

MANFAAT EKSTRAK KULIT JERUK SUNKISTKAJIAN SINDROM METABOLIK

Kajian atas Manfaat Ekstrak Kulit Jeruk Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Wistar dengan Hiperkolesterolemia yang di Induksi Streptozotocin

ISBN: 978-623-7911-18-0

MANFAAT EKSTRAK KULIT JERUK SUNKIST UNTUK KAJIAN SINDROM METABOLIK

Penulis

dr. Maya Sari Mutia, MKM, M. Biomed, AIFO-K

Editor

Sania Angelisa F. Depari

Daffa Jihan Azmi Rambe

Cut Lisya

Rifki Meilando

ISBN

978-623-7911-18-0

Desain Cover

.....

Penerbit

Unpri Press

ANGGOTA IKAPI

Redaksi

Jl. Belanga No. 1. Simp. Ayahanda, Medan

Cetakan Pertama

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

**Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa ijin dari penerbit**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala karunia dan rahmat yang telah diberikan, sehingga penulisan buku monograf ini dapat diselesaikan.

Buku ini mengupas segala bentuk manfaat dari kulit jeruk Sunkist terhadap Kadar Gula Darah dan Kolesterol. Berbagai kandungan senyawa metabolit sekunder pada kulit jeruk sunkist berpotensi sebagai antidiabetik dan antihiperkolesterolemia. Buku ini menjelaskan peran senyawa fitokimia ekstrak kulit jeruk Sunkist dalam menurunkan kadar gula darah dan kadar kolesterol serta mekanisme kerja agen diabetogenik yaitu streptozotocin.

Buku ini diharapkan menambah wawasan dari pembaca untuk lebih memahami manfaat kulit jeruk Sunkist dan memaksimalkan nilai guna dari kulit jeruk Sunkist. Ucapan terima kasih penulis hanturkan kepada semua pihak yang mendukung penerbitan buku ini.

Penulis menyadari bahwa buku monograf ini masih jauh dari kata sempurna. sehingga dengan segala keterbatasan yang ada, penulis dengan senang hati. menerima kritik dan saran yang membangun terkait penulisan buku monograf ini. Akhir kata penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian buku monograf ini.

Medan, Februari 2021

Penulis

dr. Maya Sari Mutia, MKM, M. Biomed, AIFO-K

DAFTAR ISI

| | |
|---|----|
| Kata Pengantar..... | i |
| Daftar Isi | ii |
| Daftar Gambar | iv |
| Daftar Tabel..... | v |
| Pendahuluan | 1 |
| Latar Belakang | 1 |
| Rumusan Masalah | 4 |
| Tujuan Penulisan | 4 |
| Jeruk Sunkist (<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck) | 5 |
| Gambaran Umum..... | 5 |
| Klasifikasi | 6 |
| Manfaat Jeruk Sunkist | 7 |
| Diabetes Melitus | 8 |
| Definisi | 8 |
| Etiologi | 8 |
| Klasifikasi | 8 |
| Gejala Klinis | 10 |
| Faktor Resiko | 11 |
| Kriteria Diagnosis | 12 |
| Hiperkolesterolemia | 13 |
| Jenis Kolesterol..... | 13 |
| Kadar Kolesterol..... | 13 |
| Mekanisme Hiperkolesterolemia..... | 14 |
| Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Hiperkolesterolemia | 14 |
| Hubungan Kolesterol dan Diabetes | 15 |
| Streptozotocin..... | 16 |
| Definisi | 16 |
| Mekanisme STZ Dalam Memicu Diabetes | 16 |
| Kerangka konsep..... | 17 |
| Cara Kerja | 18 |
| Tahap Persiapan Sampel | 18 |
| Tahap Membuat Tikus Hiperkolesterolemia | 18 |
| Tahap Pembuatan Ekstrak | 18 |
| Tahap Pembuatan Larutan Streptozotocin..... | 19 |
| Tahap Pemberian Ekstrak | 20 |

| | |
|-------------------------------|----|
| Hasil Penelitian | 21 |
| Uji Fitokimia..... | 21 |
| Uji Normalitas..... | 21 |
| Uji Non-Parametrik | 21 |
| KGD Puasa | 21 |
| Profil Lipid..... | 22 |
| Berat Badan..... | 22 |
| Uji Lanjut Mann-Whitney | 22 |
| KGD Puasa | 22 |
| Profil Lipid..... | 23 |
| Berat Badan..... | 23 |
| Analisa Deskriptif..... | 24 |
| KGD Puasa..... | 24 |
| Profil Lipid..... | 25 |
| Berat Badan..... | 25 |
| Pembahasan | 26 |
| Penutup | 33 |
| Daftar Pustaka | 34 |
| Biografis Penulis | 39 |

DAFTAR GAMBAR

| No. Gambar | Keterangan Gambar | Halaman |
|------------|---|---------|
| 1. | Struktur lapisan Kulit Jeruk Sunkist (<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck) (18) | 5 |
| 2. | Simplisia Kulit Jeruk Sunkist (<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck) | 6 |
| 3. | Kerangka Konsep | 17 |
| 4. | Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) (42)..... | 18 |
| 5. | Kulit Jeruk Sunkist yang di Keringkan (42) | 19 |
| 6. | Perendaman Ekstrak Kulit Jeruk Sunkist Menggunakan Etanol 96% (42).19 | |
| 7. | Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Sunkist (<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck) (42)..... | 19 |
| 8. | Pembuatan Larutan Streptozotocin (42) | 20 |
| 9. | Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Sunkist (<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck) Kepada Hewan Uji (42)..... | 20 |

DAFTAR TABEL

| No. Tabel | Keterangan Tabel | Halaman |
|-----------|---|---------|
| 1. | Kadar Kolesterol (37)..... | 13 |
| 2. | Hasil Skrinning Fitokimia Ekstrak Kulit Jeruk Sunkist (<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck) | 21 |
| 3. | Rekapitulasi Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> KGD Puasa Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) | 22 |
| 4. | Rekapitulasi Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Profil Lipid Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) | 23 |
| 5. | Rekapitulasi Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Berat Badan Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) | 23 |
| 6. | Rataan KGD Puasa Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)..... | 24 |
| 7. | Rataan Kadar Profil Lipid Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) | 25 |

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) adalah suatu gangguan metabolisme kronis akibat insufisiensi fungsi insulin, gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (1). DM atau penyakit kencing manis, merupakan suatu penyakit yang disebabkan karena adanya gangguan pada sistem metabolisme karbohidrat di dalam tubuh. Gangguan tersebut terjadi karena kurangnya produksi hormone insulin yang dihasilkan oleh pankreas untuk mengubah glukosa menjadi tenaga serta sintesis lemak, sehingga mengakibatkan peningkatan kadar gula dalam darah (2).

Diabetes melitus merupakan salah satu gangguan metabolisme yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia tanpa adanya pengobatan. Komplikasi jangka panjang dari diabetes diantaranya adalah retinopati, nefropati dan neuropati (3). Orang dengan diabetes juga beresiko lebih tinggi untuk menderita penyakit lain seperti gangguan jantung, penyakit arteri perifer (PAP), penyakit serebrovaskular, obesitas, katarak, disfungsi ereksi dan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dan juga terhadap beberapa penyakit menular lainnya seperti tuberkulosis (4).

Menurut *American Diabetes Association/ADA* (2013), Indonesia berada di urutan ke-7 dengan jumlah penderita diabetes ±8,5 juta orang (5). Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF) Prevalensi kejadian DM di Asia Tenggara sebanyak 78,3 juta jiwa dan Indonesia menduduki peringkat ke-7 di dunia dengan jumlah prevalensi sebanyak 10 setelah negara China, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia, dan Mexico. IDF memperkirakan akan ada 642 juta orang yang menderita diabetes apabila tidak ada tindakan yang diambil (6). Pada tahun 2019 total estimasi kejadian DM adalah 463 juta jiwa, mewakili 9,3 % dari total populasi global orang dewasa (20-79 tahun). Jumlah ini diperkirakan akan meningkat sampai 578 juta jiwa

pada 2030 dan 700 juta jiwa pada 2045. Peningkatan prevalensi diabetes dengan usia mencapai 111,2 juta jiwa pada orang berusia 65-79 tahun. Mengingat bahwa setengah miliar orang hidup dengan diabetes, maka perlu diterapkan dan dikembangkan strategi multi-sektoral untuk mengatasi diabetes (7).

Kolesterol terdiri atas *high-density lipoprotein* (HDL), *low-density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida. Hiperkolesterolemia merupakan kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar *low-density lipoprotein* (LDL) puasa tanpa disertai peningkatan kadar trigliserida. Keadaan hiperkolesterolemia dapat menyebabkan kekakuan arteri (aterosklerosis) yang merupakan pemicu penyakit jantung koroner (PJK) (8,9).

Pada penderita DM Tipe 2 glukosida dapat digunakan oleh sel karena tidak dapat di ubah menjadi glukosa 6-fosfat sehingga energy yang didapatkan oleh tubuh berasal dari metabolisme protein dan penguraian lemak yang kemudian meningkatkan pembentukan asetil-KoA dimana kolesterol merupakan sintesis dari asetil-KoA, HMG-CoA, dan mevalonat (8).

