

Ekstrak Granul Nanopartikel Kulit Jeruk Sunkist (*Citrus Sinensis* (L.) Osbeck) Dan Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Terhadap Gambaran Perlemakan Hati Pada Tikus (*Rattus Norvegicus*) Model Diabetes)

Maya Sari Mutia¹, Putri Nabila², Ulpah Zahara Hamsi³ Desi Danilah Irwanda⁴, Yolanda Eliza Putri Lubis^{5*}

^{1,2,3,4,5} Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia, Medan, Sumatera Utara, Indonesia

Penulis korespondensi: yolandaelizaputrilubis@unprimdn.ac.id

ABSTRACT

*Sunkist oranges (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck have a high content of anthocyanins (95% of which are cyanidin-3-glucoside and cyanidine-3-6"-malonyl-glucoside), flavanone (hesperidin and narirutin), as well as hydroxynamic acid (caffeic acid, cumaric acid, cinnamic acid, and ferulic acid), carotenoids, sugars, minerals, and fiber, considered a good food source of bioactive substances with beneficial effects on health. This study aims to examine the potential for liver improvement in mice with a diabetes model after the administration of nanoparticle granules combining sunkist orange peel and lime peel. The design of this experimental research is Post Test Only Control Group Design. Twenty-five male rats of the wistar strain were used which were divided into 5 groups at random, namely the negative control group (aloxan), the positive control group (aquadest), Treatment 1 (aloxan + nanoparticle granules 50mg/kgBB), Treatment 2 (aloxan + nanoparticle granules 100mg/kgBB) Treatment 3 (aloxan + nanoparticle granules 200mg/kgBB). The liver organ was prepared for observation with 10x ocular magnification and 40x objective lens magnification. Liver improvement had an effect on the decrease of SGPT, SGOT, and Histopathological picture of the liver in diabetic model mice after the administration of nanoparticle granules combined with sunkist orange peel and lime peel at concentrations of 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB and 200 mg/KgBB showed significant differences. The best liver improvement is by administering nanoparticle granules a combination of sunkist orange peel and lime peel at a concentration of 200 mg/KgBB.*

Keyword: Diabetes Mellitus, Sunkist orange and lime peel extracts, fatty live.

PENDAHULUAN

Jeruk sunkist diketahui memiliki beberapa senyawa bioaktif yang bermanfaat bagi kesehatan manusia karena kandungan sumber vitamin C, flavonoid, senyawa fenolik, karotenoid, gula, mineral, serat yang tinggi, dan pektin (De Oliveira Caland et al., 2019) (Depari et al., 2021).

Selain jeruk sunkist tanaman lain yang memiliki kandungan senyawa antioksidan alami adalah jeruk nipis. Dari hasil penelitian jeruk nipis diketahui memiliki banyak manfaat bagi kesehatan karena mengandung senyawa-senyawa seperti minyak atsiri, saponin, dan flavonoid (Sirait et al., 2023). Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β pankreas sebagai penghasil insulin dan mampu mengembalikan dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin. Efek antioksidan dari flavonoid bisa menghambat pembentukan Spesies Oksigen Reaktif (ROS) sehingga bisa mencegah terjadinya hiperglikemia. Flavonoid bisa memperbaiki sel hepatosit dan mampu menurunkan kadar SGOT dan SGPT dalam darah (Yuneldi et al., 2018).

Berbagai penelitian sebelumnya sudah dilakukan untuk mengetahui efek farmakologi kulit jeruk sunkist terhadap hipoglikemik, hipolipidemik, antioksidan bagi kesehatan hepar, stres oksidatif, memperbaiki sel hepatosit, menghambat pembentukan ROS, dan mampu menurunkan kadar SGOT dan SGPT dalam darah (Yuneldi et al., 2018)(Depari et al., 2021)(Mutia, 2021)(Mellasari et al., 2021)(Eliza et al., 2022)(Nobile et al., 2022). Penelitian sebelumnya yang sudah dilakukan untuk mengetahui efek farmakologi kulit jeruk nipis sebagai antihiperglikemia, antiseptik, antibakteri, antioksidan dan antikolisneterase (Serang & Febrianto, 2018)(Ulfa et al., 2021)(Sirait et al., 2023). Namun belum ada penelitian tentang pemberian kombinasi ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist dan ekstrak kulit jeruk nipis terhadap gambaran perlemakan hati pada tikus model diabetes. Sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dan mengeksplorasi tentang penelitian pemberian kombinasi ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist dan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*) terhadap gambaran perlemakan hati pada tikus model diabetes.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan design penelitian Post Test Only Control Group Design. Penelitian ini dilakukan pada bulan April – Juni 2024 di Labotarium Universitas Prima Indonesia. Alat yang digunakan timbangan analitik, kipas, oven, glucometer autocek, strip glukosa, blender, cawan petri, botol sampel, mikroskop, inkubator, gelas ukur (Pyrex), kertas saring, sarung tangan, masker, kandang, tempat makan dan minum tikus, rotary evaporator, saringan mesh 14, 16, dan 20, sentriugasi, pipet kapiler hematocrit, vacuum tube, reagen kit sgot, reagen kit sgpt, mikropipet, yellow tip, blue tip, spektrofotometer UV-Vis dan bahan yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar 25 ekor, ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist, ekstrak kulit jeruk nipis, Aquades, etanol 96%, aloksan, larutan PBS (Phosphate Buffer Saline), alkohol 70%, pakan tikus berupa pellet, sukrosa, asam tartarat, asam sitrat, mortar, tween 80, natrium bikarbonat, stearate, pvp avicel ph 101, laktosa, ketamine, larutan HBF 10% , pewarnaan Haematoksin-Eosin.

