



MONOGRAF

PENGARUH EKSTRAK KULIT LIMAU KUIT (*Citrus amblycarpa* Hassk) TERHADAP FUNGSI HEPAR

TINJAUAN TERHADAP KADAR SGOT
& SGPT PADA TIKUS YANG DIBERI
DIET TINGGI LEMAK

PENYUSUN :

Lena Rosida
Dewi Indah Noviana Pratiwi
Roselina Panghiyangani
Juliyatin Putri Utami
Yolanda Sajjida Maghfirah
Aysca Fakhira Amalia



MONOGRAF

PENGARUH EKSTRAK KULIT LIMAU KUIT (*Citrus amblycarpa* Hassk) TERHADAP FUNGSI HEPAR

TINJAUAN TERHADAP KADAR SGOT & SGPT PADA TIKUS
YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK



PENYUSUN

Lena Rosida
Dewi Indah Noviana Pratiwi
Roselina Panghiyangani
Juliyatin Putri Utami
Yolanda Sajjida Maghfirah
Aysca Fakhira Amalia

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
2022**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur dipanjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan Berkah, Rahmat, Karunia, dan RidhoNya, penulis dapat menyelesaikan modul yang berjudul: “Pengaruh Ekstrak Kulit Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk) terhadap Fungsi Hepar, tinjauan terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus (*Rattus novergicus*) yang diberi diet tinggi lemak”. Modul ini disusun sebagai salah satu bentuk pertanggungjawaban ilmiah atas kegiatan penelitian yang dilakukan oleh Tim Peneliti di lingkungan FK ULM. Pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Yth. Bapak Rektor ULM yang telah memberikan kepercayaan dan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penyusunan modul
2. Bapak Ketua LPPM ULM beserta unsumnya yang telah memberikan kesempatan dan kepercayaan kepada penulis untuk penyusunan modul
3. Bapak/Ibu para dosen senior dan rekan-rekan sejawat di FK ULM yang telah memberikan dorongan dan dukungan kepada penulis.

Akhirnya, peneliti mengharapkan agar modul ini dapat memenuhi fungsinya sebagai khasanah ilmu pengetahuan. Peneliti menyadari pula bahwa modul ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat konstruktif dari para pembaca sangat diharapkan, guna perbaikan dan penyempurnaan modul ini. Peneliti tak lupa menyampaikan permohonan maaf jika dalam penulisan modul ini terdapat kekeliruan dan kekurangan. Demikian, dan terima kasih.

Banjarmasin, Desember 2022

Peneliti

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
RINGKASAN	1
BAB 1 PENDAHULUAN	2
BAB 2 OBESITAS	5
BAB 3 ORGAN HEPAR.....	8
BAB 4 ENZIM SGOT DAN SGPT SEBAGAI PENANDA KERUSAKAN FUNGSI HEPAR	11
BAB 5 DIET TINGGI LEMAK.....	13
BAB 6 PENGARUH OBESITAS TERHADAP FUNGSI HEPAR....	15
BAB 7 TANAMAN LIMAU KUIT (<i>Citrus amblycarpa</i> Hassk)	21
BAB 8 PENGARUH EKSTRAK KULIT LIMAU KUIT TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT	25
DAFTAR PUSTAKA	38

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Klasifikasi IMT berdasar Kemenkes RI	7
2	Rerata Nilai SGOT (μ /L) pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan Tikus.....	31
3	Rerata Nilai SGPT (μ /L) pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan Tikus.....	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambaran Histologi Hepar	9
2. Jalur Metabolisme Lipid dan Peran Lipase Inhibitor	16
3. Mekanisme <i>two hit theory</i>	18
4. Mekanisme <i>three hit theory</i>	19
5. Tanaman Jeruk Limau Kuit (<i>Citrus amblycarpa</i> Hassk)	23
6. Alur Penelitian Pengaruh Ekstrak Limau Kuit terhadap Kadar SGOT dan SGPT Tikus Diet Tinggi Lemak	30
7. Rerata Nilai SGOT (μ /L) pada Masing-Masing Perlakuan Kelompok Tikus Diet Tinggi Lemak.....	31
8. Rerata Nilai SGPT (μ /L) pada Masing-Masing Perlakuan	32

RINGKASAN

Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk) adalah salah satu tanaman lokal Kalimantan Selatan. Limau Kuit dikenal sebagai penyedap rasa serta bumbu dapur dalam dunia kuliner masyarakat Banjar. Kulit buah Limau Kuit memiliki manfaat dalam menghambat pembentukan akumulasi lemak berlebihan yang memicu kerusakan fungsi hati, karena kulit Limau Kuit mengandung bahan metabolit sekunder berupa alkaloid, saponin, triterpenoid, tanin, dan flavonoid. Penumpukan lemak dalam hati memicu reaksi adaptasi mitokondria dan menghasilkan senyawa radikal bebas yang berpotensi merusak mitokondria. Kerusakan mitokondria dalam hati ditandai dengan naiknya kadar enzim hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk) terhadap kadar enzim hati berupa serum *glutamate* oksaloasetat transaminase (SGOT) dan serum *glutamate*-piruvat transaminase (SGPT) pada tikus (*Rattus novergicus*) yang diberi diet tinggi lemak.

Metode yang digunakan adalah *true experimental design dengan posttest with control group design* menggunakan 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok normal (KI), kelompok diet tinggi lemak (KII), kelompok diet tinggi lemak yang diberi orlistat (KIII), kelompok perlakuan ekstrak kulit Limau Kuit dengan varian konsentrasi 200 mg/KgBB (KIV), 300 mg/KgBB (KV), dan 400 mg/KgBB (KVI) yang diberikan selama 6 minggu. Data yang didapat dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas ragam antar kelompok dengan *Levene's test*. Berdasarkan hasil uji, nilai SGOT dan SGPT tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), kemudian dilakukan uji transformasi data didapatkan $p < 0,05$. Uji homogenitas menunjukkan data tidak homogen ($p = 0,000$). Dengan demikian data diuji menggunakan *Kruskal Wallis* dengan tingkat kepercayaan 95%.

Hasil penelitian didapatkan rerata SGOT pada KI $169,50 \pm 51,52$, KII $137,50 \pm 41,29$, KIII $113,00 \pm 52,51$, KIV $239,25 \pm 123,46$, KV $186,25 \pm 47,46$, KVI $137,50 \pm 6,13$ ($p = 0,307$). Rerata kadar SGPT K I $64,25 \pm 18,11$, K II $57,00 \pm 12,03$, K III $61,50 \pm 32,15$, K IV $109,25 \pm 70,23$, K V $60,00 \pm 19,52$, K VI $46,25 \pm 6,70$ ($p = 0,544$). Kesimpulan penelitian ini adalah tidak terdapat pengaruh ekstrak kulit Limau Kuit yang bermakna terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus (*Rattus Novergicus*) yang diberi diet tinggi lemak.

BAB 1

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan penyakit yang ditimbulkan oleh masuknya jumlah asupan kalori yang berlebihan ke dalam tubuh dan tidak diimbangi dengan aktivitas fisik yang seimbang (Pondaag *et. al.*, 2014). Selain itu, pola makan masyarakat *modern* yang bergeser ke arah makanan tinggi kalori dan tinggi lemak merupakan penyebab utama meningkatnya angka obesitas. Data Riskesdas tahun 2018 di Provinsi Kalimantan Selatan menunjukkan tingkat prevalensi obesitas pada kelompok usia dewasa 18 tahun ke atas sebesar 12,72% pada laki-laki dan 26,64% pada perempuan, dengan angka tertinggi diraih oleh Banjarmasin yaitu sebesar 19,47% pada kelompok laki-laki usia dewasa, dan 31,59% pada perempuan usia dewasa sebagai peringkat kedua setelah Kotabaru dengan angka 31,70% (Riskesdas, 2018).