Citrus atau yang dikenal dengan jeruk adalah salah satu tanaman yang mempunyai nilai ekonomi tinggi karena mengandung vitamin C dan dibuat sebagai penyedap masakan. Kulit jeruk mengandung senyawa kimia yang merupakan metabolit sekunder seperti minyak atsiri, flavonoid, saponin, sitronella dan steroid. Pada kulit jeruk dengan jenis varietas berbeda memiliki kandungan senyawa kimia yang sama namun ada sebahagian senyawa kimia yang berbeda (10).

Citrus dikenal sebagai salah satu sumber yang kaya akan vitamin C, flavonoid, senyawa fenolik, dan pectin. Unsur flavonoid utama yang ditemukan dalam *citrus* adalah hesperidin, narirutin, naringin dan eriocitrin. Kulit jeruk memiliki kandungan flavonoid seperti hesperidin dan naringin yang berfungsi sebagai antidiabetik dengan cara mengurangi aktivitas glukosa-6-fosfat dan fosfoenolpiruvat. Potensi *citrus* sebagai antidiabetik dimediasi oleh antiperoksidasi, penghambatan aktivitas enzim α -amilase yang bertanggung jawab untuk mengkonversi karbohidrat kompleks menjadi glukosa,

meningkatkan glikogen hepar, stimulasi sekresi insulin dan memperbaiki kerusakan sekresi sel β -pankreas (11).

Banyak anggota dari genus *Citrus* berfungsi sebagai antikanker, antimicrobial, antioksidan and antihiperlikemia. Jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) osbeck) adalah hibrida dari dua spesies citrus yaitu *Citrus maxima* atau jeruk bali dan *Citrus reticulata* atau jeruk mandarin (12). Hasil penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa berdasarkan uji aktivitas antioksidan dengan metode peredaman radikal bebas DPPH jeruk sunkist (*Citrus sinensis* (L.) osbeck) memiliki aktivitas antioksidan paling kuat dibandingkan dengan jeruk purut (*Citrus hystrix* D. C.), jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*), jeruk bali (*Citrus maxima* Merr) dan jeruk garut (*Citrus nobilis* Lour) (13).

Berdasarkan analisis kimia kuantitatif yang sudah dilakukan terhadap kulit jeruk sunkist (*Citrus sinensis* (L.) osbeck), di dapatkan bahwa minyak dari kulit jeruk sunkist memiliki 39 kandungan senyawa dimana 94,55% nya adalah limonene yang bermanfaat dalam menurunkan kadar kolesterol. *Polymethoxylated flavones* yang terdapat dalam kulit nya juga dapat menurunkan kadar kolesterol yang lebih efektif dari pada obat-obatan lainnya tanpa menimbulkan efek samping (14)

Untuk membuktikan apakah ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) osbeck) dapat menurunkan kadar glukosa darah dan kadar kolesterol, maka perlu dilakukan uji pada tikus yang di induksi streptozotocin dan pakan tinggi lemak. Streptozotocin merupakan bahan toksik yang dapat merusak sel β -pankreas secara langsung dan sering digunakan sebagai induksi diabetes mellitus pada hewan uji karena selektif merusak sel β -pankreas, memicu peningkatan produksi radikal bebas berlebih dan menyebabkan stress oksidatif. Pada penelitian yang telah dilakukan di tahun 2012 terhadap tikus yang diinjeksikan streptozotocin dosis tinggi telah membuktikan bahwa kerusakan *irreversible* di sel β -pankreas dialami pada hari ke tiga pasca injeksi (15,16).

Berdasarkan tingginya prevalensi diabetes mellitus dan hubungannya dengan hiperkolesterolemia, peneliti tertarik untuk melakukan uji efektivitas ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) osbeck) terhadap kadar gula darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia yang diinduksi streptozotocin.

Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang dapat disimpulkan rumusan permasalahan sebagai berikut :

- a. Apakah terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dengan dosis tertentu untuk menurunkan kadar gula darah dan kadar kolesterol pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang di induksi streptozotocin ?
- b. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) untuk menurunkan kadar gula darah tikus galur wistar jantan?
- c. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) untuk menurunkan kadar kolesterol tikus galur wistar jantan ?

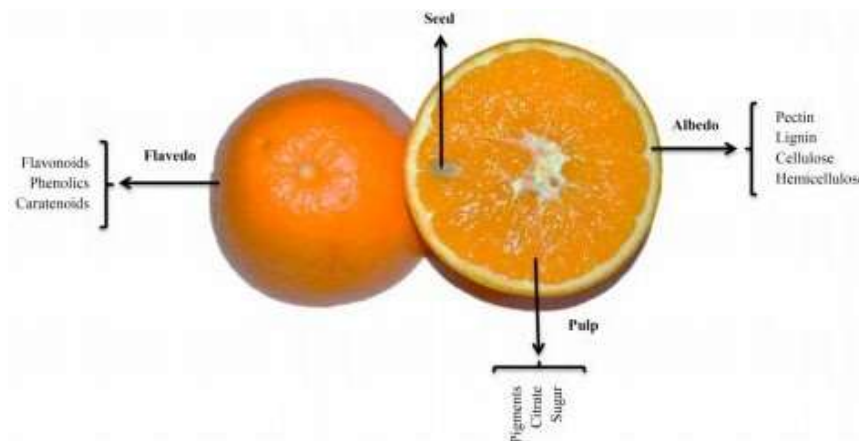
Tujuan Penulisan

- a. Menambah wawasan dan pengetahuan peneliti mengenai kandungan dan pengaruh ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.)Osbeck) sebagai anti diabetes mellitus dan anti hiperkolesterolemia
- b. Dapat dimanfaatkan sebagai salah satu referensi bagi klinisi sebagai bahan pertimbangan untuk menjadikan kulit jeruk sebagai terapi diabetes mellitus dan hipekolesterolemia
- c. Menambah wawasan masyarakat mengenai pengaruh ekstrak kulit jeruk sunkist (*Citrus sinensis* (L.) osbeck) sebagai anti diabetes mellitus dan anti hiperkolesterolemia.

JERUK SUNKIST (CITRUS SINENSIS (L.) OSBECK)

Gambaran Umum

Kulit bagian luar yang berbatasan dengan epidermis disebut flavedo dan kulit bagian dalam yang berupa jaringan busa disebut albedo. Epidermis pada kulit jeruk berfungsi melindungi buah jeruk dan terdiri dari lapisan lilin, matriks kutin, dinding sel primer dan sel epidermal. Flavedo mengandung karotenoid, kloroplas dan kelenjar minyak yang merupakan tempat terakumulasinya minyak atsiri. Sedangkan albedo mengandung banyak hemiselulosa, lignin, selulosa, pektat dan hesperidines seperti hesperidin dan naringin serta senyawa limonin yang lebih banyak dari flavedo (17).



Gambar 1. Struktur lapisan Kulit Jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) (18)

Kulit jeruk mengandung pektin dalam konsentrasi tinggi (15-25%) dari berat kering dan terdapat 90% senyawa limonene dalam kulit jeruk. Kulit jeruk juga diketahui mengandung vitamin C yang lebih banyak dibandingkan didalam buahnya (19). Selain itu, kandungan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan seperti hesperidin, narirutin dan nobiletin sering ditemukan pada kulit jeruk (20).

Buah jeruk diketahui memiliki kandungan vitamin C yang tinggi dan juga mengandung senyawa bioaktif lainnya seperti karotenoid dan beragam senyawa fenolik. Selain sebagai bahan makanan maupun keperluan industri, buah jeruk memiliki banyak manfaat dalam dunia kesehatan seperti anti-kanker, anti-mikroba, anti-oksidan, anti-ulcer, anti-inflamasi, hipolipidemik dan sebagai hepato protektif (21).

Citrus Sinensis (L.) Osbeck termasuk dalam family *Rutaceae* dan merupakan persilangan antara *Citrus maxima* dan *Citrus reticulata*. Tanaman buah yang berasal dari California, Arizona ini tidak terlalu menuntut banyak untuk berbuah. Temperatur optimal untuk pertumbuhan berkisar antara 25-30 °C. Sementara untuk kelembapan optimum pertumbuhan tanaman ini sekitar 70-80%. Jenis tanah yang baik untuk pertumbuhan tanaman ini adalah lempung sampai lempung berpasir dengan fraksiliat 7-27%, debu 25-50%, dan pasir < 50%; cukup humus; serta memiliki tata air dan udara baik. Jenis tanah Andosol dan Latosol sangat cocok untuk bertanam jeruk. pH yang diinginkan adalah 5,5-6,5 (11).



