

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

The Effectiveness of Sunkist Orange Peel (Citrus sinensis (L.) Osbeck) Ethanol Extract on Blood Sugar Level of Streptozotocin Induced Wistar Rat (Rattus norvegicus) with Hypercholesterolemia

Sania Angelisa F Depari, Daffa Jihan Azmi Rambe, Rifki Meilando, Cut Lisya, Maya Sari Mutia, Yolanda Eliza Putri Lubis.

Universitas Prima Indonesia

Email: mayasarimutia@unprimdn.ac.id

Abstract The Condition of high blood sugar levels in people with diabetes appears to trigger an increase in LDL and decrease HDL level where in people with diabetes the energy obtained by the body comes from the decomposition of fat and protein metabolism. Sunkist orange peel (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) is reported to have antidiabetic, anti-hypercholesterolemia, anti-inflammatory and antioxidant activities. This study aims to find out the effectiveness of Sunkist orange peel ethanol extract (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) on blood sugar levels at doses of 500, 750 and 1000 mg/kgBB. This study used the True Experimental Pre-Test and Post-Test Control Group as research design where sunkist orange peel was extracted by maceration method and was given orally for 14 days to streptozotocin induced wistar rat with hypercholesterolemia. Statistical test results showed that ethanol extract of Sunkist orange peel was able to lower blood sugar levels and cholesterol levels of streptozotocin induced wistar rat with hypercholesterolemia ($p < 0.05$). The most effective dose of Sunkist orange peel ethanol extract in lowering blood sugar levels and cholesterol levels of streptozotocin induced wistar rat with hypercholesterolemia is 1000mg/kgBB.

Keywords: *diabetes mellitus, Sunkist orange peel ethanol extract (Citrus sinensis (L.) Osbeck), blood sugar level, lipid profile, body weight.*

Abstrak Kondisi kadar gula darah yang tinggi pada penderita diabetes ternyata memicu peningkatan LDL dan penurunan HDL dimana pada orang dengan diabetes energi yang didapatkan tubuh berasal dari penguraian lemak dan metabolisme protein. Kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetik, antihiperkolesterolemia, antiinflamasi serta antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dari ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) terhadap kadar gula darah pada dosis 500, 750 dan 1000 mg/kgBB. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *True Experimental Pre-Test and Post-Test Control Group Design* dimana kulit jeruk Sunkist yang diekstraksi dengan metode maserasi diberikan secara oral selama 14 hari pada tikus wistar hiperkolesterolemia yang diinduksi streptozotocin. Hasil pengujian statistik menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist mampu menurunkan kadar gula darah dan kadar kolesterol tikus wistar hiperkolesterolemia yang diinduksi streptozotocin ($p < 0,05$). Dosis ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist yang paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah dan kadar kolesterol tikus wistar hiperkolesterolemia yang di induksi streptozotocin adalah 1000mg/kgBB.

Kata Kunci: *diabetes mellitus, ekstrak kulit jeruk Sunkist (Citrus sinensis (L.) Osbeck), kadar gula darah, profil lipid, berat badan.*

PENDAHULUAN

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 $\pm 8,5$ 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 setelah 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 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 energi 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 mevalonate (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 sebagian senyawa kimia yang berbeda (10).

Citrus dikenal sebagai salah satu sumber yang kaya akan vitamin C, flavonoid, senyawa fenolik, dan pektin. 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 antioksidasi, 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 antihiperglikemia. Jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L) osbeck) adalah hibrida dari dua spesies citrus yaitu *Citrus maxima* atau jeruk bali dan *Citrus reticulate* 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

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

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.

METODOLOGI

Jenis penelitian ini ialah eksperimental laboratorik secara *in vivo*. Bentuk desain penelitian yang dipilih adalah *True Experimental-Pre-Test and Post-Test Control Group Design*.

Tempat dan Waktu

Penelitian dilaksanakan pada tanggal 15 Juni sampai 16 Juli 2020 bertempat di Fakultas kedokteran UNPRI dan pada tanggal 10 Agustus

sampai dengan 10 Oktober 2020 di Pusat Pengembangan Hewan dan Penelitian Sumatera Utara.

Sampel dan Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan, dengan umur 6-8 minggu dan berat badan \pm 200 gram.

Metode Pengumpulan Data

Data dari ekstrak kulit jeruk sunkist (*Citrus Sinensis* (L.) Osbeck) merupakan data primer yang didapatkan melalui proses ekstraksi serta skrining fitokimia yang dilakukan di laboratorium. Data pengujian ekstrak kulit jeruk Sunkist terhadap kadar gula darah tikus wistar yang diinduksi streptozotocin dengan hiperkolesterolemia didapatkan saat penelitian berjalan di laboratorium.

