLRP3 pathway	El-Marasy, S.A et al., (2024).	Eksperimental dengan tikus yang sudah diinjeksi glukosa hingga kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl lalu diberi 50 mg/kg naringenin.	21 hari	Pemberian naringenin dapat menurunkan kadar glukosa, meningkatkan kadar serum insulin dan menunjukkan efek antioksidan dan antiinflamasi melalui PPARy/ NLRP3.

Referensi	Penulis	Metode	Durasi	Hasil
Antioxidant and antihyper-glycaemic effects of naringenin arrest the progression of diabetic nephropathy in diabetic rats	Jain, D., & Saha, S. (2017).	Eksperimental pada tikus yang diberi diet tinggi lemak dan diinjeksi streptozotocin hingga kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl. Setelah 4 minggu diberi terapi naringenin dosis 25 dan 50 mg/kgBB	4 minggu	Kedua dosis dapat memulihkan sistem antioksidan dan menghambat perkembangan diabetes nefropati, serta secara efektif mengurangi peningkatan kadar lipid dan menjaaga fungsi ginjal.

PEMBAHASAN

Diabetes merupakan penyakit yang sangat kompleks dengan modulasi karakteristik metabolisme glukosa yang dapat menyebabkan produksi ROS yang berlebihan dan menimbulkan berbagai komplikasi seperti nefropati, neuropati, kardiopati dan hepatopati. Berbagai jalur metabolisme glukosa bekerja untuk menghasilkan ROS dan terlibat dalam berbagai mekanisme yang berhubungan dengan diabetes (Kapoor & Kakkar, 2014). Kondisi kadar glukosa darah yang tinggi dapat menekan mekanisme pertahanan antioksidan alami seperti asam askorbat dan GSH terhadap perkembangan radikal bebas sehingga menyebabkan ketidakseimbangan antioksidan (Ramesh & Pugalendi, 2006). Ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan akan menyebabkan stres oksidatif. Peningkatan stress oksidatif tersebut yang akan memicu kerusakan selular organ dan enzim, peningkatan peroksidase lipid, terjadinya resistensi insulin, dan perkembangan komplikasi diabetes mellitus (González-Molina et al., 2010).

Stress oksidatif meningkat pada kondisi hiperglikemia dikarenakan tingkat ROS yang tinggi (Hui Yang et al., 2011). Peningkatan akumulasi dari ROS menyebabkan stress oksidatif yang berdampak pada kerusakan komponen seluler utama diantaranya lipid, protein, dan DNA (Sifuentes-Franco et al., 2017). Kerusakan ini juga berkaitan dengan adanya penurunan aktivitas glutathione-S-transferase (GST), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), Cu-Zn, superoxide dismutase (SOD), dan kadar glutathione yang rendah (Al- Rejaie et al., 2015). Selain itu ditemukan kenaikan tumor necrosis factor-α (TNF-α) yang dapat meningkatkan produksi ROS dan memperparah stress oksidatif pada diabetes tipe 1 (Goldberg, 2009).

Peran Efek Antioksidan pada Naringenin sebagai Anti Diabetes Naringenin dalam pengobatan diabetes memiliki manfaat sebagai hipoglikemik dan antioksidan (O'Connor & Dworkin, 2009). Hal ini dibuktikan melalui pemberian naringenin ditemukan dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dan meningkatkan kadar serum insulin dalam hewan coba tikus. Lalu pemberian naringenin juga dapat memberikan efek terhadap produksi ROS dengan menghambat biomarker inflamasi seperti TNF- α, IL6, dan nitric oxide (NO) yang terjadi melalui penghambatan sintase nitric oxide endotelial. Demikian juga, naringenin dapat memulihkan penurunan kadar GSH pada tikus diabetes dengan mengaktifkan PPAR yang mengatur metabolisme asam amino yang pada akhirnya bertanggung jawab pada biosintesis GSH. Aktivitas SOD, GPx, dan GR juga meningkat pada tikus diabetes yang diberikan naringenin dengan mengurangi akumulasi pembentukan radikal bebas (Al-Rejaie et al., 2015). Naringenin juga memberikan perlindungan dari kematian sel akibat mediasi ROS melalui sifat antioksidan alaminya. Selain itu, naringenin juga meningkatkan ekspresi GLUT4 di dalam jaringan yang mencegah terjadinya resistensi insulin, meningkatkan sensitisasi insulin, dan memperbaiki diabetes dengan gangguan metabolik.