Semua hewan uji, khususnya tikus putih galur Wistar jantan, menjalani masa aklimatisasi lingkungan selama 7 hari. Tikus ditempatkan dalam wadah berukuran 60 x 40 x 20 cm dengan 5 tikus per wadah dan diberi tempat minum juga tempat makan (Zahra et al., 2023). Kandang ditempatkan di area dengan aliran udara dan pencahayaan yang memadai untuk mencegah kondensasi, bebas dari suara–suara yang mengganggu dan jauh dari jalur langsung matahari (Linton et al., 2020). Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar, sehat (aktif bergerak dan rambut tidak mudah rontok). 25 ekor tikus wistar dengan rentan usia 2-3 bulan dan berat badan 150-200 gram (Nurmalasari et al., 2021).

Perlakuan dibagi menjadi 5 kelompok, dalam kelompok masing– masing terdiri dari 5 ekor tikus

putih, yang sudah diadaptasikan terlebih dahulu terhadap lingkungan selama 7 hari (1 minggu).

Kelompok perlakuan sebagai berikut :

Kelompok I : Kontrol positif yang hanya diberikan aquades

Kelompok II : Kontrol negatif yang hanya di induksi aloksan

Kelompok III : Ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist dan ekstrak kulit jeruk nipis dosis 50mg/kgBB + aloksan

Kelompok IV : Ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist dan ekstrak kulit jeruk nipis 100mg/kgBB + aloksan

Kelompok V : Ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist dan ekstrak kulit jeruk nipis 200mg/kgBB + aloksan

Semua tikus dipuasakan pada hari pertama sebelum diinduksi dan kadar glukosa darah puasa

dievaluasi. Kemudian injeksikan secara intraperitoneal, aloksan digunakan untuk menginduksi diabetes pada tikus wistar. 24 jam setelah injeksi aloksan, kadar glukosa darah tikus dievaluasi Kembali keesokan harinya. Kadar glukosa darah puasa di > 125 mg/Dl dianggap sebagai criteria untuk induksi yang efektif (Lolok et al., 2020).Kemudian perlakuan kelompok sampel diberikan kombinasi nanopartikel kulit jeruk sunksit dan kulit jeruk nipis dengan dosis yang telah ditentukan dan selama 14 hari pemberian kepada setiap kelompok perlakuan.