Diet tinggi lemak dapat menyebabkan peningkatan hidrolisis lipid dengan bantuan enzim lipase menjadi monogliserol dan asam lemak bebas (*free fatty acid*) yang akan berakumulasi pada jaringan adiposa sehingga mengakibatkan obesitas. Diet tinggi lemak juga menyebabkan hiperinsulinemia dan penumpukan lemak visceral yang berakibat pada peningkatan *free fatty acid* menuju liver (Mawarti dkk, 2013). Peningkatan masuknya asam lemak bebas ke dalam hepar mengakibatkan terjadinya peningkatan sintesis trigliserida dan penurunan ekspor trigliserida. Hal tersebut menyebabkan steatosis (akumulasi lemak) ke dalam hepar. Ini diperparah dengan terjadinya penurunan daya proteksi hepar terhadap lemak dikarenakan kadar adiponektin yang berkurang pada penderita obesitas (Sen *et. al.*, 2013).

Penumpukan lemak dalam hepar memicu reaksi adaptasi mitokondria dan menghasilkan senyawa radikal bebas yang berpotensi tinggi merusak mitokondria. Kerusakan mitokondria dalam hepar ditandai dengan naiknya kadar enzim hepar yaitu serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) dan serum *glutamic pyruvic transaminase* (SGPT). Pemeriksaan serum terutama enzim transaminase yang terdiri dari enzim SGOT dan SGPT, terbukti paling praktis dan paling sering digunakan

sebagai parameter untuk mengukur banyaknya kerusakan hepar. Peningkatan aktivitas enzim SGOT dan SGPT menjadi petunjuk terjadinya kerusakan hepar, karena kondisi selain hepar yang berpengaruh terhadap kadar enzim ini sangat sedikit dalam serum (Mutia, 2021).

Peningkatan kadar serum SGOT dan SGPT pada pasien dengan kasus perlemakan hepar non alkoholik dapat diperbaiki dengan memberikan obat antihiperlipidemia dan antioksidan. Namun, beberapa obat sintetik yang berfungsi sebagai antihiperlipidemia dan antioksidan menimbulkan efek samping berupa gangguan fungsi hepar. Berdasarkan hal tersebut, maka diperlukan obat alternatif lain yang dapat diperoleh langsung dari alam seperti tanaman herbal yang mudah didapat, ekonomis, dan tidak hanya berfungsi sebagai antiobesitas, tapi juga hepatoprotektor, contohnya seperti kulit jeruk. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Mutia (2021) yang menemukan bahwa tanaman herbal berupa ekstrak kulit jeruk Sunkist berperan sebagai hepatoprotektor karena dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT hepar pada tikus yang diinduksi parasetamol.

Salah satu tanaman herbal khas Kalimantan Selatan yang mudah ditemukan adalah tanaman Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk). Limau Kuit merupakan buah jeruk khas lokal dari Kalimantan Selatan dan dikenal sebagai penyedap rasa serta bumbu dapur dalam dunia kuliner masyarakat Banjar. Salah satu pusat produksi buah jeruk Limau Kuit yaitu di Desa Sungai Tuan Kecamatan Astambul. Penelitian Irwan *et. al.*, (2020) mengemukakan bahwa Limau Kuit mengandung bahan aktif metabolit sekunder berupa alkaloid, saponin, triterpenoid, tanin, dan flavonoid. Flavonoid utama jeruk tersebut antara lain naringin, narirutin, dan hesperidin. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Devy *et. al.* (2010) disebutkan bahwa *multiple* komponen dalam sari jeruk berpengaruh dalam menghambat pembentukan akumulasi lemak. Flavonoid berperan sebagai lipase inhibitor yang mencegah obesitas. Selain itu, flavonoid juga berpengaruh penting dalam membersihkan dan menangkal radikal bebas. Bagian kulit buah jeruk memiliki kadar senyawa flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan bagian buah yang lain, hal ini merujuk pada penelitian sebelumnya yaitu Okwu (2008) yang meneliti kandungan flavonoid pada jeruk nipis, serta Huang *et. al.* (2020) yang

meneliti kandungan flavonoid pada bagian buah dan kulit jeruk dengan 8 spesies jenis jeruk yang berbeda.

Berdasarkan latar belakang di atas, diperlukan penelitian tentang pengaruh ekstrak kulit buah Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk) dalam menghambat terjadinya akumulasi lemak berlebihan dalam tubuh pengidap berat badan lebih dan obesitas yang mengakibatkan berbagai perubahan metabolik tubuh khususnya fungsi hepar yang akan berkembang menjadi beragam penyakit serius seperti penyakit kardiovaskuler, sirosis, liver *failure*, hipertensi porta, serta karsinoma hepatoseluler hingga berujung pada kematian apabila tidak diatasi (Adiwinata *et. al.*, 2015).

BAB 2

OBESITAS

Obesitas merupakan penyakit yang ditimbulkan oleh masuknya jumlah asupan kalori yang berlebihan ke dalam tubuh dan tidak diimbangi dengan aktivitas fisik yang seimbang (Pondaag *et. al.*, 2014). Selain itu, pola makan masyarakat *modern* yang bergeser ke arah makanan tinggi kalori dan tinggi lemak merupakan penyebab utama meningkatnya angka obesitas.

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendefinisikan kelebihan berat badan dan obesitas sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang menghadirkan risiko masalah kesehatan. Terlepas dari definisi yang relatif sederhana ini, obesitas adalah penyakit multifaktorial yang dihasilkan dari asupan energi makanan melebihi pengeluarannya (Chooi *et. al.*, 2019).

Berbagai faktor genetik, sosial, ekonomi, dan pribadi memengaruhi keseimbangan energi intake yang berperan terhadap kejadian peningkatan berat badan dan obesitas. Faktor-faktor yang dapat berpengaruh tinggi terhadap kejadian obesitas di antaranya yaitu pola asupan makan, tingkat pendidikan dan pekerjaan, intensitas aktivitas fisik, durasi tidur, faktor psikologis, jenis kelamin serta usia (Swinburn *et. al.*, 2011). Pengaruh standar makanan secara global yang telah berubah secara signifikan selama setengah abad terakhir juga telah memberikan kontribusi yang signifikan terhadap peningkatan obesitas, dengan banyaknya makanan yang murah, nyaman, dan tinggi kalori. Secara khusus, peningkatan kandungan karbohidrat dan lemak dalam makanan dikaitkan dengan peningkatan obesitas (Li dkk, 2019).

Profil Kesehatan Provinsi Kalimantan Selatan tahun 2017, menunjukkan bahwa Kota Banjarmasin menempati urutan atas dengan daerah tertinggi penderita obesitas yaitu sebesar 15,4% penderita obesitas di usia dewasa >18 tahun, sedangkan pada tahun 2018, Riskesdas mencatat angka obesitas di Banjarmasin sebesar 19,47% dalam rentang usia dewasa. Hal ini menunjukkan bahwa angka kejadian obesitas di Kalimantan Selatan tergolong tinggi (Riskesdas, 2018).

Hal ini dipengaruhi oleh budaya masyarakat Banjar yang suka makan makanan manis, dan tinggi lemak. Pernyataan ini juga didukung oleh data Riskesdas tahun 2018, bahwa Kalimantan Selatan tercatat sebagai peringkat pertama di Indonesia dengan perilaku konsumsi makanan manis ≥ 1 kali sehari, dengan angka 54,8% melebihi angka rata-rata nasional yaitu 40,1% dan konsumsi minuman manis ≥ 1 kali sehari tertinggi di Indonesia yaitu 70,82% melebihi angka rata-rata nasional yaitu 61,27%. Perilaku mengkonsumsi makanan asin dalam 1-6 kali perminggu sebesar 52,4% dan makanan tinggi lemak dan kolesterol serta gorengan 1-6 kali perminggu sebesar 50,1% melebihi rata-rata nasional yaitu 45%. Kebiasaan makan makanan manis, asin, dan berlemak ini juga merupakan salah satu faktor yang menjadikan tingginya kejadian obesitas di Kalimantan Selatan (Riskesdas, 2018).