Gambar 2. Simplisia Kulit Jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck)

Klasifikasi

| | |
|--------------|---|
| Kingdom | : Plantae (Tumbuhan) |
| Subkingdom | : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh) |
| Super Divisi | : Spermatophyta (Menghasilkan biji) |
| Divisi. | : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga) |
| Kelas | : Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil) |
| Sub Kelas | : Rosidae |
| Ordo | : Sapindales |
| Famili | : Rutaceae (suku jeruk-jerukan) |
| Genus | : Citrus |
| Spesies | : Citrus sinensis (L.) Osbeck |

Manfaat Jeruk Sunkist

Manfaat jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L). osbeck adalah (22) :

- a. Meningkatkan kekebalan tubuh
- b. Sebagai antioksidan
- c. Mengontrol tekanan darah
- d. Menjaga kesehatan jantung
- e. Menurunkan kadar gula darah
- f. Memperkuat limpa
- g. Menurunkan kolesterol
- h. Mengobati infeksi dan demam
- i. Mengobati inflamasi
- j. Menjaga kesehatan kulit
- k. Sebagai sumber asam folat
- l. Mencegah batu ginjal

DIABETES MELITUS

Definisi

Diabetes Mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah sebagai akibat dari penurunan kemampuan tubuh untuk menggunakan maupun memproduksi insulin sehingga menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular dan makrovaskular (23,24).

Etiologi

Hiperglikemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar glukosa darah diatas 200 mg/dl. Salah satu penyebab hiperglikemia adalah kurangnya produksi maupun sekresi insulin oleh sel β -pankreas. Insulin dikenal sebagai hormon yang berperan penting dalam mengatur keseimbangan glukosa darah. Dengan demikian ketidakseimbangan antara transportasi glukosa ke dalam sel dengan produksi insulin oleh pankreas menyebabkan terjadinya diabetes melitus (25).

Selain disfungsi sel β Pankreas dalam memproduksi insulin, resistensi insulin juga merupakan penyebab terjadinya diabetes mellitus. Resistensi insulin merupakan suatu kondisi dimana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga sekresi insulin mengalami peningkatan sebagai bentuk kompensasi sel beta pankreas. Mekanisme resistensi insulin diawali dengan keadaan peningkatan kadar glukosa secara kronis sehingga sel β pankreas terus menerus meningkatkan produksi insulin sebagai kompensasi terhadap peningkatan kadar glukosa. Pada penderita diabetes mellitus tipe 2, kelelahan pada sel β pankreas akan menyebabkan kadar glukosa didalam darah tetap tinggi meskipun dalam keadaan puasa (26).

Klasifikasi

Bedasarkan penyebabnya DM dibagi menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM dalam kehamilan, dan diabetes tipe lain.

1. *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)* atau DM tipe 1

Terjadi karena kerusakan sel β pankreas (reaksi autoimun). DM tipe 1 biasanya terlihat pada anak-anak dan dewasa muda, dan disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas sehingga terjadi gangguan produksi insulin akibat penyakit autoimun maupun idiopatik. Oleh karena itu pasien mutlak membutuhkan insulin (25).

Diabetes mellitus tipe I merupakan penyebab terbanyak dari kehilangan sel beta pankreas dimana kesalahan reaksi autoimun dapat menghancurkan sel β pankreas. Diabetes mellitus tipe I hanya dapat diobati menggunakan insulin, dengan pengawasan teliti terhadap tingkat glukosa darah melalui alat monitor pengujian darah (27).

2. *Non insulin dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)* atau DM tipe 2.

Bentuk DM ini bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin, defisiensi *insulin* relatif sampai defek sekresi insulin. Patogenesis DM tipe 2 didasari atas gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan gangguan kerja insulin akibat ketidakpekaan (insensitifitas) jaringan sasaran (target) terhadap insulin. Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi *insulin resistance*. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi *insulin* relatif. Kegemukan sering berhubungan dengan kondisi ini. DM tipe 2 umumnya terjadi pada usia > 40 tahun (28,29).

Pada DM tipe 2 terjadi gangguan pengikatan glukosa oleh reseptornya dimana tidak terjadi gangguan produksi insulin sehingga penderita DM tipe 2 tidak bergantung pada pemberian insulin. Walaupun demikian pada kelompok DM tipe 2 sering ditemukan komplikasi *makrovaskuler* dan *mikrovaskuler* (29).

3. Diabetes Mellitus Gestasional (DMG)

DMG merupakan suatu kondisi dimana terjadi peningkatan resistensi insulin pada kehamilan normal. Kondisi diabetes atau intoleransi glukosa ini pertama kali didapatkan selama masa kehamilan dan biasanya pada trimester kedua atau ketiga. (30).

Pada masa perinatal, DMG dapat menyebabkan pre-eklamsi, abortus, hidromnion, bayi letak sungsang, plasenta previa dan *post-term pregnancy*. Pada persalinan DMG dapat menyebabkan makrosomia, retensio plasenta, CPD, dan infeksi saluran kemih. Pada masa post partum dapat menyebabkan HPP (Hemoragi Post Partum), plasenta manual dan infeksi post partum (30).

4. DM tipe lainnya

Yaitu suatu keadaan *hiperglikemia* akibat dari kelainan spesifik (kelainan genetik fungsi sel beta pankreas), *endokrinopati* (penyakit *Cushing's*, *akromegali*), penggunaan obat yang mengganggu kerja hormon insulin (*b-adrenergik*), penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta (*dilantin*), infeksi dan sindroma genetik (*Down's*, *Klinefelter's*) (29).

Gejala Klinis

DM tipe 1 dapat berkembang dengan cepat dalam beberapa minggu hingga dalam beberapa hari saja. Sedangkan banyak penderita DM tipe 2 yang tidak menyadari bahwa mereka telah menderita DM selama bertahun-tahun karena gejalanya cenderung tidak spesifik (31).

Berikut beberapa ciri-ciri DM tipe 1 dan 2 :

- Sering buang air kecil, terutama pada malam hari (poliuria)
- Sering merasa lapar (polifagia)
- Sering merasa haus (polidipsi)
- Penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas
- Gangguan kesadaran dan asidosis metabolic
- Nyeri perut
- Muntah

Beberapa orang dapat mengalami kondisi prediabetes, yaitu suatu kondisi dimana kadar glukosa dalam darah meningkat di atas normal, namun tidak cukup tinggi

untuk di diagnosa sebagai diabetes. Seseorang yang menderita prediabetes dapat menderita diabetes tipe 2 apabila tidak ditangani dengan baik (31).

Faktor Resiko

1. FaktorresikoDM tipe 1(32) :
 - Memiliki keluarga dengan riwayat DM tipe 1
 - Diabetes tipe 1 seringterjadipadaanakusia 4-7 tahundanusia 10-14 tahun, walaupun diabetes tipe 1 dapat muncul pada usia berapapun
 - Menderita inveksi virus
 - Orang berkulit putih diduga lebih mudah mengalami DM tipe 1 dibandingkan ras lain
 - Bepergian ke daerah yang jauh dari ekuator
2. Faktorresikopada kasusDM tipe2(32) :
 - Obesitas
 - Memiliki keluarga dengan riwayat dm tipe 2
 - Hipertensi
 - Kurang beraktivitas fisik
 - Memiliki kolesterol
 - Usia
 - Indeks Massa Tubuh (IMT)
 - Stress
 - Gaya hidup
3. Faktor resiko pada diabetes gestasional :

Khusus pada ibu hamil yang menderita DM gestasional dapat lebih mudah menderita DM tipe 2. Selain itu, wanita yang memiliki riwayat penyakit *Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS) juga lebih mudah mengalami diabetes tipe 2 (32).

Kriteria Diagnosis

Kriteria diagnosis DM, yaitu (33) :

- a. Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL.
- b. Glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
- c. HbA1c $\geq 6,5\%$.
- d. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram ≥ 200 mg/dl.

HIPERKOLESTEROLEMIA

Kolesterol merupakan sterol utama pada jaringan hewan yang tersebar luas di dalam semua sel tubuh khususnya di dalam jaringan saraf. Kolesterol berperan penting dalam membrane plasma dan lipoprotein plasma dan juga sebagai prekursor hormon korteks adrenal serta hormon seks, vitamin D dan asam empedu (34).

Hiperkolesterolemia merupakan gangguan metabolisme kolesterol yang terjadi karena adanya peningkatan kadar kolesterol LDL dalam darah yang telah melewati batas normal (34). Hiperkolesterolemia adalah peningkatan kadar kolesterol dalam darah. Kolesterol yang berlebih dalam tubuh akan tertimbun dalam dinding pembuluh darah dan dapat menimbulkan aterosklerosis yang dapat menyebabkan penyakit stroke (35).