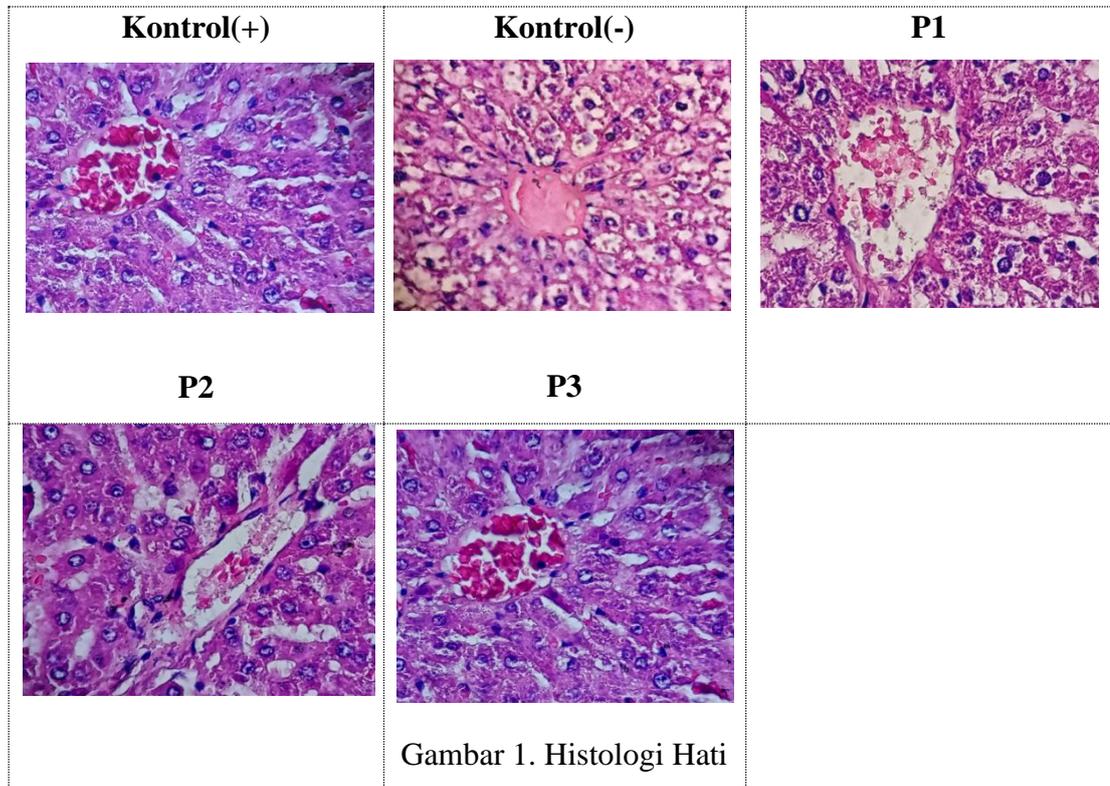
Hati tikus dibedah dan diangkat, kemudian hati tikus ditempatkan dalam larutan buffet formalin 10%. Pankreas tikus kemudian dikirim ke laboratorium patologi untuk dibuat preparat dan pewarnaan. Preparat kemudian akan diamati dibawah mikroskop 10x40.

Data penelitian ini akan dianalisis secara statistik dengan uji normalitas data (Shapiro-Wilk). Setelah itu dilakukan uji homogenitas dengan uji Levene. Jika varian data distribusi normal serta homogeny maka dilanjutkan dengan metode OneWay ANNOVA. Jika varian data tidak berdistribusi normal maka alternatifnya dipilih uji Kruskal-Wallis. Hipotesis akan dianggap bermakna bila $p > 0.05$. jika pada uji OneWay ANNOVA menghasilkan $p < 0.05$ makadilanjutkan dengan analisis post hoc test.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan perlemakan hati tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan aloksan (Gambar 1). Pengamatan histopatologi hati tikus yang diinduksi aloksan dilakukan setelah pemberian nanopartikel kulit jeruk sunkist (*Citrus sinensis* (L.) osbeck) dan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*) dalam bentuk

granul selama 14 hari. Tikus dibedah dan hati diambil untuk dijadikan preparat lalu dilakukan pewarnaan menggunakan metode hematoxilin eosin (HE) dan pengamatan dengan pembesaran okuler 10x dan pembesaran lensa objektif 40x.



Pada kelompok K(+) menunjukkan sel-sel hepatosit polihedral yang tersusun rapat, batas yang jelas dan teratur dengan kapiler sinusoid yang jelas mengarah ke vena sentralis sebagai pusat. Hepatosit memiliki satu atau dua nukleus bulat dengan satu atau dua anak inti

Pada kelompok K(-) menunjukkan adanya gambaran dilatasi sinusoid, degenerasi perlemakan, dan nekrosis, dikarenakan penginduksian aloksan menyebabkan kerusakan jaringan pada organ hati. Pada kelompok P1 masih menunjukkan gambaran dilatasi sinusoid dan nekrosis, tapi tampak perbaikan pada sel yang mengalami degenerasi perlemakan. Pada kelompok P2 masih menunjukkan gambaran dilatasi sinusoid dan nekrosis, tapi tampak perbaikan

pada sel yang mengalami degenerasi perlemakan. Pada kelompok P3 masih menunjukkan gambaran dilatasi sinusoid dan nekrosis, tapi tampak perbaikan pada sel yang mengalami degenerasi perlemakan. Tidak terjadi perubahan yang signifikan. hanya terjadi perubahan yang minimal pada sel yang mengalami degenerasi perlemakan dan setiap perlakuan turun sedikit demi sedikit menjadi lebih baik di Kelompok P3.

Hasil Pengukuran gambaran perlemakan hati tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan aloksan dilihat dari rata-Rata kadar SGOT dan SGPT pada kelima kelompok penelitian setelah pemberian ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist (*Citrus Sinensis* (L.) Osbeck) dan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*)

Tabel 1. Kadar SGPT dan SGOT

Konsentrasi Ekstrak	n	Kadar SGOT dan SGPT (Mean±SD)	
		SGOT	SGPT
K+	3	164,3±48,6	42,0±18,2
K-	3	144±21,6	33,6±4,1
P1	3	136,6±1,52	24,3±1,5
P2	3	131,6±6,4	26,6±0,5
P3	3	111,6±64,3	42,6±7,6

Pada tabel dapat dilihat bahwa nilai rata-rata kadar SGOT tertinggi pada kelompok K+ yaitu 164,3 dan kelompok perlakuan dengan rata-rata SGOT tertinggi pada kelompok P1 yaitu 136,6 dan terendah pada kelompok P3 sedangkan rata-rata SGPT tertinggi pada kelompok P3 yaitu 42,6 dan terendah pada kelompok P1 yaitu 24,3.