Efek akibat obesitas terutama yang dipengaruhi oleh diet tinggi lemak, salah satunya menyebabkan terjadinya perlemakan hepar. Perlemakan hepar adalah penimbunan lemak melebihi normal di hepar. Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya perlemakan hepar. Pada obesitas terjadi penurunan kadar adiponektin yang berakibat terhadap penurunan daya proteksi hepar terhadap lemak sehingga mengakibatkan terjadinya resistensi insulin dan berakhir pada kerusakan hepar. Perlemakan hepar menyebabkan penurunan fungsi hepar dan berpotensi menimbulkan komplikasi seperti fibrosis, sirosis, karsinoma hepatoseluler, hingga kematian (Putri *et. al.*, 2017).

Penentuan obesitas pada individu dewasa dilakukan dengan mengukur antropometri menggunakan indeks massa tubuh (IMT) dengan perhitungan berikut:

$$\text{IMT} = \text{berat badan (kg)} : \text{tinggi badan (m)}^2$$

Hasil pengukuran tersebut disesuaikan dengan tabel klasifikasi IMT berdasar Kemenkes RI (2018):

Tabel 1. Klasifikasi IMT berdasar Kemenkes RI (2018)

Klasifikasi	IMT
Berat badan kurang (Underweight)	<18,5
Berat Badan Normal	18,5-22,9
Kelebihan Berat Badan (Overweight)	23-24,9
Obesitas	25-29,9
Obesitas II	≥30

Tikus dikategorikan obesitas apabila mengalami kenaikan berat badan >20% dari berat badan awal (Li *et. al.*, 2019). Cara perhitungan penambahan berat badan tikus yaitu dengan mengukur berat badan tikus setelah 6 minggu dikurang berat badan awal lalu hasilnya dibagi dengan berat badan awal kemudian dikali 100%, dengan rumus sebagai berikut:

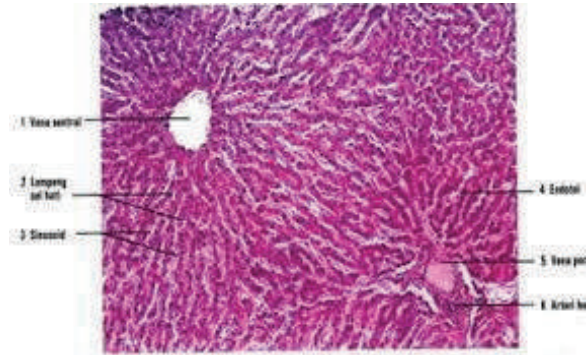
$$\text{Penambahan berat badan} = \frac{\text{berat badan setelah 6 minggu} - \text{berat badan awal}}{\text{berat badan awal}} \times 100\%$$

BAB 3

ORGAN HEPAR

Hepar adalah organ terbesar tubuh dalam rongga abdomen yang terletak di sebagian besar kuadran kanan atas abdomen dan berfungsi sebagai pusat metabolisme tubuh. Hepar terletak di atas *cavitas abdominalis* dan di bawah diafragma, dengan tekstur yang lunak dan lentur. Sebagian hepar terletak di bawah *arcus costalis dexter*. Diafragma bagian kanan memisahkan hepar dari paru-paru, *pericardium*, dan jantung (Snell, 2012). Hepar juga memiliki 5 permukaan yaitu *facies superior*, *facies inferior*, *facies dekstra*, *facies anterior*, dan *facies posterior*. Peritoneum hampir menyelubungi seluruh permukaan hepar kecuali area telanjang (*bare area*) pada *facies posterior hepatic* (Eroschenko, 2012). Pembuluh-pembuluh darah yang mengalirkan darah ke hepar adalah *arteria hepatica propria* (30%) dan vena porta (70%). Arteri hepatica merupakan pembuluh darah utama yang membawa darah mengandung oksigen masuk ke dalam hepar (Eroschenko, 2012; Sulaiman, 2007).

Secara histologis, hepar tersusun atas *lobulus hepaticus* dengan vena sentralis sebagai pusatnya. Vena sentralis dikelilingi oleh *lamina hepatotyca* (lempeng sel hepar), yaitu hepatosit dan sinusoid ke arah perifer. Jaringan ikat membentuk *spatium portale* (portal area), tempat cabang-cabang arteri hepatica, vena porta hepatis, pembuluh limfe dan duktus biliaris. Sinusoid hepar adalah saluran darah yang berliku-liku pada hepar. Struktur dan jalur sinusoid yang berliku di hepar berfungsi untuk pertukaran zat antara hepatosit dan darah. Selain itu, sinusoid hepar juga mengandung makrofag yang disebut sel *Kupffer* (*Macrophagocytus stellatus*), terletak di sisi luminal sel endotel (Eroschenko, 2012) seperti pada (Gambar 1) berikut.



Gambar 1. Gambaran Histologi Hepar

Benda-benda asing pada hepar akan difagosit oleh sel Kupfer. Terdapat celah *disse* yang terletak di antara hepatosit dan sel pembatas sinusoid. Pada celah *disse* tersebut, terdapat mikrovili hepatosit, terkadang sel penyimpan lemak (sel Ito), dan serat retikulin halus yang membentuk rangka hepar. Setiap hepatosit berbatasan dengan sinusoid pembuluh darah sehingga hepatosit dapat membuang serta mengabsorpsi zat-zat racun dan hasil pencernaan yang masih bisa digunakan. Hepatosit juga melepaskan bermacam molekul biosintetik ke dalam aliran darah untuk digunakan di seluruh tubuh (Gartner *et. al.*, 2007).

Hepar memiliki tiga fungsi dasar yaitu membentuk dan mensekresikan empedu ke dalam *tractus intestinalis*, berpengaruh dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein serta sebagai penyaring darah, serta menyingkirkan bakteri dan benda asing lain yang masuk ke dalam darah dari rongga intestinum. Hepar menghasilkan pigmen empedu dari hemoglobin sel darah merah dan mengekskresi garam empedu (Snell, 2012).

Cairan empedu yang dihasilkan dan dikeluarkan oleh hepar merupakan fungsi eksokrin. Karakteristik cairan empedu berwarna hijau, berupa agak kental terdiri atas air, ion-ion, kolesterol, fosfolipid, bilirubin glukuronida dan asam empedu. Sedangkan fungsi endokrin hepar yaitu mensintesis dan melepaskan protein plasma dan komponennya, seperti fibrinogen, urea, albumin, protrombin dan lipoprotein, serta dapat menyimpan glikogen dan lemak untuk dilepaskan selama jarak antara

waktu makan, melakukan glukoneogenesis atau pembentukan molekul glukosa baru dari sumber-sumber selain karbohidrat (asam amino dan lemak) serta mentranspor IgA ke dalam cairan empedu, dan selanjutnya ke dalam lumen usus (Snell, 2012).

Salah satu fungsi hepar yaitu untuk metabolisme lemak. Cairan empedu yang dihasilkan oleh hepar berfungsi untuk membantu memecah lemak supaya lemak lebih mudah dicerna tubuh. Lemak yang telah dipecah oleh hepar bisa disimpan menjadi lemak di hepar dan juga bisa dikeluarkan dalam bentuk energi. Pada saat mencerna makanan, sebagian besar kolesterol dan fosfolipid yang diabsorpsi dari saluran pencernaan masuk ke dalam kilomikron. Kilomikron terdiri atas trigliserida, 9% fosfolipid, 3% kolesterol dan 1% apoprotein B. Kira-kira satu jam setelah makan makanan yang mengandung lemak tinggi, konsentrasi kilomikron dalam plasma meningkat 1 sampai 2 persen dari total plasma. Kilomikron akan berpindah dari sirkulasi darah sewaktu melalui kapiler jaringan adiposa atau hepar yang mengandung banyak enzim lipoprotein lipase yang aktif dalam menghidrolisis trigliserida dari kilomikron pada saat trigliserida menempel di dinding endotel, sehingga asam lemak dan gliserol dapat dilepaskan. Asam lemak akan berdifusi ke dalam sel jaringan adiposa dan ke dalam sel hepar, kemudian akan disintesis kembali menjadi trigliserida (Guyton dan Hall, 2014).