Jenis Kolesterol

a. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

LDL yang biasa disebut sebagai kolesterol jahat. Di mana LDL menumpuk di dinding arteri yang menyebabkan terjadinya pembentukan plak kolesterol dan seiring berjalannya waktu dapat membuat terjadinya penyempitan arteri (36).

b. *High Density Lipoprotein* (HDL)

HDL yang biasa disebut juga sebagai kolesterol baik yang membantu menghilangkan kelebihan kolesterol LDL pada arteri dan mengembalikannya ke hati. Selain LDL/HDL terdapat juga berbagai jenis lemak yang berbahaya, yakni trigliserida. Trigliserida merupakan salah satu jenis lemak yang terdapat dalam darah dan berbagai organ dalam tubuh. Meningkatnya kadar trigliserida dalam darah dapat menyebabkan meningkatnya kadar kolesterol. (36)

Kadar Kolesterol

Tabel 1. Kadar Kolesterol (37)

| No. | Jenis Kolesterol | Kadar Kolesterol | Kategori Kolesterol |
|-----|------------------|------------------|---------------------|
| 1. | Total | < 200 mg/dl | Bagus |
| | | 200-239 mg/dl | Ambang Batas Atas |

| | | | |
|----|-----|---------------|-------------------|
| | | ≥ 240 mg/dl | Tinggi |
| 2. | LDL | < 100 mg/dl | Optimal |
| | | 100-129 mg/dl | Hampir Optimal |
| | | 130-159 mg/dl | Ambang batas atas |
| | | 160-189 mg/dl | Tinggi |
| | | ≥ 190 mg/dl | Sangat Tinggi |
| 3. | HDL | < 40 mg/dl | Rendah |
| | | > 66 mg | Tinggi |

Mekanisme Hiperkolesterolemia

Low Density Lipoprotein (LDL) adalah lipoprotein pembawa kolesterol utama dalam serum dimana hampir seluruh inti lipid LDL terdiri dari ester kolesterol. Sekitar 75% LDL di serum dibersihkan oleh hati dan sisanya dibersihkan oleh berbagai jaringan ekstrahepatik. Mekanisme hiperkolesterolemia pada dasarnya disebabkan oleh kerusakan dalam proses pembersihan LDL, produksi LDL yang berlebihan dan kelebihan partikel LDL dengan ester kolesterol (38).

Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Hiperkolesterolemia

a. Diet

Hiperkolesterolemia terjadi karena faktor diet kolesterol yang berlebih. Setiap kenaikan berat badan sebesar 10% akan diikuti dengan peningkatan kolesterol sebesar 12%, kadar gula darah sekitar 2 mg% serta kenaikan tekanan darah 6,5 mmHg (39).

b. Sintesa Kolesterol Berlebih

Meskipun tidak ada sumber kolesterol dalam bahan pangan yang kita konsumsi, namun tubuh masih dapat membentuk kolesterol dari pangan non kolesterol. Sintesis kolesterol paling banyak dilakukan di hati, dimana beberapa kolesterol disintesa untuk membentuk asam empedu dan sebagian dari asam empedu yang terbentuk akan direabsorpsi secara enterohepatik untuk dibentuk kembali menjadi kolesterol (39).

Hati mengambil LDL dari plasma dan mendegradasinya dengan bantuan enzim-enzim lisosomal untuk melepaskan kolesterol, asam amino juga produk lainnya. Hati juga

mensintesis kolesterol dari asetat. Senyawa antara HMG-KoA diubah menjadi asam mevalonat dengan baik oleh enzim HMG-KoA reduktase (39).

Pada keadaan normal, kolesterol lebih mudah diubah menjadi asam-asam empedu dan kemudian asam empedu diabsorpsi kembali oleh tubuh. Pada kondisi yang berbeda terjadi kontrol sintesis kolesterol yang berlebih. Kontrol sintesis kolesterol dihubungkan dengan peningkatan aktivasi enzim HMG-KoA reduktase dan peningkatan kolesterol. Peningkatan pengubahan asam-asam empedu meningkat menjadi kolesterol sehingga terjadi peningkatan produksi kolesterol yang berlebih yang dapat membahayakan kesehatan (39).

Hubungan Kolesterol dan Diabetes

Penderita DM tipe 2 memiliki kadar glukosa dalam darah tinggi karena berkurangnya kadar insulin. Glukosa tidak bisa diubah menjadi *glukosa 6-fosfat* sehingga energi yang didapatkan oleh tubuh berasal dari penguraian lemak dan metabolisme protein yang kemudian terjadinya pembentukan *asetil koenzim A*. Kolesterol merupakan sintesis dari *asetil koenzim A*, *HMG-CoA* dan *Mevalonat*. Kondisi kadar gula darah yang tinggi pada penderita diabetes ternyata memicu peningkatan LDL dalam tubuh dan menurunkan HDL (8).

Asam lemak bebas (*Free Fatty Acid/ FFA*) merupakan suatu senyawa yang dapat merangsang sekresi insulin namun paparan kronis dari asam lemak yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan sel β pancreas. Salah satu bukti bahwa lipotoksisitas berperan dalam patofisiologi kerusakan sel β pancreas adalah ditemukannya penumpukan lemak dari pemeriksaan post-mortem pada sel β pancreas pasien diabetes mellitus. (40)

STREPTOZOTOCIN

Definisi

Streptozotocin (STZ) merupakan senyawa *glucosamine-nitrosurea* yang berasal dari bakteri tanah dan awalnya dikembangkan sebagai agen anti kanker, pada tahun 1963 STZ telah ditemukan dapat memicu diabetes pada hewan percobaan. Sejak saat itu, aplikasi sistemik dari STZ menjadi bahan eksperimental yang paling sering dipelajari untuk *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)* atau DM tipe 1 (41).

Mekanisme STZ Dalam Memicu Diabetes

Senyawa ini bersifat toksik terhadap sel β pankreas penghasil insulin, dengan bantuan GLUT-2 sehingga bersifat selektif-toksik terhadap sel-sel tertentu. Streptozotocin dapat mengurangi ekspresi GLUT 2 pada pankreas, juga pada ginjal dan hati. Mekanisme kematian sel β akibat induksi streptozotocin disebabkan oleh alkilasi DNA, pengeluaran nitrit oksida (NO), pengeluaran ROS, dan inhibisi O-GlcNAcse (41).

Setelah masuk kedalam sel, STZ akan terurai secara spontan dan membentuk molekul methyldiazohidroksida dan isosianat. Molekul methyldiazohidroksida yang terbentuk akan terurai menjadi ion karbonium yang sangat reaktif (CH_3^+) sebagai kunci utama terjadinya alkilasi DNA. Ketika DNA tersebut sudah rusak maka akan mengaktifasi poli ADP-ribosilase, dimana poli ADP-ribosilase berstimulasi berlebihan dan terjadi penurunan ATP dan NAD^+ sehingga pada akhirnya akan terbentuk radikal bebas yang dapat merusak sel β pankreas. Ketika sel β pankreas mengalami kerusakan, produksi insulin akan terhambat dan menurun sehingga menyebabkan diabetes mellitus (41).

KERANGKA KONSEP

Parameter yang diukur adalah kadar gula darah puasa, profil lipid (LDL, HDL, trigliserida dan kolesterol total) dan berat badan. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang dibagi dalam 5 kelompok dimana masing-masing kelompok diberi perlakuan yang berbeda .

Penelitian dilakukan selama 28 hari, dimana pengukuran KGD puasa diukur sebanyak tiga kali menggunakan GCU *Easy Touch* pada pre induksi STZ, post induksi STZ dan pada hari ke-28. Pengukuran kadar kolesterol total dilakukan sebanyak dua kali menggunakan GCU *Easy Touch* pada pre dan post induksi STZ. Pemeriksaan serum kadar LDL, HDL, trigliserida dan kolesterol total dilakukan pada hari ke-28.



Gambar 3. Kerangka Konsep

CARA KERJA

Tahap Persiapan Sampel

Tikus dimasukkan ke kandang dan di adaptasikan serta diberi pakan tinggi lemak selama 14 hari. Pemberian pakan tinggi lemak tetap dilanjutkan setelah pemberian injeksi streptozotocin.



Gambar 4. Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) (42)

Tahap Membuat Tikus Hiperkolesterolemia

Setelah masa adaptasi, tikus wistar (*Rattus norvegicus*) diberikan pakan tinggi lemak selama 1 minggu sebelum injeksi streptozotocin dan pemberian tetap dilanjutkan setelah pemberian injeksi streptozotocin.

Tahap Pembuatan Ekstrak

Kulit jeruk dipotong-potong dan dikeringkan dibawah kipas angin/ AC. Selanjutnya kulit jeruk dihaluskan sehingga didapat serbuk kasar 700 gr yang kemudian direndam di dalam 7 L etanol 96% selama 3x24 jam dengan sesekali diaduk. Setelah itu, simplisia disaring menggunakan kertas saring dan dimasukkan kedalam *rotary evaporator* dengan suhu 70°C dan rotasi 70 rpm untuk mendapatkan ekstrak kental dan kemudian ditimbang dengan timbangan analitik dan dihitung % rendemennya.



Gambar 5. Kulit Jeruk Sunkist yang di Keringkan (42)



Gambar 6. Perendaman Ekstrak Kulit Jeruk Sunkist Menggunakan Etanol 96% (42)



Gambar 7. Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) (42)

Tahap Pembuatan Larutan Streptozotocin

Streptozotocin dengan dosis 60mg/kgB dilarutkan dalam 0,1 M *citrate-buffer saline* pH4,5. Buffer sitrat dibuat dengan melarutkan 2,1 gr asam sitrat dan 2,94 gr natrium sitrat dalam 100 ml H₂O dan tambahkan HCL/NaOH sampai pH mencapai 4,5. STZ kemudian diberikan secara intraperitoneal dengan perhitungan dosis :

$$\frac{60 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 200 \text{ mg} = 12 \text{ mg}$$

Keterangan : Kebutuhan STZ untuk 25 mencit = 25 x 12 mg = 300 mg

Volume buffer sitrat yang digunakan adalah 1 ml/kg, dimana dengan berat tikus 300 gr maka volume buffer sitrat untuk melarutkan STZ adalah 0,3 ml. Kebutuhan Volume buffer sitrat untuk 25 tikus = 0,3 ml x 25 = 7,5 ml.