Metode Ekstraksi

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 dengan diaduk sesekali. 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.

Langkah-Langkah Penelitian

1. Pemilihan tikus usia 6-8 minggu dengan berat \pm 200 gr lalu diaklimatisasi dan diberikan pakan tinggi lemak selama 14 hari.
2. Tikus dibagi ke dalam 5 kelompok (kelompok kontrol, standar, perlakuan 1, perlakuan 2 dan perlakuan 3).
3. Seluruh kelompok diinduksi STZ 60 mg/kgBB dan sebelum diinduksi tikus dipuasakan selama 12 jam kemudian diukur berat badan, KGD, dan kolesterol nya menggunakan GCU *Easy Touch*.
4. Tiga hari setelah tikus diinduksi STZ, dilakukan pengukuran berat badan, KGD dan kolesterol.
5. Kelompok kontrol diberikan NaCMC 0,5%, kelompok standar diberikan metformin 250mg/kgBB sebagai kontrol positif, dan kelompok perlakuan masing-masing

diberikan ekstrak dengan dosis 500, 750 dan 1000mg/kgBB selama 14 hari.

6. Setelah perlakuan yang berbeda diberikan selama 14 hari pada setiap kelompok dilakukan pengukuran KGD dan berat badan serta pemeriksaan profil lipid serum dan pembedahan guna mengambil darah dan organ untuk kebutuhan histologis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji skrining fitokimia pada tabel 1 menunjukkan golongan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck).

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia

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	+

Parameter yang diukur dalam penelitian ini adalah kadar gula darah, profil lipid dan berat

badan. Rataan setiap parameter yang diukur diolah secara statistik menggunakan analisa data deskriptif.

Tabel 2. Rataan KGD Puasa

No	Kelompok	Perlakuan		Hasil Akhir
		Pre Induksi STZ	Post Induksi STZ	
1	Kontrol	98,00	416,00	540,33
2	Standar	105,60	432,80	121,80
3	P1 500 mg/kgBB	96,00	450,00	355,00
4	P2 750 mg/kgBB	93,67	502,33	325,00
5	P3 1000 mg/kgBB	95,67	325,00	209,00

Berdasarkan tabel 2 didapatkan peningkatan rata-rata KGD puasa post induksi STZ pada setiap kelompok. Pada kelompok kontrol diabetes yang tidak diberikan pengobatan dan hanya diberikan NaCMC 0,5% 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%.

Tabel 3. Rataan Profil Lipid

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 3 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/kgB.

Tabel 4. Rataan Berat Badan

No	Kelompok	Perlakuan		Hasil Akhir
		Pre-Induksi STZ	Post Induksi ATZ	
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	179,33	166,67	168,33

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

	mg/kgBB				
5	P3 1000	158,67	154,00	169,33	
	mg/kgBB				

didapatkan pada kelompok standar, P1 500 mg/kgBB, P2 750 mg/kgBB dan P3 1000 mg/kgBB masing-masing sebesar 0,70%, 3,58%, 7,06%, dan 2,94%.

Berdasarkan tabel 4 didapatkan peningkatan BB pada kelompok control pada pre dan post induksi STZ maupun hasil akhir. Penurunan BB

Tabel 5. Hasil Uji Normalitas KGD Puasa

No.	Parameter	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
1	KGD Puasa	.222	54	.000	.831	5	.000
2	Profil Lipid	.098	108	.013	.944	1	.000
3	BB	.119	54	.055	.896	5	.000

Berdasarkan hasil uji normalitas dengan *shapiro-wilk* pada tabel 5 didapatkan $p < 0,05$ sehingga disimpulkan bahwa data tidak berdistribusi normal. Oleh karena itu parameter dilanjutkan dengan uji non-parametrik menggunakan *kruskal-wallis*.

Tabel 6. Uji kruskal-wallis KGD Puasa

	Pre Induksi	Post Induksi	Hasil Akhir
Chi-Square	4.063	4.965	14.716
df	4	4	4
Asym p. Sig.	.398	.291	.005

*

Berdasarkan tabel 6 tidak terdapat perbedaan yang signifikan diantara setiap kelompok pada pre dan post induksi STZ ($p > 0,05$). Perbedaan yang signifikan terlihat pada hasil pengukuran KGD puasa akhir ($p < 0,05$).

Tabel 7. Uji kruskal-wallis Profil Lipid

	Chi-Square	df	Asymp. Sig.
Pre Induksi	4.539	4	.338
Post Induksi	8.921	4	.063

TC	15.396	4	.004*
TGA	9.681	4	.046*
LDL	16.034	4	.003*
HDL	4.815	4	.307

Berdasarkan tabel 7 tidak terdapat perbedaan yang signifikan diantara setiap kelompok pada pre dan post induksi STZ ($p > 0,05$). Perbedaan yang signifikan terlihat pada TC akhir ($p < 0,05$).