BAB 4

ENZIM SGOT DAN SGPT SEBAGAI PENANDA KERUSAKAN HEPAR

Hepar mampu menyekresikan enzim-enzim transaminase saat selnya mengalami gangguan. Transaminase merupakan indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hepar. Enzim transaminase tersebut adalah serum *glutamat oksalo transaminase* (SGOT) atau *aspartate aminotransferase* (AST) dan serum *glutamat piruvat transaminase* (SGPT) atau *alanin aminotransferase* (ALT).

Enzim SGOT banyak ditemukan pada paru-paru, otot jantung, otot rangka, tulang, eritrosit, ginjal, pankreas, dan otak. SGOT akan segera terdeteksi di dalam sirkulasi perifer apabila terjadi suatu trauma atau nekrosis pada jaringan. Hal ini diduga karena bebasnya enzim intraseluler dari sel-sel yang rusak ke dalam sirkulasi. Kadar SGOT pada pemeriksaan laboratorium tidak hanya digunakan untuk menilai kerusakan hepar, namun juga pada jaringan lain selain hepar misalnya pada jantung. Enzim SGOT berfungsi untuk mengubah aspartate dan alfa-ketoglutarat menjadi oxaloasetat dan glutamate. Terdapat 2 isoenzim, yaitu AST 1 merupakan isoenzim sitosol yang terutama berada dalam sel darah merah dan jantung. Kemudian AST 2 merupakan isoenzim mitokondria yang predominan dalam sel hati (Sacher dan McPerson, 2011). Sementara itu, enzim SGPT banyak terdapat pada hepar namun hanya sedikit ada pada jantung, ginjal, dan otot rangka. Jika terjadi kerusakan pada hepar maka kadar SGOT dan SGPT akan meningkat (Sacher dan McPerson, 2011).

SGOT dan SGPT seringkali digunakan untuk *screening enzyme*, meskipun tes ini bukan satu-satunya penanda fungsi hepar. SGOT dan SGPT adalah parameter dasar untuk mendiagnosis serta mem-*follow up* kelainan fungsi hepar. Kadar SGOT dan SGPT serum akan meningkat pada hampir semua penyakit hepar. Secara keseluruhan, aktivitas SGPT lebih spesifik untuk mendeteksi penyakit hepar pada penyakit asimtomatik, seperti pada kasus perlemakan hepar. Peningkatan konsentrasi SGPT dalam serum menunjukkan akibat kerusakan sel hepar pada perlemakan hepar (Loomba dan Sanyal, 2013).

Uji profil enzim hepar sering menjadi satu-satunya penunjuk adanya kerusakan pada sel hepar untuk mendeteksi penurunan fungsi hepar. Enzim transaminase berupa SGOT dan SGPT merupakan enzim yang paling sering digunakan karena paling praktis sebagai indikator untuk mengukur banyaknya kerusakan hepar serta sangat sedikit kondisi selain hepar yang berpengaruh terhadap kadar kedua enzim ini dalam serum. Kadar SGOT dan SGPT dihitung menggunakan metode IFCC (*Internasional Federation of Clinical Chemistry*) dengan spektrofotometer (Mutia, 2021).

Cara perhitungan SGOT dan SGPT mengikuti rumus berikut (Indarto, 2013):

$$\begin{aligned} \text{Nilai SGOT/SGPT} &= \Delta A \times \text{faktor Panjang gelombang} \\ &= (A_2 - A_1) / 2 \times 1745 \text{ U/I} \end{aligned}$$

Keterangan :

A = Absorbansi

A1 = Absorbansi pada menit ke-1

A2 = Absorbansi pada menit ke-2

BAB 5

DIET TINGGI LEMAK

Diet tinggi lemak adalah pakan yang dibuat dengan campuran bahan yang mengandung kadar lemak tinggi. Pada manusia, diet tinggi lemak berpotensi menimbulkan berbagai gangguan metabolisme seperti obesitas, penurunan aktifitas lipolisis, penurunan sekresi dan sensitifitas leptin, apoptosis neuron hipotalamus, kerusakan metabolisme mitokondria serta resistensi insulin (Lestari *et. al.* 2021).

Diet tinggi lemak yang diberikan untuk tikus berdasarkan penelitian Lestari, *et. al.* (2021) adalah campuran pakan *Hi-Grow Medicated 551* (30 %), kuning telur itik (10 %), minyak kelapa (30 %), tepung terigu (5 %), jagung (24,9%), dan asam kolat (0,1%). Komposisi diet tinggi lemak pada penelitian ini mengacu pada penelitian Lestari, *et. al.* (2021) tersebut dengan beberapa modifikasi bahan dengan mengganti *Hi-Grow Medicated 551* menjadi *Hi-Pro Vite* Pokphand, mengganti minyak kelapa dengan krosvet, dan tidak menggunakan asam kolat. Diet tinggi lemak pada tikus dikategorikan sebagai pakan yang mengandung lemak >30% kebutuhan energi (Ali, Amalia, Supitjah, 2015). Tikus yang diberikan pakan 20 gram sehari memiliki kebutuhan energi sebesar 64,44 kkal, sehingga pakan tinggi lemak harus lebih dari 20,58 kkal (>30% dari 64,44 kkal)

Dalam komposisi pembuatan diet tinggi lemak, kuning telur dipilih karena merupakan bagian telur yang tinggi akan kolesterol, seperti pada penelitian Nisa *et. al.* (2017). Sekitar 65% dari kuning telur merupakan lipoprotein kompleks. Lipid kuning telur terdiri dari 70-75% trigliserida, 40% kolesterol, dan 20-25% fosfolipid. Kolesterol pada kuning telur itik lebih tinggi dibanding kuning telur ayam. Tepung terigu memiliki kandungan lemak yang lebih tinggi (1,20 % lemak setiap 100 gr) dibanding tepung lain seperti tepung sagu ataupun tepung olahan lain. Jagung juga ditambahkan karena memiliki karbohidrat serta lemak yang cukup tinggi. Jagung mengandung karbohidrat yang terdiri dari pati, serat kasar, dan pentosan. Selain itu,

satu biji jagung mengandung lemak sekitar 1,2 – 5,0 % dan umumnya dalam bentuk trigliserida (Risalia, 2019).

Krosvet dipilih karena memiliki kandungan energi tinggi (720 kkal/100 gr), kadar lemak lebih tinggi (99%) dibanding mentega biasa yang memiliki kadar lemak lebih rendah (81%) serta mengandung karbohidrat yang lebih tinggi (76,38%) dibanding mentega biasa (68,97%) (Risalia, 2019).

Pemberian diet tinggi lemak bertujuan untuk membuat tikus obesitas dan perlemakan hepar sehingga berpengaruh terhadap penurunan fungsi hepar tikus yang ditandai dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT (Lestari *et. al.*, 2021; Sacher dan McPerson, 2011).

BAB 6

PENGARUH OBESITAS TERHADAP FUNGSI HEPAR

Diet tinggi lemak dapat menginduksi obesitas. Keadaan ini dapat mengakibatkan peningkatan penimbunan lemak dalam hepar yang menimbulkan peningkatan jumlah asetil KoA dalam sel hepar untuk menghasilkan kolesterol (Nisa dkk., 2017). Penimbunan lemak yang berlebihan di dalam sel hepar disebut sebagai perlemakan hepar. Penelitian oleh Firdous *et. al.* (2020) membuktikan bahwa diet tinggi lemak dianggap sebagai faktor penyebab utama yang bertanggungjawab terhadap kejadian perlemakan hepar karena berkaitan dengan kelainan pada indeks profil lipid dan metabolisme.