Gambar 8 . Pembuatan Larutan Streptozotocin (42)

Tahap Pemberian Ekstrak

Ekstrak kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) osbeck) di berikan kepada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) 3 hari post induksi streptozotocin dengan masing-masing dosis pada 3 kelompok perlakuan, yaitu 500 mg/kgBB, 750 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB per hari.



Gambar 9. Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) Kepada Hewan Uji (42)

HASIL PENELITIAN

Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi golongan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak menggunakan reagen kimia.

Tabel 2. Hasil Skrinning Fitokimia Ekstrak Kulit Jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck)

| No | Metabolit Sekunder | Hasil |
|-----|-----------------------|-------|
| 1. | Alkaloid | - |
| 2. | Tanin | + |
| 3. | Saponin | + |
| 4. | Flavonoid | + |
| 5. | Triterpen | + |
| 6. | Steroid | + |
| 7. | Glikosida Gula | - |
| 8. | Glikosida Non-Gula | - |
| 9. | Glikosida Antrakuinon | - |
| 10. | Polifenol | + |

Uji Normalitas

Pada Uji Normalitas peneliti menggunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini kurang dari 50. Berdasarkan uji *shapiro-wilk* didapatkan P Value profil lipid, berat badan dan KGD puasa $< 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi data tidak normal. Oleh sebab itu, dilakukan analisis non-parametrik untuk mengetahui adanya perbedaan diantara perlakuan.

Uji Non-Parametrik

Karena semua data tidak berdistribusi normal, maka data dilanjutkan dengan Uji *kruskal-wallis* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar profil lipid, KGD puasa dan berat badan pada setiap kelompok.

KGD Puasa

Berdasarkan uji *Kruskal Wallis* diketahui tidak terdapat perbedaan yang signifikan diantara setiap kelompok pada pre dan postinduksi STZ ($p > 0,05$) dimana P value KGD puasapre induksi STZ adalah 0,398 dan nilai P value KGD puasa postinduksi

STZ adalah 0,291. Perbedaan yang signifikan terlihat pada hasil pengukuran KGD akhir ($p < 0,05$) dimana P value = 0,005.

Profil Lipid

Berdasarkan uji *kruskal-wallis* diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar kolesterol total antara setiap kelompok pada pre dan post induksi STZ ($p > 0,05$) dimana P value kolesterol total pre induksi STZ adalah 0,338 dan P value kolesterol total post induksi STZ adalah 0,063. Namun di dapatkan yang signifikan pada kadar kolesterol total akhir dimana P value = 0,004. Pada pengukuran akhir kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Berat Badan

Berdasarkan uji *kruskal-wallis* diketahui tidak terdapat perbedaan yang signifikan diantara setiap kelompok pada pre induksi STZ ($p > 0,05$) Namun, perbedaan yang signifikan terlihat pada post induksi STZ dan pengukuran akhir berat badan ($p < 0,05$).

Uji Lanjut Mann-Whitney

KGD Puasa

Tabel 3. Rekapitulasi Hasil Uji *Mann-Whitney* KGD Puasa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

| No | Kelompok | Kelompok | | | | |
|----|----------|----------|---------|--------|--------|--------|
| | | Kontrol | Standar | P1 | P2 | P3 |
| 1 | Kontrol | | 0.025* | 0.476 | 0.050 | 0.050 |
| 2 | Standar | | | 0.014* | 0.025* | 0.101 |
| 3 | P1 | | | | 0.032* | 0.032* |
| 4 | P2 | | | | | 0.275 |
| 5 | P3 | | | | | |

Berdasarkan hasil uji lanjut *mann-whitney* didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok standar, antara kelompok standar dengan kelompok perlakuan 1 dan 2, dan antara kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 2 dan 3.

Profil Lipid

Tabel 4. Rekapitulasi Hasil Uji *Mann-Whitney* Profil Lipid Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

| No. | Kategori Kolesterol | Kelompok | | | | |
|-----|---------------------|----------|---------|--------|--------|--------|
| | | Kontrol | Standar | P1 | P2 | P3 |
| 1. | TC | | | | | |
| | Kontrol | | 0.024* | 0.074 | 0.050 | 0.050 |
| | Standar | | | 0.014* | 0.177 | 0.024* |
| | P1 | | | | 0.032* | 0.032* |
| | P2 | | | | | 0.050 |
| | P3 | | | | | |
| 2. | TGA | Kontrol | Standar | P1 | P2 | P3 |
| | Kontrol | | 0.456 | 0.157 | 0.513 | 0.513 |
| | Standar | | | 0.014* | 0.764 | 0.180 |
| | P1 | | | | 0.034* | 0.034* |
| | P2 | | | | | 0.050 |
| | P3 | | | | | |
| 3. | LDL | Kontrol | Standar | P1 | P2 | P3 |
| | Kontrol | | 0.024* | 0.034* | 0.046* | 0.050 |
| | Standar | | | 0.014* | 0.050 | 0.024* |
| | P1 | | | | 0.032* | 0.034* |
| | P2 | | | | | 0.046* |
| | P3 | | | | | |

Berdasarkan hasil uji lanjut *mann-whitney* didapatkan perbedaan yang signifikan pada kadar kolesterol total antara kelompok kontrol dengan kelompok standar, antara kelompok standar dengan kelompok perlakuan 1 dan 3, dan antara kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2 dan 3. Pada kadar trigliserida, didapatkan perbedaan yang signifikan, antara kelompok standar dengan kelompok perlakuan 1, dan antara kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2 dan 3.

Pada kadar LDL, didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok standar, perlakuan 1 dan 2, antara kelompok standar dengan kelompok perlakuan 2 dan 3, antara kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2 dan 3, dan antara kelompok perlakuan 2 dengan kelompok perlakuan 3.

Berat Badan

Tabel 5. Rekapitulasi Hasil Uji *Mann-Whitney* Berat Badan Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

| Kelompok Perlakuan | Kelompok | | | | |
|-------------------------|----------|---------|----|----|----|
| | Kontrol | Standar | P1 | P2 | P3 |
| Post Induksi STZ | | | | | |

| | | | | | |
|--------------------|--|--------|--------|--------|--------|
| Kontrol | | 0.025* | 0.034* | 0.050 | 0.050 |
| Standar | | | 1.000 | 0.549 | 0.180 |
| P1 | | | | 1.000 | 0.034* |
| P2 | | | | | 0.827 |
| P3 | | | | | |
| Hasil Akhir | | | | | |
| Kontrol | | 0.025* | 0.034* | 0.050 | 0.050 |
| Standar | | | 0.050 | 0.456 | 0.764 |
| P1 | | | | 0.034* | 0.289 |
| P2 | | | | | 0.275 |
| P3 | | | | | |

Berdasarkan hasil uji lanjut *mann-whitney* didapatkan perbedaan yang signifikan pada post induksi STZ yaitu antara kelompok kontrol dengan kelompok standar dan kelompok perlakuan 1, antara kelompok perlakuan 2 dengan kelompok perlakuan 3. Perbedaan yang signifikan juga didapatkan pada pengukuran berat badan akhir yaitu antara kelompok kontrol dengan kelompok standar dan kelompok perlakuan 1, dan antara kelompok perlakuan 1 dengan dengan kelompok perlakuan 2.

Analisa Deskriptif

KGD Puasa

Dilakukan analisis data deskriptif pada tiap kelompok untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit jeruk sunkist (*Citrus sinensis* (L.) osbeck) terhadap penurunan kadar gula darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan hiperkolesterolemia yang diinduksi streptozotocin

Tabel 6. Rataan KGD Puasa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

| No. | Kelompok | Perlakuan | | |
|-----|----------|-----------------|------------------|-------------|
| | | Pre Induksi STZ | Post Induksi STZ | Hasil Akhir |
| 1. | Kontrol | 98,00 | 416,00 | 540,33 |
| 2. | Standar | 105,60 | 432,80 | 121,80 |
| 3. | P1 | 96,00 | 450,00 | 355,00 |
| 4. | P2 | 93,67 | 502,33 | 325,00 |
| 5. | P3 | 95,67 | 325,00 | 209,00 |

Berdasarkan tabel 6 didapatkan peningkatan rata-rata KGD puasa post induksi STZ pada setiap kelompok. Pada kelompok kontrol didapatkan peningkatan KGD Puasa pada hasil akhir sebesar 29,89% namun pada pengukuran akhir KGD

puasa didapatkan penurunan pada kelompok standar, P1 500 mg/kgBB, P2 750 mg/kgBB dan P3 1000 mg/kgBB masing-masing sebesar 71,86%, 21,11%, 35,30%, dan 35,69%.

Profil Lipid

Dilakukan analisis data deskriptif pada tiap kelompok untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit jeruk sunkist (*Citrus sinensis* (L.) osbeck) terhadap penurunan kadar kolesterol tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan hiperkolesterolemia yang diinduksi streptozotocin.