Tabel 8. Uji kruskal-wallis Berat Badan

	Chi-Square	df	Asymp. Sig.
Pre Induksi	7.515	4	.111
Post Induksi	9.707	4	.046*
Hasil Akhir	10.748	4	.029*

Berdasarkan tabel 8 tidak terdapat perbedaan yang signifikan diantara setiap kelompok pada pre dan post induksi STZ ($p > 0,05$). Perbedaan yang signifikan terlihat pada pengukuran akhir BB ($p < 0,05$).

Tabel 9. Rekapitulasi Uji Mann-Whitney KGD Puasa

No.	Hasil akhir	Kontrol	Standar	P1 500 mg/kgBB	P2 750 mg/kgBB	P3 1000 mg/kgBB
1	Kontrol		.025*	.476	.050	.050
2	Standar			.014*	.025*	.101
3	P1 500 mg/kgBB				.032*	.032*
4	P2 750 mg/kgBB					.275
5	P3 1000 mg/kgBB					

Keterangan : Tanda (*) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 10. Rekapitulasi Uji Mann-Whitney Profil Lipid

No.	TC	Kontrol	Standar	P1 500 mg/kgBB	P2 750 mg/kgBB	P3 1000 mg/kgBB
1.	Kontrol		.024*	.074	.050	.050
	Standar			.014*	.177	.024*
	P1 500 mg/kgBB				.032*	.032*
	P2 750 mg/kgBB					.050
	P3 1000 mg/kgBB					
2	TGA	Kontrol	Standar	P1 500 mg/kgBB	P2 750 mg/kgBB	P3 1000 mg/kgBB
	Kontrol		.456	.157	.513	.513
	Standar			.014*	.764	.180
	P1 500 mg/kgBB				.034*	.034*
	P2 750 mg/kgBB					.050
3	LDL	Kontrol	Standar	P1 500 mg/kgBB	P2 750 mg/kgBB	P3 1000 mg/kgBB
	Kontrol		.024*	.034*	.046*	.050
	Standar			.014*	.050	.024*
	P1 500 mg/kgBB				.032*	.034*
	P2 750 mg/kgBB					.046*

Keterangan : Tanda (*) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Tabel 10. Rekapitulasi Uji Mann-Whitney Berat Badan

No	Post Induksi STZ	Kontrol	Standar	P1 500 mg/kgBB	P2 750 mg/kgBB	P3 1000 mg/kgBB
1	Kontrol		.025*	.034*	.050	.050
	Standar			1.000	.549	.180
	P1 500 mg/kgBB				1.000	.034*

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

		.827			
		P2 750 mg/kgBB			
		P3 1000 mg/kgBB			
Hasil akhir	Kontrol	Standard	P1 500 mg/kgBB	P2 750 mg/kgBB	P3 1000 mg/kgBB
	Kontrol	.025*	.034*	.050	.050
2	Standar		.050	.456	.764
	P1 500 mg/kgBB			.034*	.289
	P2 750 mg/kgBB				.275
	P3 1000 mg/kgBB				

Keterangan: Tanda (*) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Pada penderita diabetes peningkatan kadar glukosa 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 (17)

Kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) kaya akan senyawa fenolik, dengan aktivitas antidiabetik, antioksidan dan pengambil radikal bebas (18). 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 (19).

Flavonoid terbagi dalam dua 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 berfungsi menekan absorpsi karbohidrat pada usus halus dan menghambat proses gluconeogenesis (20).

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). Selain sebagai antihiperkolesterolemia naringin dan hesperidin juga memiliki aktivitas antidiabetik yaitu

dengan cara memperbaiki sel β pankreas sehingga meningkatkan kadar insulin dalam darah (11).

Walaupun tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada uji *kruskal-wallis* KGD puasa pada pre dan post induksi STZ, namun terdapat peningkatan 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 (18).

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. Peningkatan kadar glukosa darah disebabkan oleh terganggunya sel β pankreas oleh perusakan selektif STZ. Hal ini akan menyebabkan terganggunya produksi insulin sehingga terjadi defisiensi insulin (21).

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

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 kontrol diabetes setelah 28 hari perlakuan (18).

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 (17).

Berdasarkan hasil uji *kruskal-wallis* profil lipid tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada pre dan post induksi STZ ($p>0,05$). Namun didapatkan penurunan kadar profil lipid pada kelompok standar dan kelompok ekstrak. Penurunan kadar TC, TGA, dan LDL terbanyak adalah pada kelompok P3 dengan dosis ekstrak 1000 mg/kgBB.

Hasil uji menggunakan *mann-whitney* juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata kadar TC, TGA dan LDL antara kelompok standar dan perlakuan 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 (18).