Tabel 2. Uji Normalitas SGOT dan SGPT

Kadar	Kelompok	<i>Shapiro-wilk</i>		
		statistic	<i>Df</i>	<i>p-value</i>
SGOT	K+	0,790	15	0,003
	K-			
	P1			
	P2			
	P3			
SGPT	K+	0,833	15	0,010
	K-			
	P1			
	P2			
	P3			

Tabel menunjukkan hasil uji normalitas pada kelompok SGOT yaitu 0,003 dan SGPT 0,010 dimana nilai ($\text{sig} < 0,05$), sehingga penyebaran data pada kedua kelompok terbukti tidak normal, maka pengujian data dapat dilanjutkan menggunakan uji statistic *kruskal-wallis*.

Tabel 3. *Kruskal-wallis* Serum SGOT dan SGPT

Kadar	Kelompok	<i>n</i>	<i>p-value</i>
SGOT	K+	3	0,135
	K-	3	
	P1	3	
	P2	3	
	P3	3	
SGPT	K+	3	0,022
	K-	3	
	P1	3	
	P2	3	

P3	3
----	---

Berdasarkan tabel didapatkan bahwa induksi aloksan dan pemberian kombinasi ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist (*Citrus Sinensis (L.) Osbeck*) dan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*) tidak dapat memengaruhi kadar SGOT dan mempengaruhi kadar SGPT. Untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna, analisis data dilanjutkan dengan uji *mann-whitney*.

Tabel 4. Hasil Uji Mann-Whitney Pada Serum SGOT

Kel	K+	K-	P1	P2	P3
K+	-	0,127	0,513	0,513	0,050
K-	0,127	-	0,376	0,275	0,827
P1	0,513	0,376	-	0,513	0,050
P2	0,513	0,275	0,513	-	0,050
P3	0,050	0,827	0,050	0,050	-

($\alpha = 95\%$; * $p < 0,05$ = terdapat perbedaan bermakna)

Tabel menunjukkan bahwa tidak terdapat penurunan kadar SGOT yang bermakna pada dua kelompok yang berbeda karena nilai ($p > 0,05$).

Tabel 5. Hasil Uji Mann-Whitney Pada Serum SGPT

Kelompok	K+	K-	P1	P2	P3
K+	-	0,827	0,050	0,046	0,513
K-	0,827	-	0,050	0,046	0,127
P1	0,050	0,050	-	0,072	0,050
P2	0,046	0,046	0,072	-	0,046
P3	0,513	0,127	0,050	0,046	-

($\alpha = 95\%$; * $P < 0,05$ = terdapat perbedaan bermakna)

Tabel menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar SGPT yang bermakna pada kelompok K+ terhadap kelompok P2, kelompok K- dengan kelompok P2 dan kelompok P2 terhadap P3 karena nilai ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai rata-rata kadar SGOT tertinggi pada kelompok K+ yaitu 164,3 dan kelompok perlakuan dengan rata-rata SGOT tertinggi pada kelompok P1 yaitu 136,6 dan terendah pada kelompok P3 sedangkan rata-rata SGPT tertinggi pada kelompok P3 yaitu 42,6 dan terendah pada kelompok P1 yaitu 24,3.

Kadar rerata SGOT dan SGPT mencit kelompok kontrol positif (K+) lebih tinggi jika dibandingkan dengan rerata dari kelompok kontrol negatif (K-) pada penelitian ini dapat dipengaruhi oleh induksi aloksan yang diberikan pada tikus. Sejalan dengan penelitian (Rustam, 2019) yang mengungkapkan bahwa terjadi kenaikan kadar SGOT dan SGPT pada tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan karena efek kerusakan dari jaringan akibat aloksan yang mana SGOT dan SGPT tersebut merembes dan bermigrasi ke sirkulasi.