Tabel 7. Rataan Kadar Profil Lipid Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

| No. | Kelompok | Perlakuan | | | | |
|-----|-----------------|-----------|---------|--------|--------|--------|
| | | Kontrol | Standar | P1 | P2 | P3 |
| 1. | TC Pre Induksi | 171,67 | 169,40 | 138,50 | 192,00 | 263,67 |
| 2. | TC Post Induksi | 199,00 | 226,60 | 234,00 | 280,00 | 284,33 |
| 3. | TC Akhir | 211,67 | 134,80 | 178,50 | 136,67 | 106,00 |
| 4. | TGA | 116,33 | 76,80 | 181,50 | 78,33 | 45,00 |
| 5. | LDL | 126,00 | 70,60 | 101,25 | 65,00 | 53,67 |
| 6. | HDL | 63,00 | 49,00 | 41,00 | 56,33 | 43,67 |

Berdasarkan tabel 8 didapatkan peningkatan TC post induksi STZ pada setiap kelompok. Penurunan TC akhir didapatkan pada kelompok standar, P1 500 mg/kgBB, P2 750 mg/kgBB dan P3 1000 mg/kgBB masing-masing sebesar 40,51%, 23,71%, 51,19% dan 62,72% dimana penurunan TC terbesar berada pada kelompok tikus yang diberikan ekstrak kulit jeruk Sunkist dengan dosis 1000 cc/kgBB.

Berat Badan

Dilakukan analisis data deskriptif pada tiap kelompok untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit jeruk sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) terhadap berat badan tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan hiperkolesterolemia yang diinduksi streptozotocin.

Tabel 8. Rataan Berat Badan Tikus Wistar (*RATTUS norvegicus*)

| No | Kelompok | Perlakuan | | |
|----|----------|-----------------|------------------|-------------|
| | | Pre Induksi STZ | Post Induksi STZ | Hasil Akhir |

| | | | | |
|----|--------------------|--------|--------|--------|
| 1. | Kontrol | 197,67 | 207,67 | 226,33 |
| 2. | Standar | 172,00 | 170,80 | 173,20 |
| 3. | P1 500 mg/kgBB | 174,50 | 168,25 | 151,25 |
| 4. | P2 750 mg/kgBB | 179,33 | 166,67 | 168,33 |
| 5. | P3 1000 mg/kgBB | 158,67 | 154,00 | 169,33 |

Berdasarkan tabel 9 didapatkan peningkatan BB pada kelompok kontrol pada pre dan post induksi STZ maupun hasil akhir. Penurunan BB didapatkan pada kelompok standar, P1 500 mg/kgBB, P2 750 mg/kgBB dan P3 1000 mg/kg BB masing-masing sebesar 0,70%, 3,58%, 7,06%, dan 2,94%.

PEMBAHASAN

Flavonoid terbagi dalam kelas yaitu flavon dan flavanon. Naringin merupakan salah satu senyawa flavanon yang telah dilaporkan dapat memperbaiki status glikemik dan ekspresi gen dari enzim yang terlibat dalam homeostasis glukosa serta mengurangi stress oksidatif, pro-inflamasi dan produksi sitokin. Selain itu, naringenin yang juga merupakan senyawa flavanon juga berfungsi menekan absorpsi karbohidrat pada usus halus dan menghambat proses gluconeogenesis. Selain sebagai antihiperkolesterolemia naringin dan hesperidin juga memiliki aktivitas antidiabetik yaitu dengan cara memperbaiki sel β pankreas sehingga meningkatkan kadar insulin dalam darah (1,11).

Berdasarkan hasil uji *kruskal-wallis* terhadap kadar gula darah tidak didapatkan perbedaan yang signifikan baik pre maupun post induksi STZ ($p > 0,05$). Namun, perbedaan yang signifikan didapatkan pada hasil akhir pengukuran KGD dimana $p < 0,05$. Pada uji dengan *mann-whitney* didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diberikan ekstrak pada setiap dosis dengan kelompok standar maupun kelompok kontrol.

Walaupun tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada uji kruskal wallis antara sebelum dan sesudah induksi STZ, namun terdapat peningkatan kadar KGD puasa pada setiap kelompok diatas 100%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rajiv dan kawan-kawan terdapat peningkatan KGD puasa >250 mg/dl pada tikus yang diberi pakan tinggi lemak dan diinduksi STZ. Penelitian yang dilakukan oleh Nengah tahun 2018 pada 88 ekor tikus yang diinduksi STZ dengan dosis 45 mg/kgBB menyebabkan 54,8% tikus hiperglikemia pada hari ke-3 pasca induksi STZ dimana sebanyak 21,5% dengan hiperglikemia ringan, 11,8% sedang dan 21,5% berat (43).

Peningkatan kadar glukosa darah disebabkan oleh terganggunya sel β pankreas oleh perusakan selektif STZ. STZ berikatan dengan GLUT-2 yang memfasilitasi masuknya STZ ke dalam sitoplasma sel β yang kemudian meningkatkan depolarisasi pada mitokondria sebagai akibat pemasukan ion Ca^{2+} yang diikuti oleh penggunaan energi secara berlebih sehingga terjadi kekurangan energy di dalam sel. Hal ini akan menyebabkan terganggunya produksi insulin sehingga terjadi defisiensi insulin. STZ juga meningkatkan aktivitas dan pelepasan radikal bebas akibat *nitric oxide* yang dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme di dalam sel. Selain itu, STZ juga dapat membangkitkan oksigen reaktif yang sangat berperan dalam kerusakan sel β pancreas (43).

Perbedaan yang signifikan didapatkan pada hasil pengukuran akhir KGD puasa ($p < 0,05$) dimana terdapat penurunan sebesar 71,9% pada kelompok standard, 21,1% pada kelompok 500 mg/kgBB, 35,3 pada kelompok 750 mg/kgBB, dan 45% pada kelompok 1000 mg/kgBB. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Osama dan kawan-kawan didapatkan peningkatan kadar serum insulin dan kadar c-peptida. Selain itu, didapatkan juga peningkatan enzim glukosa-6-fosfatase dan glikogen fosforilase sebesar 168,97 dan 121,81% pada hati tikus diabetes yang diinduksi STZ dan *nicotinamide-acid* (NA) (1).

Berdasarkan studi *in vitro* ekstrak kulit jeruk purut untuk aplikasi terapi DM yang dilakukan oleh Cicilia dan kawan-kawan didapatkan bahwa ekstrak kulit jeruk purut menunjukkan aktivitas antidiabetes dengan cara menghambat kinerja enzim α -amilase dalam mengkonversi amilum menjadi glukosa (2). Penelitian lain terhadap jeruk bali (*Citrus maxima*) juga dilakukan oleh Peace dan kawan-kawan dimana pemberian *Citrus maxima* pada dosis 600mg/kgBB menunjukkan adanya potensi dalam mengontrol diabetes dan juga meningkatkan kadar HDL serta menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total dan LDL sehingga menurunkan resiko PJK (44).

Berdasarkan penelitian oleh Rajiv dan kawan-kawan pemberian ekstrak kulit jeruk Sunkist *Citrus sinensis* L. Osbeck terhadap kelompok ekstrak (50 mg dan 100 mg/kg) dan kelompok yang diberikan metformin menunjukkan penurunan KGD puasa yang signifikan dibandingkan dengan kelompok control diabetes setelah 28 hari perlakuan (45).

Kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) kaya akan senyawa fenolik, dengan aktivitas antidiabetik, antioksidan dan pengambil radikal bebas(45). Senyawa flavonoid dan fenolik digolongkan dalam senyawa polifenol yang bekerja menghambat absorbs kolesterol oleh usus dan meningkatkan reaksi pembentukan asam empedu dari kolesterol untuk kemudian diekskresikan melalui feses (46).

Berdasarkan skrining fitokimia yang telah dilakukan pada ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck), ditemukan senyawa alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, dan triterpen steroid. Tanin berfungsi menghambat enzim acetyl-coenzyme A acetyl-transferase (ACAT) yang berperan dalam esterifikasi kolesterol sehingga menghambat penggabungan kolesterol ester membentuk kilomikron dan VLDL (47).

Berdasarkan hasil analisa deskriptif kadar profil lipid didapatkan rata-rata kadar kolesterol total terendah yaitu 106 mg/dl pada hasil pengukuran akhir kelompok tikus yang diberikan pakan tinggi lemak, diinduksi STZ dan diberikan ekstrak kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dengan dosis 1000 mg/kgBB . Kadar kolesterol total

ini mengalami penurunan sebanyak 62,72% dibandingkan dengan kadar kolesterol total post induksi STZ. Penelitian yang sama juga dilakukan oleh Muhtadi dan kawan-kawan dimana pemberian ekstrak kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) dengan dosis 125-500 mg/kgBB memberikan perbedaan yang signifikan sebagai antihiperkolesterolemia dan antidiabetik (11).

Penurunan yang sama juga didapatkan pada kelompok tikus yang diberikan ekstrak dengan dosis 750 mg/kgBB yaitu sebesar 51,19% dan penurunan sebesar 23,72% pada kelompok tikus yang diberikan ekstrak dengan dosis 500 mg/kgBB. Pada kelompok standar didapatkan penurunan sebesar 40,51% sedangkan pada kelompok kontrol terdapat peningkatan kadar kolesterol sebesar 6,36%.