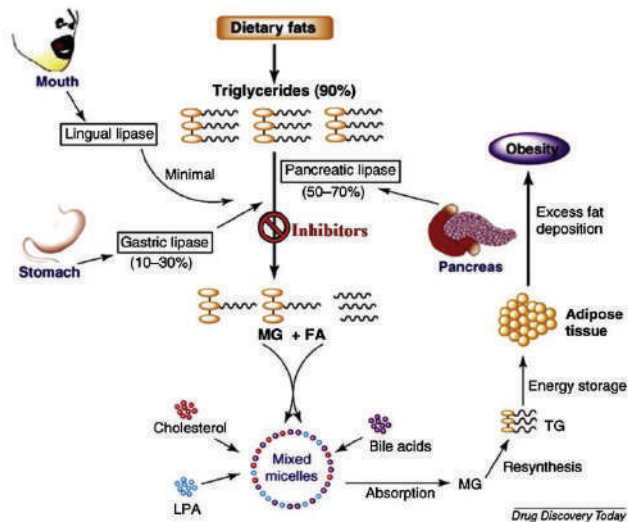
Obesitas dapat menyebabkan peningkatan kadar lemak bebas yang akan berakibat pada peningkatan kadar trigliserida dan *very low density lipoprotein* (VLDL). Kadar trigliserida yang meningkat ini juga otomatis akan meningkatkan lemak di dalam hepar sehingga membentuk perlemakan hepar. *World Gastroenterology Organization* (2014) mendefinisikan perlemakan hepar sebagai kondisi akumulasi lemak berlebihan dalam bentuk trigliserida (steatosis) pada hepar yang secara histologis mengenai > 5% dari hepatosit (LaBrecque *et.al.*, 2014). Peningkatan akumulasi trigliserida pada hepar juga menimbulkan respon inflamasi yang dapat berkembang menjadi sirosis dan kanker hepar (Yustiani dan Arif, 2018).

World Gastroenterology Organization (WGO) pada tahun 2012 mencatat kejadian perlemakan hepar di dunia mencapai 6.437 juta jiwa (Pang *et. al.*, 2015). Pria lebih banyak mengalami perlemakan hepar dibanding dengan wanita. Insiden penyakit perlemakan hepar meningkat pesat, terutama di negara-negara Barat. Hal ini dipengaruhi oleh meningkatnya tingkat obesitas (Sari dan Hery, 2012).

Salah satu faktor risiko tinggi terjadinya perlemakan hepar adalah obesitas yang juga dapat memicu kenaikan kadar SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*). Penumpukkan jaringan adiposa pada tubuh penderita obesitas menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan metabolisme lemak dan karbohidrat. Pada obesitas, lemak akan

berakumulasi di tempat yang tidak lazim seperti hepar, akibatnya terjadi akumulasi lemak dalam sel hepar yang akan menambah beban kerja sel hepar, sehingga sel-sel hepar tersebut rawan mengalami penurunan fungsi. Terganggunya metabolisme menyebabkan peningkatan enzim transaminase berupa SGPT yang diproduksi oleh hepar, sehingga Enzim yang normalnya berada di intra sel ini akan masuk ke dalam darah (Hasan, 2006).

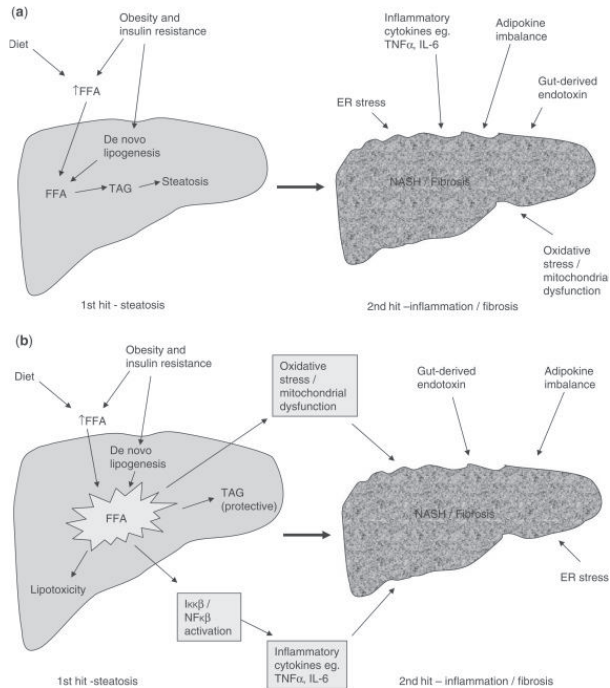
Penyebab perlemakan hepar belum diketahui secara pasti sampai sekarang. Namun, banyak faktor yang dikaitkan dengan penyakit ini. Salah satu faktor yang paling berpengaruh dalam perlemakan hepar adalah konsumsi diet tinggi lemak (Nurpalah, 2018). Diet tinggi lemak yang masuk ke dalam sistem pencernaan akan mengalami hidrolisis lemak berbasis trigliserida. Trigliserida, dengan bantuan enzim lipase berupa pankreas lipase dan *gastric* lipase akan dihidrolisis menjadi monogliserol dan asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*) yang selanjutnya akan berakumulasi dan mengalami resintesis di dalam jaringan adiposa, seperti terlihat pada Gambar 2 berikut. Akumulasi lemak yang berlebihan dalam jaringan adiposa akan memunculkan obesitas yang nantinya akan berakibat pada perlemakan hepar (Liu *et. al.*, 2020).



Gambar 2. Jalur Metabolisme Lipid dan Peran Lipase Inhibitor

Teori awal patogenesis perlemakan hepar dijelaskan dalam istilah "hipotesis dua pukulan" (*two hit theory*) seperti terlihat pada (Gambar 3) di bawah. Hit pertama ditandai oleh peningkatan lemak hepar lebih dari 5% yang ditandai dengan akumulasi trigliserida hepar dan resistensi insulin. Akumulasi lemak di hepar akan berdampak pada respon imun berupa infiltrasi makrofag dan *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1) yang meningkat serta penimbunan asam lemak bebas pada hepar yang akan mengaktifkan sinyal IKK-B/NF-kB dan selanjutnya akan memicu peningkatan ekspresi sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , interleukin-6 (IL-6), interleukin 1-beta (IL-1 β), dan aktivasi sel kupfer yang akhirnya menyebabkan kerusakan hepar. Selain itu, jalur ini juga bisa mengakibatkan resistensi insulin (Liu *et. al.*, 2020). Resistensi insulin yang disertai dengan gangguan lipolisis perifer akan meningkatkan jumlah asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*/FFA) masuk ke dalam hepar. Hal ini terjadi karena kegagalan insulin untuk menekan hormon *sensitive lipase*, sehingga menyebabkan lebih banyak FFA yang akan dilepaskan dari jaringan adiposa (Hossain *et. al.*, 2016). Peningkatan kadar insulin dan resistensi insulin juga mendorong sintesis trigliserida terus menerus di hepar. Kedua sumber trigliserida ini mengakibatkan akumulasi lipid dalam hepatosit yang menyebabkan steatosis hepar makrovesikular (Fang *et. al.*, 2018).

Bertambahnya massa jaringan lemak tubuh, khususnya pada obesitas sentral, juga akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas yang ikut serta berakumulasi ke dalam sel hepar. Hal ini akan meningkatkan terjadinya oksidasi dan esterifikasi lemak. Hepar kemudian akan beradaptasi dengan cara *mitochondrial fatty acid β -oxidation*, dan *re-esterifikasi* asam lemak bebas menjadi trigliserida yang selanjutnya dieksport sebagai VLDL (*very low density lipoprotein*). Apabila terjadi ketidakseimbangan antara sintesa *Free Fatty Acid* yang berlebihan dibanding mengeksporkannya sebagai VLDL, maka akan terjadi steatosis hepar (Kodariah dan Ria, 2020). Selain itu, percobaan pada hewan didapatkan stres oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lipid dalam organel sel, khususnya pada mitokondria yang mengakibatkan disfungsi sampai kerusakan sel mitokondria. Proses ini disebut sebagai hit kedua (Imajo *et. al.*, 2013).