Stres oksidatif memainkan peranan penting pada awal mula dan perkembangan komplikasi kronik dari keadaan diabetes melitus. Penelitian yang dilakukan (Lucchesi et al., 2018) menunjukkan jaringan hati dari tikus diabetes yang tidak diberi tatalaksana apapun mengalami peningkatan yang signifikan pada produksi lipid hydroperoxide oxidant radicals (HP) yang mana sejalan dengan penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, CAT, dan GSH-Px. Stres oksidatif juga diketahui berperan penting pada mekanisme regulasi dari konformitas sel, proliferasi, migrasi dan mekanisme persinyalan matriks ekstraseluler, sehingga dapat mengubah struktur dan permeabilitas membran sel dan organel intraselular, seperti mitokondria, retikulum endoplasma kasar, dan memengaruhi pertukaran ion, serta sintesis protein, dan proses oksidatif. Pembentukan ROS (reactive oxygen species) mungkin juga menyerang lisosom dan DNA sel, membuatnya menjadi lebih rentan terhadap kerusakan akibat produk toksik dan mutase yang mungkin berakhir pada kematian sel. Keadaan hiperglikemia intraselular juga dapat mengaktifasi adenosine dinucleotide phosphate oxidation (NADPH⁺), yang mana mempunyai peran terhadap konversi glukosa menjadi sorbitol. Akumulasi sorbitol pada lingkungan intrasel meningkatkan osmolaritas dan dapat mengakibatkan kerusakan serta kematian sel. Aktivasi jalur poliol pada penderita diabetes secara

langsung akan menurunkan pembentukan enzim antioksidan (GSH-Px), karena proses tersebut tergantung pada tingkat normal NADPH yang berkurang, yang mungkin telah dikonsumsi dalam perubahan glukosa menjadi sorbitol. Sebagai akibatnya, aktivitas antioksidan yang diberikan GSHPX dapat berkurang pada pasien diabetes, sekunder terhadap aktivasi jalur poliol, dan ini sebagian dapat menjelaskan rendahnya tingkat aktivitas enzim tersebut di jaringan hati hewan coba.

Selama kerusakan hati, sel-sel stelata hati diaktifkan menjadi sel-sel miofibroblast yang proliferasif dan fibrogenik, yang mengarah pada penurunan tingkat NO (Nitric Oxide) dan apoptosis sel hepatik. Rangkaian peristiwa pensinyalan dan transkripsional dalam sel stelata mendasari respons fibrogenik terhadap kerusakan hati, dan regulasi pelepasan NO adalah target potensial untuk perlindungan hati. NO memainkan peran penting dalam antagonisme aktivasi sel stelata, penghambatan adhesi trombosit, dan netralisasi radikal bebas oksigen, sehingga mencegah apoptosis sel. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) mengontrol produksi NO, yang adalah bagian dari loop umpan balik negatif untuk memblokir inflamasi dan kerusakan pada sel-sel hati. Inhibisi TNF- α yang dimediasi oleh S-nitrosylation dan aktivitas kaspase adalah mekanisme yang paling banyak dicirikan untuk penghambatan apoptosis oleh NO dan mungkin efektif dalam sel yang secara efisien dapat membatasi inflamasi dan kerusakan. Penurunan ekspresi eNOS pada penyakit hati kronis dapat mengurangi perfusi hati dan mempercepat fibrosis. Oleh karena itu, produksi NO yang dimediasi oleh eNOS hepatik dapat mempertahankan aliran darah arteri dan vena porta yang normal di hati. Kekurangan NO turunan eNOS memperburuk kerusakan hati, dan ekspresi berlebih dari NO turunan eNOS melindungi terhadap kerusakan hati. Pada tikus, aktivitas eNOS berkurang di hati setelah paparan etanol kronis, yang berkorelasi dengan kerusakan hati, terutama aktivasi faktor inflamasi NF- κ B dan ekspresi TNF- α . Aktivitas dan ekspresi eNOS diatur oleh keadaan fosforilasi fosfatidylinositol 3 - kinase (PI3K) dan jalur protein kinase teregulasi ekstraseluler (ERK). Secara keseluruhan, aktivasi eNOS melalui jalur pensinyalan yang bergantung pada PI3K / ERK dikaitkan dengan pengurangan kerusakan hati (Wang et al., 2017).

SGOT dan SGPT merupakan enzim yang sering digunakan dalam mendiagnosis kerusakan pada hati (Prihanti et al., 2019). Nilai normal SGOT untuk pria adalah 6-33 U/L. Nilai normal SGOT untuk wanita 10-25 U/L (Widodo & Chairini, 2020). Rentang nilai normal SGOT pada tikus berkisar 45,7-80,8 U/L (Yuneldi et al., 2018). Selain di dalam hati SGOT juga dapat ditemukan pada organ lain seperti jantung, otot, otak, ginjal dan juga pankreas, Kenaikan kadar SGOT dalam darah dapat mendeteksi nekrosis dari sel hati namun tidak spesifik, kenaikan kadar SGOT juga dapat digunakan untuk mendeteksi kelainan pada jantung, otot, otak, ginjal dan juga pankreas (Mayjen et al., 2022). Nilai normal SGPT untuk pria 3-43 U/L. Nilai normal SGPT untuk wanita 7-29 U/L (Widodo & Chairini, 2020). Rentang nilai normal SGPT pada tikus berkisar 17,5-30,2 U/L (Yuneldi et al., 2018). Selain di dalam hati SGPT juga dapat ditemukan dalam jantung, ginjal, dan otot skeletal namun dalam jumlah yang kecil. Kenaikan kadar SGPT dalam darah dapat mendeteksi nekrosis dari sel hati secara spesifik karena enzim ini banyak ditemukan di dalam hati (Mayjen et al., 2022).