Pada diabetes melitus (DM) dapat terjadi gangguan regulasi lipoprotein lipase (LPL) yang dapat menyebabkan abnormalitas metabolisme sehingga menimbulkan dislipidemia diabetikum. Kadar normal kolesterol darah pada tikus yaitu <200 mg/dl. LDL normal 2-27 mg/dl atau dibawah <100 mg/dl, HDL 35-85 mg/dl dan Trigliserida 26-145 mg/dl. Tikus dikategorikan DM Komplikasi dengan peningkatan kolesterol apabila kadar kolesterol darahnya mencapai >200 mg/dl (48).

Analisa deskriptif hasil akhir profil lipid kelompok kontrol menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar TC, TG, dan LDL diatas kadar normal. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tri Wahyudi dan kawan-kawan pada tahun 2015 dimana terdapat perbedaan nyata terhadap peningkatan TC HDL, TGA, dan LDL pada kelompok tikus hiperglikemia dibandingkan dengan tikus normal (49).

Pada kelompok standar didapatkan kadar TC, TGA, LDL dan HDL dalam batas normal. Pada kelompok 500 mg/kgBB terjadi peningkatan kadar TC, TGA, dan LDL apabila dibandingkan dengan kelompok standar namun kadar ini mengalami penurunan pada kelompok 750 mg/kgBB dan semakin menurun pada kelompok 1000 mg/kgBB. Kadar HDL meningkat pada kelompok 750 mg/kgBB apabila dibandingkan

dengan kelompok 500 mg/kgBB namun kadar rata-rata HDL kelompok 750 mg/kgBB lebih besar apabila dibandingkan dengan kelompok 1000 mg/kgBB.

Berdasarkan hasil uji non-parametrik dengan menggunakan kruskal wallis test tidak didapatkan perbedaan yang signifikan baik pre maupun induksi STZ, namun didapatkan penurunan kadar profil lipid pada kelompok standar dan kelompok ekstrak. Penurunan kadar TC, TGA, dan LDL terbanyak apabila dibandingkan dengan kelompok standar adalah pada kelompok tikus yang diberikan ekstrak 1000 mg/kgBB.

Hasil uji menggunakan *mann-whitney* juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata kadar TC, TGA dan LDL antara kelompok standar dan kelompok yang diberikan ekstrak dengan kelompok kontrol. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Rajiv dan kawan-kawan dimana pemberian ekstrak kulit jeruk Sunkist (50 dan 100 mg/kg) serta metformin dapat menurunkan kadar, TC, TGA, LDL dibandingkan dengan kelompok kontrol (45).

Peningkatan kadar glukosa dalam darah yang berlebihan akan menyebabkan sebagian glukosa dirubah menjadi lipid melalui proses lipogenesis. Secara otomatis apabila kadar glukosa darah terus mengalami peningkatan yang berlebihan maka kadar lipid juga akan meningkat (49). Hesperidin dan naringin merupakan jenis flavonoid yang efektif menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida secara signifikan dengan menghambat enzim HMG-CoA reductase dan acetyl-coenzyme A acetyl-transferase (ACAT)(11).

Berdasarkan hasil analisa deskriptif pada berat badan didapatkan peningkatan berat badan kelompok kontrol pada setiap perlakuan baik pre dan post induksi STZ maupun hasil akhir. Didapatkan penurunan rata-rata berat badan pada kelompok standar dan setiap kelompok ekstrak pada perlakuan setelah induksi STZ. Namun, didapatkan peningkatan berat badan pada kelompok kontrol, kelompok 750 mg/kgBB dan kelompok 1000 mg/kgBB.

Berdasarkan hasil uji menggunakan *Kruskal-Wallis* didapatkan perbedaan yang signifikan pada perlakuan setelah induksi dan hasil akhir. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rajiv dan kawan-kawan didapatkan peningkatan berat badan yang signifikan pada kelompok tikus yang diberi diet tinggi lemak dan diinduksi STZ dibandingkan dengan kelompok kontrol normal serta terdapat penurunan berat badan pada kelompok tikus yang diberikan ekstrak kulit jeruk Sunkist (50 dan 100 mg) dibandingkan dengan kelompok kontrol diabetes walaupun tidak signifikan secara statistik (45).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dengan uji *Kruskal Wallis* diperoleh nilai P value sebesar 0,005 pada pengukuran akhir kadar gula darah dan P value < 0,05 pada uji Wilcoxon sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh yang bermakna pada setiap dosis pemberian ekstrak kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck). Dosis efektif untuk menurunkan kadar gula darah terlihat pada penurunan rata-rata kadar gula darah terbesar yaitu 45,1% pada pemberian ekstrak dengan dosis 1000 mg/kgBB.

Kandungan senyawa fitokimia dalam kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) yang terdiri dari flavonoid, polifenol dan fenolik pada dosis 1000 mg/kgBB terbukti mampu memberikan efek antidiabetes dengan cara mengurangi stress oksidatif akibat radikal bebas yang disebabkan oleh metabolisme STZ, menekan absorpsi karbohidrat pada usus halus, menghambat proses gluconeogenesis, menghambat kinerja enzim α -amilase, meningkatkan produksi enzim glukosa-6-fosfatase dan glikogen fosforilase serta memperbaiki sel β pancreas sehingga meningkatkan kadar insulin dalam darah.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dengan uji *Kruskal Wallis* diperoleh nilai P value sebesar 0,005 pada pengukuran profil lipid akhir sehingga disimpulkan bahwa ada pengaruh yang bermakna pada setiap dosis pemberian ekstrak kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck). Dosis efektif untuk menurunkan

kadar kolestrol terlihat pada penurunan rata-rata kadar lipid terbesar yaitu 62,72% pada pemberian ekstrak dengan dosis 1000 mg/kgBB.

Kandungan senyawa fitokimia dalam kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* L Osbeck) yang terdiri dari flavonoid, polifenol dan fenolik pada dosis 1000 mg/kgBB terbukti mampu memberikan efek antihiperkolesterolemia dengan cara menghambat absorpsi, meningkatkan pembentukan asam empedu dari kolesterol agar dapat diekskresikan melalui feses, menghambat enzim HMG-CoA reduktase dan acetyl-coenzyme A acetyl-transferase (ACAT) dan meningkatkan kadar HDL.

PENUTUP

Adapun kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini sesuai dengan tujuan penulisan buku ini yang menjawab rumusan masalah yang ada, yaitu sebagai berikut:

1. Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Sunkist (*Citrus Sinensis* (L.) Osbeck) terbukti dapat menurunkan kadar gula darah dan kadar kolesterol pada dosis 750 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB dimana dosis terefektif adalah 1000 mg/kgBB.
2. Terdapat perbedaan yang signifikan pada berat badan setelah induksi STZ dan hasil akhir sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian pakan tinggi lemak, induksi STZ dan pemberian ekstrak kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) terhadap berat badan tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmed OM, Hassan MA, Abdel-Twab SM, Abdel Azeem MN. Navel orange peel hydroethanolic extract, naringin and naringenin have anti-diabetic potentials in type 2 diabetic rats. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;94(October):197–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.094>
2. Setyabudi C, Tanda S, Santosa WI, Soetaredjo FE, Kimia JT. STUDI IN VITRO EKSTRAK KULIT JERUK PURUT UNTUK APLIKASI TERAPI DIABETES MELITUS. *J Ilm Widya Tek*. 2015;14.
3. Sah AN, Joshi A, Juyal V, Kumar T. Antidiabetic and hypolipidemic activity of *Citrus medica* Linn. seed extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmacogn J*. 2011;3(23):80–4.
4. World Health Organization (WHO). Classification of diabetes mellitus. 2019.
5. Yang W, Dall TM, Halder P, Gallo P, Kowal SL, Hogan PF, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033–46.
6. McCaa RE, McCaa CS, Read DG, Bower JD, Guyton AC. Increased plasma aldosterone concentration in response to hemodialysis in nephrectomized man. Vol. 31, *Circulation research*. 1972. 473–480 p.
7. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov 1;157.
8. Rakanita Y, Mulyani S, Na'i A. UJI EFEK KOMBINASI EEDS DAN DPW TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL TIKUS PUTIH JANTAN HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES. 2019;XVI(1).
9. Artha C, Mustika A, Sulistyawati SW. Pengaruh Ekstrak Daun Singawalang Terhadap Kadar LDL Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia. *eJournal Kedokt Indones*. 2017;5(2):105–9.
10. Tarigan Rasiska FM dan RCH. Pemanfaatan ekstrak kulit jeruk dalam mengendalikan ulat *plutella xylostella* tanama kubis skala laboratorium. 2018;02(02):230–7.
11. Muhtadi, Haryoto, Azizah T, Suhendi A, Yen KH. Antidiabetic and antihypercholesterolemic activities of *Citrus sinensis* peel: In vivo study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2015;5(5):382–5.