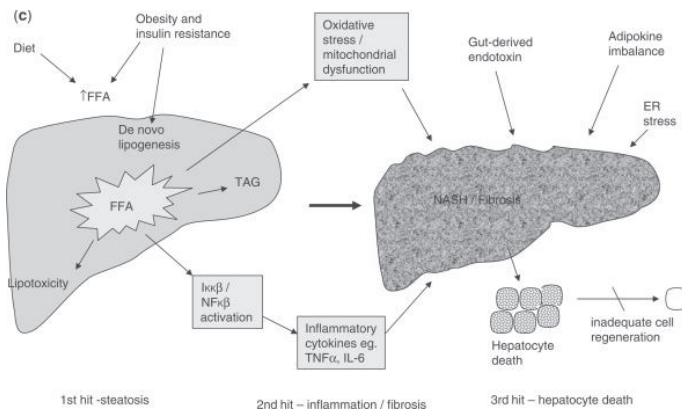


Gambar 3. Mekanisme *two hit theory*

Peningkatan stress oksidatif sendiri dapat juga terjadi karena aktivasi jalur IKK-B/NF-kB, resistensi insulin, peningkatan konsentrasi endotoksin di hepar, dan menurunnya aktivitas anti oksidan (Kodariah dan Ria, 2020). Peningkatan senyawa radikal bebas berupa *Reactive Oxygen Species* (ROS) dari akumulasi lemak di hepar juga akan menginduksi stress oksidatif dan memicu kerusakan mitokondria dan inflamasi kronik *low-grade* pada hepar. Peningkatan kadar stress oksidatif dan inflamasi yang mendasari "hit" yang kedua ini, juga akan meningkatkan lipid peroxidase yang akan mengaktifkan sel-sel stelata penyebab steatohepatitis dan fibrogenesis (Manna *et. al.*, 2015). Stress oksidatif yang terjadi di hepar, apabila melebihi kemampuan perlawanan anti oksidan, maka aktivasi sel stelata dan sitokin *pro-inflamasi* juga akan berkembang menjadi inflamasi progresif, pembengkakan

hepatosit dan kematian sel, pembentukan badan Mallory, serta fibrosis (Cleveland *et. al.*, 2018).

Hipotesis yang banyak diterima saat ini adalah *the three hit theory* seperti gambar berikut (Gambar 4). Teori ini sama seperti teori sebelumnya, yaitu pada *hit* pertama terjadi penumpukan lemak di sel hepar yang dipengaruhi oleh penyakit metabolik seperti obesitas, dislipidemia dan diabetes mellitus tipe II. Asam lemak bebas masuk ke hepar melalui sirkulasi darah, kemudian akan dimetabolisme lebih lanjut di dalam hepar menjadi trigliserida. *Hit* yang kedua yaitu terbentuknya stres oksidatif, peroksidasi lipid, dan endotoksin di hepatosit. *Hit* yang ketiga adalah dengan terjadinya kedua *hit* tersebut, maka akan terjadi kematian sel, fibrosis hepar dan infiltrasi sel inflamasi. Dalam hepar yang sehat, kematian sel merangsang replikasi hepatosit matur untuk menggantikan sel-sel yang mati dan menyusun kembali fungsi jaringan normal. Namun, dengan adanya stres oksidatif dari *hit* kedua akan menghambat proses replikasi hepatosit matur yang mengakibatkan perluasan populasi sel progenitor hepatik (sel oval). Sel-sel ini dapat berdiferensiasi menjadi sel mirip hepatosit dan berkorelasi terhadap proses fibrosis. Aktivasi sel-sel ini juga berkaitan dengan terjadinya karsinogenesis hepatoseluler. karena itu, kematian sel dengan gangguan proliferasi sel progenitor hepatosit disebut sebagai “*hit* ketiga” (Loomba dan Sanyal, 2013).



Gambar 4. Mekanisme *Three Hit Theory*

Teori terbaru yang diterima secara umum adalah "*multiple-hit model*", yang melibatkan disfungsi metabolisme yang lebih luas dikarenakan adanya interaksi faktor genetik dan lingkungan serta perubahan antara berbagai organ dan jaringan, termasuk jaringan adiposa, pankreas, usus, dan hepar (Manna *et. al.*, 2015). Teori sebelumnya yaitu "*second hit*" dan "*three hit*" awal tidak dapat lagi sepenuhnya menjelaskan patogenesis perlemakan hepar yang melibatkan banyak faktor. Percobaan yang dilakukan dalam beberapa dekade terakhir menunjukkan bahwa mikrobioma usus memainkan Pengaruh kunci dalam patogenesis perlemakan hepar non alkohol melalui *Gut-liver axis* (GLA) (Cleveland *et. al.*, 2018).

Penelitian lain yang berfokus pada kecenderungan genetik juga menemukan berbagai varian gen yang dapat mengubah metabolisme lipid dan gula di hepar serta di jaringan lain seperti jaringan adiposa yang juga berpengaruh terhadap mekanisme patogenesis perlemakan hepar. Mengingat sifat multifaktorial ini, sampai saat ini, masih belum ada indikator tunggal yang dapat secara tepat menjelaskan patogenesis perlemakan hepar (Cleveland *et. al.*, 2018). Akumulasi lemak hepar yang disebabkan oleh obesitas dan resistensi insulin diduga lebih cenderung ke dalam mekanisme hit pertama (Dyson *et. al.*, 2014).

Enzim aminotransferase merupakan enzim yang paling sering dikaitkan dengan kerusakan hepar. Enzim ini mengkatalisis transfer reversibel dari satu gugus amino antara asam amino dan asam *alfa-keto*, yang berfungsi dalam pembentukan asam-asam amino yang dibutuhkan untuk membangun protein hepar. Salah satunya adalah *alanine aminotransferase* (ALT) yang mentransfer satu gugus amino antara alanin dan asam *alfa-keto glutamate* (Sacher dan McPerson, 2011).

BAB 7

TANAMAN LIMAU KUIT (*Citrus amblycarpa* Hassk)

Jeruk merupakan salah satu tanaman yang terdiri dari sekitar 40 spesies tersebar di Indonesia. Jeruk juga merupakan buah yang umum dikonsumsi dan digunakan sebagai obat herbal, salah satunya Limau Kuit. Limau Kuit merupakan jenis jeruk lokal khas Kalimantan Selatan. Salah satu sentra penghasil Limau Kuit di Kalimantan Selatan adalah Desa Sungai Tuan Kecamatan Astambul. Jeruk Limau Kuit mempunyai kesamaan dengan limau Sundai dari Sumatera Barat dan jeruk Jungga yang berasal dari Sumatera Utara (Irwan dan Junaidi, 2014).

Penelitian tentang tanaman Limau Kuit sampai saat ini masih belum banyak, namun terdapat beberapa penelitian yang telah memberikan nama ilmiah untuk Limau Kuit seperti pada penelitian Ariyani dkk. (2018) dengan memberi nama *Citrus hystrix* D.C. yang merupakan nama yang sudah sangat terkenal untuk jeruk purut, dan penelitian dari Puslit Biologi LIPI (2017) yang memberi nama ilmiah Limau Kuit sebagai *Citrus amblycarpa Oeschse* yang merupakan nama untuk jeruk limau atau jeruk limo. Berdasarkan hasil determinasi oleh Laboratorium FMIPA Universitas Lambung Mangkurat sendiri telah memberi nama ilmiah Limau Kuit sebagai *Citrus amblycarpa* Hassk. Limau Kuit merupakan salah satu jenis buah jeruk terkenal dan kerap digunakan sebagai penyedap rasa dan pelengkap makanan. Senyawa seperti alkaloid, saponin, steroid, tanin, flavonoid, triterpenoid yang terkandung dalam Limau Kuit merupakan senyawa metabolit sekunder yang bermanfaat.