Terlihat pada penelitian bahwa pada kelompok perlakuan, SGOT tertinggi ditemukan pada kelompok P1 yaitu kelompok yang diberikan kombinasi ekstrak 50 mg/kg BB dan terendah pada kelompok P3 yaitu kelompok yang diberikan kombinasi ekstrak 200 mg/kg BB. Hasil ini menggambarkan bahwa semakin tinggi diberikan kombinasi ekstrak maka akan menyebabkan terjadinya penurunan SGOT hati. Sedangkan pada penilaian SGPT terlihat pada penelitian bahwa pada kelompok perlakuan, SGPT tertinggi ditemukan pada P3 yaitu kelompok yang diberikan kombinasi ekstrak 200 mg/kg BB dan terendah pada kelompok P1 yaitu kelompok yang diberikan kombinasi ekstrak 50 mg/kg BB dan terendah pada kelompok. Hasil ini menggambarkan bahwa semakin tinggi diberikan kombinasi ekstrak maka akan menyebabkan terjadinya peningkatan SGPT hati.

Hasil uji *kruskal-wallis* Serum SGOT dan SGPT didapatkan bahwa induksi aloksan dan pemberian kombinasi ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist (*Citrus Sinensis (L.) Osbeck*) dan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*) tidak dapat mempengaruhi kadar SGOT dan mempengaruhi kadar SGPT. Uji lebih lanjut menggunakan uji mann-whitney, pada serum SGOT didapatkan data bahwa tidak terdapat penurunan kadar SGOT yang bermakna pada dua kelompok yang

berbeda karena nilai ($p > 0,05$). Pada Serum SGPT) menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar SGPT yang bermakna pada kelompok K+ terhadap kelompok P2, kelompok K- dengan kelompok P2 dan kelompok P2 terhadap P3 karena nilai ($p < 0,05$).

Hasil penelitian ini menggambarkan bahwa kombinasi ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist (*Citrus Sinensis (L.) Osbeck*) dan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*) menyebabkan terjadinya penurunan SGOT dan SGPT pada hewan percobaan, namun terlihat bahwa terdapat perbedaan signifikan penurunan kadar SGPT pada kelompok K+ terhadap kelompok P2, kelompok K- dengan kelompok P2 dan kelompok P2 terhadap P3. Terjadinya penurunan kadar SGOT dan SGPT setelah diberikan kombinasi ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist (*Citrus Sinensis (L.) Osbeck*) dan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*) dapat dipengaruhi oleh kandungan yang terdapat pada kombinasi ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist (*Citrus Sinensis (L.) Osbeck*) dan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*). Hasil penelitian (Mutia & Sihotang, 2023) menemukan bahwa hasil skrining fitokimia menunjukkan adanya kandungan flavonoid, tannin, saponin, terpenoid, glikosida dan alkaloid. Penelitian (sinata et al., 2020) juga menemukan bahwa berdasarkan hasil skrining fitokimia yang dilakukan menunjukkan bahwa daun jeruk nipis mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid, terpenoid dan flavonoid.

Kandungan flavonoid kombinasi ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist (*Citrus Sinensis (L.) Osbeck*) dan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*) dapat mempengaruhi terhadap penurunan enzim SGPT dan SGOT. Penurunan kadar enzim SGPT dan SGOT merupakan salah satu indikasi kesembuhan sel-sel hati yang mengalami kerusakan yang diakibatkan oleh induksi aloksan setelah pemberian kombinasi ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist (*Citrus Sinensis (L.) Osbeck*) dan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*). Hal ini disebabkan pada kulit jeruk sunkist mengandung kelompok senyawa antara lain flavonoid yang bersifat sebagai antioksidan. Senyawa antioksidan dapat bertindak sebagai penetral radikal bebas yang dihasilkan oleh metabolit parasetamol. Aktivitas antioksidan senyawa flavonoid yang terdapat pada kulit jeruk sunkist dapat dikaitkan dengan potensi hepatoprotektor kulit jeruk Sunkist begitu juga

halnya pada kulit jeruk nipis juga terdapat kandungan flavonoid (Wang et al., 2017)(Sommella et al., 2017).