SIMPULAN

Diabetes mellitus adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh gangguan sekresi atau fungsi insulin, menyebabkan hiperglikemia dan komplikasi pada organ utama. Stres oksidatif, akibat ketidakseimbangan antara Reactive Oxygen Species (ROS) dan antioksidan, berperan penting dalam komplikasi ini. Naringenin, flavonoid dari buah sitrus, memiliki potensi sebagai agen antidiabetes melalui efek antioksidannya. Naringenin dapat menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan serum insulin, mengurangi produksi ROS dan biomarker inflamasi, serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan ekspresi GLUT4. Dengan mekanisme ini, naringenin dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki metabolisme glukosa, menunjukkan potensi signifikan sebagai agen antidiabetes.

DAFTAR RUJUKAN

Ahmed, O. M., Hassan, M. A., Abdel-Twab, S. M., & Azeem, M. N. A. (2017). Navel orange peel hydroethanolic extract, naringin and naringenin have anti-diabetic potentials in type 2 diabetic rats. Biomedicine & Pharmacotherapy, 94, 197-205.

Al-Rejaie, S. S., Aleisa, A. M., Abuohashish, H. M., Parmar, M. Y., Ola, M. S., Al- Hosaini, A. A., & Ahmed, M. M. (2015). Naringenin neutralises oxidative stress and nerve growth factor discrepancy in experimental diabetic neuropathy. Neurological research, 37(10), 924-933.

American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 33(Supplement_1), S62-S69.

El-Marasy, S. A., AbouSamra, M. M., Moustafa, P. E., Mabrok, H. B., Ahmed-Farid, O. A., Galal, A. F., & Farouk, H. (2024). Anti-depressant effect of Naringenin-loaded hybridized nanoparticles in diabetic rats via PPARγ/NLRP3 pathway. *Scientific Reports*, *14*(1), 13559.

Evans, M., Sharma, P., & Guthrie, N. (2012). Bioavailability of citrus polymethoxylated flavones and their biological role in metabolic syndrome and hyperlipidemia. Readings in advanced pharmacokinetics- Theory, methods and applications. Intech, 267- 84.

Goldberg, R. B. (2009). Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 94(9), 3171-3182.

González-Molina, E., Domínguez-Perles, R., Moreno, D. A., & García-Viguera, C. (2010). Natural bioactive compounds of Citrus l imon for food and health. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 51(2), 327-345.

Jain, D., & Saha, S. (2017). Antioxidant and antihyperglycaemic effects of naringenin arrest the progression of diabetic nephropathy in diabetic rats. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, *16*(3), 144-151.

Manthey, J. A., & Grohmann, K. (2001). Phenols in citrus peel byproducts. Concentrations of Hydroxycinnamates and polymethoxylated f lavones in citrus peel molasses. Journal of agricultural and food chemistry, 49(7), 3268-3273

Mirończuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. Advances in medical sciences, 63(1), 68-78.

Morino, K., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2006). Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. Diabetes, 55(Supplement_2), S9-S15.

Nguyen-Ngo, C., Willcox, J. C., & Lappas, M. (2019). Anti-diabetic, anti-inflammatory, and anti-oxidant effects of naringenin in an in vitro human model and an in vivo murine model of gestational diabetes mellitus. Molecular nutrition & food research, 63(19), 1900224.

Nurkhasanah., Bachri, M. S., & Yuliani, S. (2023). Antioksidan dan Stress Oksidatif. Yogyakarta: UAD PRESS.

Ortiz-Andrade, R. R., Sánchez-Salgado, J. C., Navarrete-Vázquez, G., Webster, S. P., Binnie, M., García-Jiménez, S., & Estrada-Soto, S. (2008). Antidiabetic and toxicological evaluations of naringenin in normoglycaemic and NIDDM rat models and its implications on extra-pancreatic glucose regulation. Diabetes, Obesity and Metabolism, 10(11), 1097-1104.

Poitout, V., & Robertson, R. P. (2008). Glucolipotoxicity: fuel excess and β-cell dysfunction. Endocrine reviews, 29(3), 351- 366.

Ramesh, B., & Pugalendi, K. V. (2006). Antihyperglycemic effect of mbelliferone in streptozotocin-diabetic rats. Journal of medicinal food, 9(4), 562-566.

Sharma, R., Buras, E., Terashima, T., Serrano, F., Massaad, C. A., Hu, L., & Pautler, R. G. (2010). Hyperglycemia induces oxidative stress and impairs axonal transport rates in mice. PloS one, 5(10), e13463.

ingh, A. K., Raj, V., Keshari, A. K., Rai, A., Kumar, P., Rawat, A., & Saha, S. (2018). Isolated mangiferin and naringenin exert antidiabetic effect via PPARγ/GLUT4 dual agonistic action wit strong metabolic regulation. Chemico-Biological Interactions, 280, 33-44.

Tjølsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. (1992). The formalin test: an evaluation of the method. Pain 51:5– 17

.

.