Metabolit sekunder merupakan senyawa yang memiliki peran bagi tumbuhan dalam pertahanan, serta memberikan karakteristik yang khas dalam bentuk senyawa warna. Metabolit sekunder juga berfungsi sebagai penanda dan pengatur metabolisme primer. Metabolit primer adalah senyawa yang terlibat langsung dalam pertumbuhan tanaman seperti karbohidrat, protein, lemak, dan asam nukleat. Hormon pertumbuhan merupakan salah satu contoh metabolit sekunder yang berfungsi sebagai pengatur aktivitas metabolisme sel dan pertumbuhan suatu tumbuhan. Metabolisme sekunder menghasilkan senyawa-senyawa khusus dalam jumlah besar yang diperlukan untuk

pertahanan dan adaptasi bagi tumbuhan, meskipun secara fungsi tidak memiliki peranan dalam membantu pertumbuhan dan perkembangan tumbuhan seperti metabolit primer, namun tetap dibutuhkan bagi tumbuhan (Julianto, 2019).

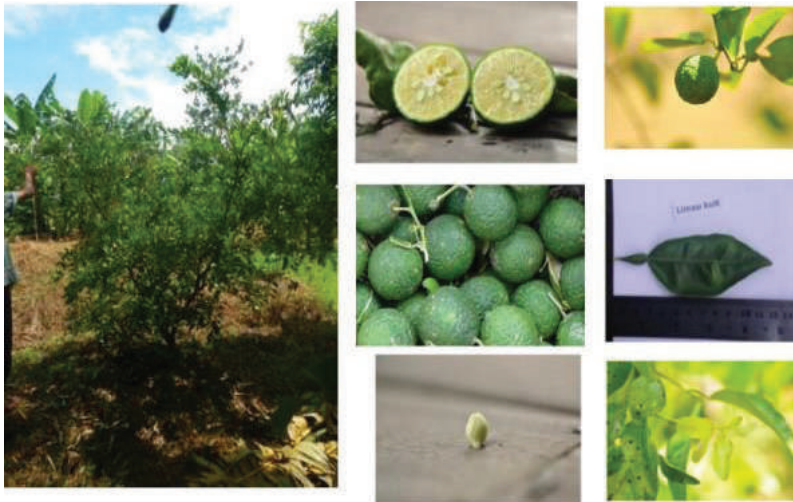
Jeruk Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk) berdasarkan taksonomi menurut hasil determinasi yang dilakukan di Laboratorium FMIPA Universitas Lambung Mangkurat pada Februari 2022 adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Super divisi	: Spermatophyta (Menghasil biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan Berbunga)
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Sapindales
Family	: Rutaceae
Genus	: Citrus
Spesies	: <i>Citrus amblycarpa</i> Hassk

Berdasarkan determinasi tersebut, tanaman Limau Kuit termasuk tumbuhan perdu, dengan tinggi 3-5 m. Daun berbentuk majemuk menyirip beranak, tangkai daun melebar menyerupai anak daun, berbentuk bulat telur sampai lonjong, pangkal membundar atau tumpul, ujung daun tumpul hingga meruncing. Panjang daun sekitar 8-15 cm, lebar 2-6 cm, kedua permukaan licin dengan bintik-bintik kecil berwarna jernih. Permukaan atas daun berwarna hijau tua agak mengkilap sedangkan permukaan bawahnya hijau muda atau hijau kekuningan, buram, dan jika diremas baunya harum. Batang pohon memiliki banyak duri. Akar pohon berbentuk tunggang. Buah Limau Kuit bercirikan warna hijau tua ketika muda dan menjadi agak kekuningan ketika tua, bulat telur, diameter 4-5 cm, terlihat kulit buah cukup tebal pada saat dibelah, dan permukaan kulit buah Limau Kuit kasar karena terdapat banyak tonjolan seperti terlihat pada Gambar 5 berikut. Bunga dari tumbuhan ini berbentuk bintang dan berwarna putih kemerah-merahan atau kekuningan.

Jeruk ini memiliki nama lokal Limau Kuit dan jumlah varitas relatif (rata-rata jumlah pohon/KK dan % KK) sebanyak 1 - 2 pohon/KK, 50% KK. Tanaman ini biasanya berbunga pada bulan Oktober, sedangkan berbuah pada bulan Juni – Juli.

Perkiraan produktivitas dari tanaman ini yaitu sekitar 1000-1500 biji per pohon (Ishak *et. al.*, 2019).



Gambar 5. Tanaman Jeruk Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk)

Kulit jeruk Limau Kuit seringkali dibuang begitu saja, padahal limbah kulit jeruk Limau Kuit masih dapat diolah untuk mendapatkan kandungan flavonoid yang sangat bermanfaat bagi tubuh. Flavonoid adalah zat metabolit sekunder yang konsentrasinya paling tinggi ada pada bagian kulit, berdasarkan penelitian Okwu (2008) yang meneliti kandungan jeruk nipis serta Huang *et. al.*, (2020) yang meneliti kandungan jeruk dalam spesies yang berbeda-beda.

Flavonoid berperan sebagai lipase inhibitor dalam mencegah terjadinya obesitas. Flavonoid juga memiliki aktivitas antioksidan yang berguna untuk mencegah pembentukan radikal bebas. Flavonoid terutama hesperidin dan nobiletin dari ekstrak kulit jeruk, bekerja sebagai antiobesitas baik dengan cara langsung dengan memodulasi mRNA gen atau dengan sintesis protein serta menghambat pelepasan mediator inflamasi pada jaringan adiposity (Huang *et. al.*, 2020). Flavonoid jenis narirutin dan hesperidin juga memiliki kemampuan mengobservasi stimulus

dalam lipolisis dan menurunkan akumulasi trigliserida dalam adiposit. Ekstraksi tersebut juga menurunkan akumulasi lipid total dan sintase asam lemak (Gosslau *et. al.*, 2018).

Penelitian oleh Nashucha *et. al.*, (2019) menemukan bahwa ekstrak kulit Limau Kuit yang diekstraksi dengan pelarut aquadest memiliki kadar aktivitas antioksidan yang sangat kuat dengan hasil IC50 sebesar 39,041 ppm, sedangkan vitamin C pada Limau Kuit memiliki nilai IC50 6,407 ppm yang termasuk kategori aktivitas antioksidan yang dalam range kuat.

Antioksidan adalah suatu molekul yang dapat menetralkan radikal bebas dalam tubuh. Antioksidan bekerja dengan cara memperlambat dan mencegah proses reaksi oksidasi yang memproduksi radikal bebas dan menyebabkan kerusakan sel, termasuk pada sel hepar. Antioksidan memiliki banyak fungsi, salah satu pengaruh dari antioksidan adalah sebagai hepatoprotektif yaitu melindungi hepar dari proses stres oksidatif (Gosslau *et. al.*, 2018). Penelitian oleh Jurnal *et. al.*, (2014) berupa tinjauan pustaka penderita perlemakan hepar yang diberikan terapi antioksidan dapat memperbaiki fungsi hepar dan gambaran histopatologis hepar.

BAB 8

PENGARUH EKSTRAK KULIT LIMAU KUIT TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS DIET TINGGI LEMAK

A. Metode

Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh pemberian ekstrak kulit buah Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk) terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus yang diberi diet tinggi lemak. Metode yang dipakai dalam studi ini adalah *true experimental design* dengan *post test with control group design* menggunakan 6 kelompok perlakuan. Penelitian ini menggunakan sampel tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur Wistar, usia 6-8 minggu dan berat 200-300 g. Teknik penentuan sampel menggunakan *simple random sampling* yang mana pemilihan sampel dilakukan secara acak. Sampel dalam penelitian ini dihitung berdasarkan rumus Federer (1977) dengan rumus $(t - 1)(n - 1) \geq 15$, dengan t sebagai jumlah kelompok penelitian dan n sebagai jumlah ulangan sampel. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok, maka perhitungan jumlah ulangan sampel minimal berdasarkan rumus tersebut adalah 4 ekor tikus per kelompok. Pembagian kelompok tersebut yaitu sebagai berikut:

- a. Kelompok Kontrol (KI),
- b. Kelompok induksi diet tinggi lemak (KD/KII),
- c. KD + Orlistat (KIII)
- d. KD + ekstrak Limau Kuit 200 mg/KgBB (KIV)
- e. KD + ekstrak Limau Kuit 300 mg/KgBB (KV), dan
- f. KD + ekstrak Limau Kuit 400 mg/KgBB (KVI).