Senyawa metabolit sekunder (flavonoid dan fenolik) yang berpotensi sebagai antioksidan yang dapat menekan pembentukan lipid peroksida darah tikus yang dirusak hatinya. Mekanisme kerja senyawa antioksidan dengan cara memberikan elektronnya atau menghentikan reaksi dari radikal bebas, sehingga dapat mencegah reaksi rantai berlanjut dari peroksidasi lemak dan juga protein akibat dampak dari radikal bebas. Dengan demikian kerusakan sel lebih lanjut dapat dicegah (Pepe et al., 2018)

KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat penurunan kadar SGPT yang bermakna pada kelompok K+ terhadap kelompok P2, kelompok K- dengan kelompok P2 dan kelompok P2 terhadap P3 karena nilai ($p < 0,05$). Secara histopatologi pada kelompok K(+) menunjukkan sel-sel hepatosit polihedral yang tersusun rapat, batas yang jelas dan teratur dengan kapiler sinusoid yang jelas mengarah ke vena sentralis sebagai pusat. Saran dari peneliti yaitu menyadari bahwa penelitian ini masih belum sempurna, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efektivitas kombinasi ekstrak granul nanopartikel kulit jeruk sunkist dan ekstrak kulit jeruk nipis terhadap gambaran perlemakan hati tikus wistar yang diinduksi dengan aloksan seperti dengan penambahan dosis atau perlakuan.

DAFTAR PUSTAKA

- De Oliveira Caland, R. B., Cadavid, C. O. M., Carmona, L., Peña, L., & De Paula Oliveira, R. (2019). Pasteurized orange juice rich in carotenoids protects *caenorhabditis elegans* against oxidative stress and β -amyloid toxicity through direct and indirect mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5046280>
- Depari, S. A. F., Rambe, D. J. A., Meilando, R., Lisya, C., Mutia, M. S., & Lubis, Y. E. P. (2021). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Sunkist (*Citrus Sinensis* (L.) Osbeck) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Wistar (*Rattus*

- Norvegicus) Dengan Hiperkolesterolemia yang Diinduksi Streptozotocin. *Biospecies*, 14(1), 1–9.
- Eliza, Y., Lubis, P., Malau, R. C., Arianti, R., & Mutia, M. S. (2022). An Effect Of Methanol Extract Sunkist Orange Peel (*Citrus Sinensis* (L .) Osbeck) On Blood Sugar And Cholesterol Levels Wistar Rats (*Rattus Norvegicus*) Induced By Aloxxan. *International Journal of Health and Pharmaceutical (IJHP)*, 2(4), 380–386.
- Linton, J. D., Klassen, R., Jayaraman, V., Walker, H., Brammer, S., Ruparathna, R., Hewage, K., Thomson, J., Jackson, T., Baloi, D., Cooper, D. R., Hojmosse, S. U., Adrien-Kirby, A. J., Sierra, L. A., Pellicer, E., Yepes, V., Giunipero, L. C., Hooker, R. E., Denslow, D., ... Anane, A. (2020). No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における 健康関連指標に関する共分散構造分析Title. *Sustainability (Switzerland)*, 14(2), 1–4. http://www.unpcdc.org/media/15782/sustainable_procurement_practice.pdf <https://europa.eu/capacity4dev/unep/document/briefing-note-sustainable-public-procurement> <http://www.hpw.qld.gov.au/SiteCollectionDocuments/ProcurementGuideIntegratingSustainability>
- Lolok, N., Yuliasri, W. O., & Abdillah, F. A. (2020). *Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (Pandanus amaryllifolius Roxb .) Dan Daun Salam (Syzygium polyanthum Wight .) Pada Tikus Putih Dengan Metode Induksi Aloxxan*. 6(1).
- Lucchesi, A. N., de Freitas, N. T., Cassettari, L. L., Marques, S. F. G., & Spadella, C. T. (2018). Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan-treated rats: A mechanism for diabetic chronic liver disease. *Acta Cirurgica Brasileira*, 28(7), 502–508. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502013000700005>
- Mayjen, J., Moestopo, P., Kembang, P., & Tambaksari, K. (2022). *Analisis Risiko Kadar Enzim SGOT dan SGPT pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Risk Analysis of AST and ALT level in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 Mochamad Rizal Maulana Sutji Kuswarini Universitas Airlangga Abstrak Kata Kunci : Diabetes Melli*. 04(01), 51–55.