Berdasarkan hasil uji *kruskal-wallis* berat badan didapatkan perbedaan yang signifikan pada pre dan post induksi STZ ($p<0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rajiv dan kawan-kawan dimana 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 (18).

KESIMPULAN

Dari penelitian yang dilakukan untuk menguji efektivitas ekstrak etanol kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) terhadap kadar gula darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan hiperkolesterolemia yang diinduksi streptozotocin dapat disimpulkan bahwa:

1. Didapatkan pengaruh yang bermakna terhadap kadar gula darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan hiperkolesterolemia yang diinduksi streptozotocin.

2. Dosis terefektif dalam menurunkan kadar gula darah dan profil lipid tikus wistar (*Rattus norvegicus*) adalah 1000 mg/kgBB

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek lain dari ekstrak kulit jeruk sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) bagi kesehatan ataupun menambah parameter penelitian
2. Bagi intansi kesehatan dan pengembangan obat agar dapat mengkaji lebih dalam mengenai manfaat ekstrak kulit jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) serta dosis yang tepat dalam memanfaatkan ekstrak sebagai alternatif penyembuhan.

DAFTAR PUSTAKA

- 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. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017;94:197–205.
- Artha C, Mustika A, Sulistyawati SW. Pengaruh Ekstrak Daun Singawalang Terhadap Kadar LDL Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia. *eJournal Kedokteran Indonesia*. 2017;5(2):105–9.
- Danthy R, Rakanita Y, Mulyani S. Uji Efek Ekstrak Etanol Kulit Terung Ungu Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika Jurna Farmasi*. 2019;XVI(Februari):103–15.
- Hasanah A. Efek Jus Bawang Bombay (*Allium Cepa* Linn.) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin (Stz). *Saintika Medika*. 2017;11(2):92.
- Juanda, D., Budiana, W., & Ridwan, I. M. (2013). Penetapan Kadar Total Fenol dan Aktivitas Antioksidan dari Jus Buah Lima Spesies Jeruk (*Farmasi Galenika*, 02(01), 36–42).
- Malinda H, Rahmawati, Herman H. Gambaran penggunaan obat antidiabetik pada pengobatan pasien diabetes melitus tipe II rawat jalan di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar. *As-Syifaa*. 2015;07(01):93–102.
- McCaa RE, McCaa CS, Read DG, Bower JD, Guyton AC. Increased plasma aldosterone concentration in response to hemodialysis

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

- in nephrectomized man. Vol.31. Circulation research. 1972. 473–480 p.
- 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.
- Muhtadi, Haryoto, Azizah T, Suhendi A, Yen KH. Antidiabetic and antihypercholesterolemic activities of *Citrus sinensis* peel: In vivo study. Natl J Physiology, Pharmacy, and Pharmacology. 2015;5(5):382–5
- Osarumwense PO. Anti-inflammatory Activity of Methanolic and Ethanolic Extracts of *Citrus sinensis* peel (L) Osbeck on Carrageenan induced Paw Oedema in Wistar rats. Journal of Applied Sciences and Environmental Management. 2017;21(6):1223.
- 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).
- 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 Research and Clinical Practice. 2019 Nov 1;157.
- Sah AN, Joshi A, Juyal V, Kumar T. Antidiabetic and hypolipidemic activity of *Citrus medica* Linn.seed extract in streptozotocin induced diabetic rats. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. 2011;3(23):80–4.
- Saputra NT, Suartha IN, Dharmayudha AAGO. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. Buletin Veteriner Udayana. 2018;10(2):116.
- 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 and Chemical Toxicology. 2018;116:86–99.
- Setyabudi C, Tanda S, Santosa WI, Soetaredjo FE, Kimia JT. Studi *in vitro* Ekstrak Kulit Jeruk Purut Untuk Aplikasi Terapi Diabetes Melitus. Jurnal Ilmiah Widya Teknik. 2015;14.
- Sharan. Ekstrak Etanol Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Memperbaiki Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar Jantan Dislipidemia Sama Efektif dengan Statin. Intisari Sains Medis. 2017;8(2):102–9.
- Tarigan Rasiska FM dan RCH. Pemanfaatan ekstrak kulit jeruk dalam mengendalikan ulat *plutella xylostella* tanama kubis skala laboratorium. Jurnal Agroteknosains 2018;02(02):230–7.
- Wahyudi T, Widyastuti SK, Suarsana N. Profil Lipoprotein Plasma Tikus dalam Kondisi Hiperqlikemia Profile Lipoprotein Plasma Rat in Conditions of Hyperglycemia. Indonesia Mediscus Veterinus. 2015;4(2):116–21.
- World Health Organization (WHO). Classification of diabetes mellitus. 2019.
- 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.