12. Osarumwense PO. Anti-inflammatory Activity of Methanoilc and Ethanolic Extracts of *Citrus sinensis* peel (L) Osbeck on Carrageenan induced Paw Oedema in Wistar rats. *J Appl Sci Environ Manag.* 2017;21(6):1223.
13. Juanda D, Budiana W, Ridwan IM, Tinggi S, Bandung F. Penetapan Kadar Total Fenol dan Aktivitas Antioksidan dari Jus Buah Lima Spesies Jeruk (*Citrus* sp.).
14. Muhammad NO, Usman LA, Omoniwa BP. Antihyperglycemic Activity of Leaf Essential Oil of *Citrus sinensis* (L .) Osbeck on Alloxan-Induced Diabetic Rats. 2013;3(4):825–34.
15. Danthy R, Rakanita Y, Mulyani S. Uji Efek Ekstrak Etanol Kulit Terung Ungu Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakol J Farm.* 2019;XVI(Februari):103–15.
16. Hasanah A. Efek Jus Bawang Bombay (*Allium Cepa* Linn.) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin (Stz). *Saintika Med.* 2017;11(2):92.
17. Iryani AS, Deka A. Pembuatan Minyak Atsiri Dari Kulit Jeruk Purut (*Citrus Histrix*) Dengan Metode Ekstraksi. 2018;159–61.
18. Putnik P, Bursać Kovačević D, Režek Jambrak A, Barba FJ, Cravotto G, Binello A, et al. Innovative “green” and novel strategies for the extraction of bioactive added value compounds from citruswastes - A review. *Molecules.* 2017;22(5).
19. Pracaya. Jeruk Manis Varietas, Budi Daya & Pasca Panen. Cetakan XV. Jakarta: Penebar Swadaya; 2009.
20. Mahmoud AM, Ashour MB, Abdel-Moneim A, Ahmed OM. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2012;26(6):483–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.001>
21. Uwague A. Phytochemical Screening and Proximate Analysis of Sweet Orange (*Citrus Sinesis*) Fruit Wastes. 2017;3(7):48–53.
22. Haitami, Ulfa A, Muntaha A. Kadar Vitamin C Jeruk Sunkist Peras dan Infused Water. 2017;3(1):98–102.
23. Serang Y. Uji Aktivitas Anti-Hiperglikemik, dan Penghambatan Stres Oksidatif Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (. 2017;10(89).
24. Maharani. Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dan Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L .) sebagai Antidiabetes Oral pada

- Tikus Putih (*Rattus novvergicus*) Antihyperglycemic Activity of Combination of *Syzygium polyanthum* and *Psidium guajava* le. *Pharm J Indones*. 2013;4(1):17–22.
25. Plasma I, Diinduksi S, Yuniastuti A, Susanti R, Iswari RS. Efek Infusa Umbi Garut (*Marantha arundinaceae* L) Terhadap Kadar Glukosa dan Insulin Plasma Tikus yang Diinduksi Streptozotocyn. Efek Infusa Umbi Garut (*Marantha arundinaceae* L) Terhadap Kadar Glukosa dan Insul Plasma Tikus yang Diinduksi Streptozotocyn. 2018;41(1):34–9.
 26. Kelana E, Nasrul E, Yaswir R, Desywar D. Korelasi Indeks 20/(C-Peptide Puasa×Glukosa Darah Puasa) Dengan Homa-Ir Untuk Menilai Resistensi Insulin Diabetes Melitus Tipe 2. *Maj Kedokt Andalas*. 2016;38(4):155.
 27. Di TI, Rawat I, Rsup J. Pola Penggunaan Insulin Pada Pasien Diabetes Melitus. 2020;9(1).
 28. Josten S, Mutmainnah, Hardjoeno. Profil Lipid Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 P. *Indones J*. 2006;13(1):20–2.
 29. Kurniawaty, Evi; Yanita B. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe II. *Majority [Internet]*. 2016;5(2):27–31. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1073>
 30. Hidayati NR, Kep M, Mat S, Setyorini D, Nuari NA, Ns SK, et al. DIFFERENCES COMPLICATIONS DURING PERINATAL IN HISTORY OF WOMEN WITH DIABETES *JURNAL ILKES (Jurnal Ilmu Kesehatan)* Page 148 *JURNAL ILKES (Jurnal Ilmu Kesehatan)* Page 149. 2018;9(2):148–60.
 31. Aji C H. Gambaran Klinis dan Laboratoris Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak. *J Kedokt Brawijaya*. 2011;26(4):195–8.
 32. Isnaini N, Ratnasari R. Faktor risiko mempengaruhi kejadian Diabetes mellitus tipe dua. *J Kebidanan dan Keperawatan Aisyiyah*. 2018;14(1):59– 68.
 33. Silangit T, Julianto E. Gambaran Kadar HbA1C pada Pasien Diabetes Melitus di Klinik Diabetes Dharma Medan. *Maj Ilm Methoda*. 2018;8(1):103–7.
 34. Bachmid N. Uji Aktivitas Antikolesterol Ekstrak Etanol Daun Patikan Emas (*Euphorbia prunifolia* Jacq.) pada Tikus Wistar yang Hiperkolesterolemia. *J MIPA*. 2015;4(1):29.
 35. Tamburian AG, Ratag BT, Nelwan JE. Hubungan antara hipertensi, diabetes melitus dan hiperkolesterolemia dengan kejadian stroke iskemik. *J public Heal community Med*. 2020;1:27–33.
 36. Sains JT, Mahfudha AS. Perbandingan Antara Certainty Factor Dan Forward

- Chaining Untuk Menentukan Penyakit. 2019;1(3):69–75.
37. Widada, S. Martsiningsik, M. Caronila S. Gambaran Perbedaan Kadar Kolesterol Total Metode CHOD-PAP (Cholesterol Oxidase – Peroksidase Aminoantypirin) Sampel Serum dan Sampel Plasma EDTA. *J Teknol Lab.* 2016;5(1):41–4.
 38. Grundy SM, Vega GL. Research Advances Series Causes of High Blood Cholesterol. *AHA Journals.* 1990;412–27.
 39. Saragih B. Kolesterol dan Usaha-Usaha Penurunannya. Arianto B, editor. Yogyakarta: Penerbit Bimotry Yogyakarta; 2011. 36–42 p.
 40. Mulyani S, Efendy NT. Uji aktivitas fraksi daun asam jawa terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan. 2019;XVI(1).
 41. Grieb P. Intracerebroventricular Streptozotocin Injections as a Model of Alzheimer's Disease: in Search of a Relevant Mechanism. *Mol Neurobiol.* 2016;53(3):1741–52.
 42. Depari SAF, Rambe DJA, Meilando R, Lisya C, Mutia MS, Lubis YPE. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Sunkist (Citrus Sinensis (L.) Osbeck) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Wistar (Rattus norvegicus) Dengan Hiperkolesterolemia Yang Di Induksi Streptozotocin. Universitas Prima Indonesia; 2020.
 43. Saputra NT, Suartha IN, Dharmayudha AAGO. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Bul Vet Udayana.* 2018;10(2):116.
 44. Sci A, Shaddock APOF, Extract P. *A c t a.* 2020;
 45. Sathiyabama RG, Rajiv Gandhi G, Denadai M, Sridharan G, Jothi G, Sasikumar P, et al. Evidence of insulin-dependent signalling mechanisms produced by Citrus sinensis (L.) Osbeck fruit peel in an insulin resistant diabetic animal model. *Food Chem Toxicol [Internet].* 2018;116:86–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.050>
 46. Gani N, Momuat LI, Pitoi MM. Profil Lipida Plasma Tikus Wistar yang Hiperkolesterolemia pada Pemberian Gedi Merah (Abelmoschus manihot L.). *J MIPA.* 2013;2(1):44.
 47. Sharan. Ekstrak Etanol Buah Naga Merah (Hylocereus polyrhizus) Memperbaiki Profil Lipid Tikus (Rattys novergicus) Wistar Jantan Dislipidemia Sama Efektif dengan Statin. *Intisari Sains Medis.* 2017;8(2):102–9.
 48. Kurniawaty E, Susantiningsih T, Kurniawaty E, Susantiningsih T. The Effect of Jengkol ' s S eed Ethanol Extract (Pithecellobium lobatum Benth .) to

Triglyceride Levels in Male Sprague Dawley Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Alloxan Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth .). 1:85–93.

49. Wahyudi T, Widyastuti SK, Suarsana N. Profil Lipoprotein Plasma Tikus dalam Kondisi Hiperglikemia Profile Lipoprotein Plasma Rat in Conditions of Hyperglycemia. *Indones Med Veterinus*. 2015;4(2):116–21.

BIOGRAFIS PENULIS



dr. Maya Sari Mutia, MKM, M. Biomed, AIFO-K, sebagai dosen tetap di Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia di Medan. Lahir di Medan, 18 Juli 1983. Mendapatkan gelar dokter di Universitas Sumatera Utara pada tahun 2009. Lulus magister Kesehatan masyarakat dalam bidang Kesehatan Reproduksi di Institut kesehatan Helvetia pada tahun 2017 dan Magister Sains Biomedis dalam bidang Histologi di Universitas Prima Indonesia pada tahun 2019. Pada saat ini menjabat sebagai wakil dekan Bidang Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia sejak tahun 2018. Mendapatkan sertifikasi AIFO-K (Ahli Ilmu Faal Olahraga - Klinis) pada tahun 2019. Selain itu, penulis juga sedang menjalani Pendidikan doctoral pada bidang kedokteran dasar di Universitas Prima Indonesia.

ISBN 978-623-7911-18-0