- Mellasari, A., S, A. A., Butar-butur, P. S., Mutia, M. S., & Lubis, Y. E. P. (2021). Uji Ekstrak Kulit Jeruk Sunkist pada Kadar Gula Darah dan Struktur. *Majalah Kedokteran Andalas*, 44(4), 253–263.
- Mutia, M. S. (2021). *Ekstrak Kulit Jeruk Sunkist*.
- Mutia, M. S., & Sihotang, W. Y. (2023). Granul Effervesant Ekstrak Kulit Jeruk Sunkist. *PUBLISH BUKU UNPRI PRESS ISBN*, 1(1).
- Nobile, V., Pisati, M., Cestone, E., Insolia, V., Zaccaria, V., & Malfa, G. A. (2022). Antioxidant Efficacy of a Standardized Red Orange (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) Extract in Elderly Subjects: A Randomized, Double Blind, Controlled Study. *Nutrients*, 14(20). <https://doi.org/10.3390/nu14204235>
- Nurmalasari, Y., Rafie, R., Warganegara, E., & Herwisdiane, I. M. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Habbatussauda (*Nigella Sativa*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar Jantan Yang Diinduksi Aloksan Sebagai Upaya Preventif Hiperglikemia. *Prepotif: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 5(1), 408–414. <https://doi.org/10.31004/prepotif.v5i1.1590>
- Pepe, G., Sommella, E., Cianciarulo, D., Ostacolo, C., Manfra, M., Di Sarno, V., Musella, S., Russo, M., Messori, A., Parrino, B., Bertamino, A., Autore, G., Marzocco, S., & Campiglia, P. (2018). Polyphenolic extract from tarocco (*Citrus sinensis* l. osbeck) clone “lempso” exerts anti-inflammatory and antioxidant effects via NF-KB and Nrf-2 activation in murine macrophages. *Nutrients*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/nu10121961>
- Prihanti, G. S., Isnaini, F., Yudistia, R., Faradilla, A., & Rahman, M. (2019). Effect of Black Garlic Extract on Blood Glucose, Lipid Profile, and SGPT-SGOT of Wistar Rats Diabetes Mellitus Model. *Majalah Kedokteran Bandung*, 51(2), 82–87. <https://doi.org/10.15395/mkb.v51n2.1657>
- Rustam, E. (2019). Pengaruh Pemberian Infusa Teh Hijau Terhadap Kadar SGOT dan SGPT Pada Mencit Diabetes Melitus yang diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Higea*, 11(2), 184–194. <http://jurnalfarmasihigea.org/index.php/higea/article/view/237>
- Serang, Y., & Febrianto, Y. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Pada Protekso Pankreas Tikus Diabetes

- yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 1(2), 56–62.
- Sinata et al. (2020). Uji efek analgetik infusa daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (christm.) swing) terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang DIINDUKSI ASAM ASETAT 1%. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 9(1), 2020.
- Sirait, M., Dalimunthe, G. I., Lubis, M. S., & Mambang, D. E. P. (2023). Sediaan krim ekstrak jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* S.) Sebagai Obat luka sayat pada mencit jantan (*Mus musculus*). *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(4), 1515–1522. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v6i4.235>
- Sommella, E., Pagano, F., Pepe, G., Ostacolo, C., Manfra, M., Chieppa, M., Di Sanzo, R., Carabetta, S., Campiglia, P., & Russo, M. (2017). Flavonoid Composition of Tarocco (*Citrus sinensis* L. Osbeck) Clone “Lempso” and Fast Antioxidant Activity Screening by DPPH-UHPLC-PDA-IT-TOF. *Phytochemical Analysis*, 28(6), 521–528. <https://doi.org/10.1002/pca.2701>
- Ulfa, A. M., Nofita, N., & Bonita, B. N. (2021). Uji Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Pada Tikus Jantan Sprague Dawley Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Malahayati*, 3(2), 125–136. <https://doi.org/10.33024/jfm.v3i2.3799>
- Wang, D., Gao, Q., Wang, T., Qian, F., & Wang, Y. (2017). Theanine: The unique amino acid in the tea plant as an oral hepatoprotective agent. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 26(3), 384–391. <https://doi.org/10.6133/apjcn.032017.11>
- Widodo, & Chairini, S. (2020). Gambaran Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT pada Penderita Tuberkulosis Paru. *Jaringan Laboratorium Medis*, 02(01), 34–37.
- Yuneldi, R. F., Saraswati, T. R., & Yuniwati, E. Y. W. (2018). Profile of SGPT and SGOT on Male Rats (*Rattus norvegicus*) Hyperglycemic After Giving Insulin Leaf Extract (*Tithonia diversifolia*). *Biosaintifika*, 10(3), 519–525. <https://doi.org/10.15294/biosaintifika.v10i3.5516>
- Zahra, J. U., Ratnaningtyas, N. I., & Hernayanti, H. (2023). Potensi Ekstrak Etanol *Coprinus comatus* Terhadap Kadar SGOT dan SGPT Pada Tikus Putih

Model Diabetes. *BioEksakta : Jurnal Ilmiah Biologi Unsoed*, 5(1), 7.

<https://doi.org/10.20884/1.bioe.2023.5.1.4739>