Variabel bebas pada penelitian ini adalah variasi konsentrasi ekstrak kulit Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk) pada konsentrasi 200, 300 dan 400 mg/kgBB. Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar SGOT dan SGPT (μ/L). Prosedur penelitian yang dilakukan adalah:

1. Pembuatan Etik penelitian

2. Determinasi Tanaman

Determinasi dilakukan pada bulan Februari 2022 di Laboratorium Biologi Dasar, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, berdasarkan sertifikat hasil uji nomor 030/LB.LABDASAR/II/2022.

3. Pembuatan Ekstrak Kulit Limau Kuit

Pembuatan ekstrak kulit buah Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk) dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Biomolekuler FK ULM. Proedur pembuatan ekstrak kulit Limau Kuit sebagai berikut:

- 1) Tahap pertama yaitu dengan membersihkan dan memisahkan kulit buah Limau Kuit dari buahnya lalu dicacah menjadi bagian-bagian kecil.
- 2) Kulit Limau Kuit selanjutnya dikeringkan dengan cara diangin-anginkan di udara dan tidak terkena sinar matahari langsung yang dilanjutkan dengan dioven dalam oven DO-GFL selama 12 jam dalam suhu 40°C.
- 3) Kulit buah Limau Kuit yang telah kering diekstraksi dengan metode maserasi (proses perendaman bahan dengan pelarut yang sesuai dengan senyawa aktif) selama 5 hari dengan pelarut etanol 70%.
- 4) Hasil residu yang terkumpul akan dimaserasi kembali selama 3 hari.
- 5) Ekstrak yang sudah terkumpul diuapkan menggunakan *rotary evaporator* selanjutnya diencerkan dengan 10% DMSO sehingga didapatkan hasil berupa ekstrak. Ekstrak yang sudah jadi dimasukkan ke dalam pot.

4. Pembuatan Suspensi Orlistat

- 1) Pembuatan suspensi orlistat dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Biomolekuler FK ULM menggunakan obat Xenical® yang mengandung orlistat 120 mg dalam bentuk kapsul.
- 2) Orlistat diukur dengan neraca analitik Gibertini sampai didapatkan dosis 15,6 mg/KgBB/hari untuk dosis 1 tikus dalam 1 hari berdasarkan acuan dari Patonah *et. al.*, (2017).

- 3) Orlistat yang diperlukan untuk 1 ekor tikus adalah 4,68 mg/300 g. Dosis tersebut kemudian dicampurkan dengan 1 ml NaCl 0,9% /tikus/hari, agar menjadi suspensi untuk diberikan pada tikus kelompok induksi diet tinggi lemak + Orlistat (KIII).
5. Pembuatan pakan diet tinggi lemak
- 1) Bahan pembuatan pakan tinggi lemak untuk 1 kali resep berdasarkan modifikasi penelitian Lestari *et. al.*, (2021) yaitu *Hi-Pro-Vite* CP511B Pokphand 551 300 gram, kuning telur itik 100 gram, krosvet 300 gram, tepung terigu 50 gram, dan jagung giling 200 gram.
 - 2) Semua bahan dicampurkan ke dalam wadah kemudian diaduk sampai adonan menyatu dengan sempurna. Total dari campuran bahan tersebut berjumlah 950 gram. Setelah itu, adonan dibagi menjadi 20 gram (64,4 kkal) dan dibentuk bulat-bulat untuk satu ekor tikus per hari menggunakan timbangan elektronik *Kitchen scale* SF-400.
6. Prosedur Penelitian Hewan Coba

Prosedur penelitian untuk membuat hewan coba tikus yang diberi diet tinggi lemak:

- 1) Hewan uji ditimbang berat badannya dan dipelihara dalam kandang tersendiri dibawah suhu terkontrol (21-23 °C) dan kelembapan rata-rata pada 50±5%, serta kondisi gelap terang masing-masing 12 jam. Kandang yang digunakan berukuran 43 cm x 35 cm x 3 cm dan terbuat dari plastik dengan penutup kayu serta kawat.
- 2) Semua tikus diadaptasi dengan pemberian pakan standar selama satu minggu pertama, selanjutnya tikus dikelompokkan menjadi kelompok yang diberi pakan standar dan kelompok yang diinduksi diet tinggi lemak. Masing-masing kelompok tikus diberikan pakan sebanyak 20 gram sehari selama 6 minggu. Semua berat badan tikus diukur setiap satu minggu sekali. Tikus yang mengalami kenaikan berat badan >20% dari berat badan awal (tikus yang dikategorikan obesitas) kemudian akan dibagi lagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok pakan standar

akan menjadi kelompok kontrol (KI) dan kelompok yang diberi diet tinggi lemak akan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan.

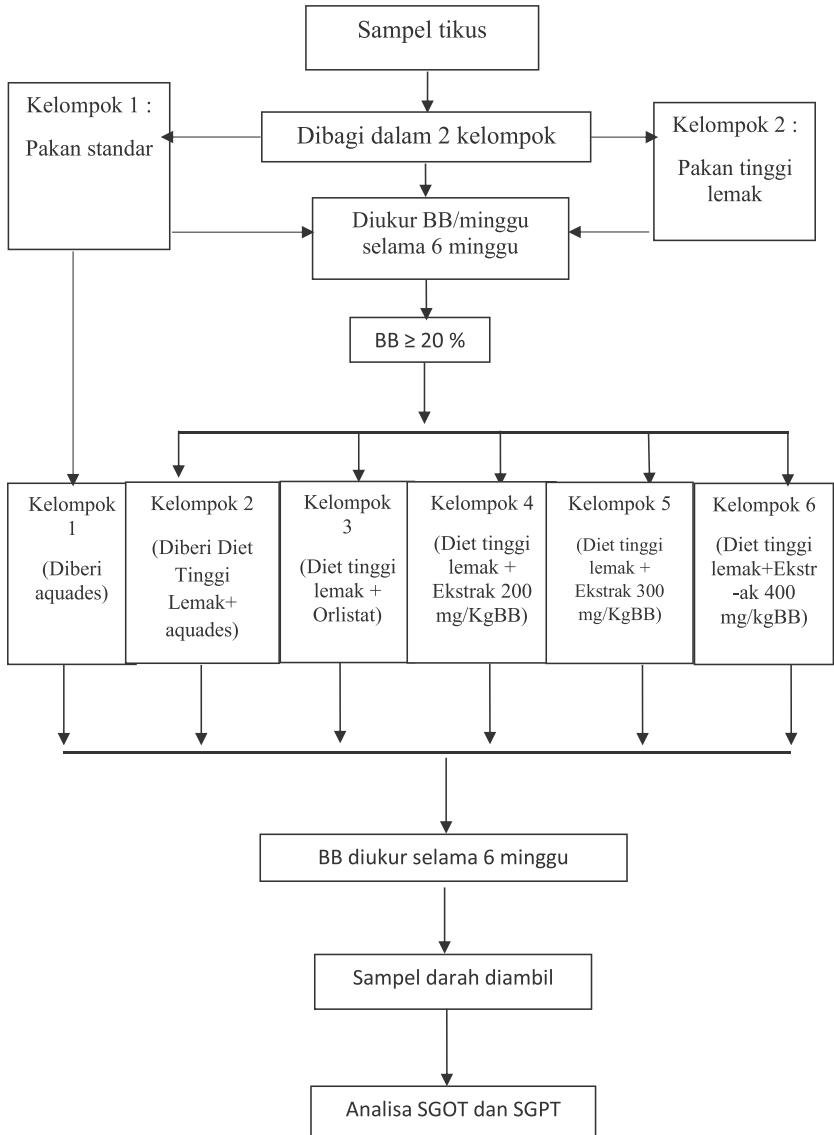
- 3) Tikus yang telah dibagi menjadi 6 kelompok diberi pakan secara *ad libitum*. Pemberian pakan dilakukan bersamaan pemberian perlakuan sesuai kelompok masing-masing setiap hari sampai 6 minggu. Pemberian perlakuan dilakukan dengan memasukkan cairan aquades 1 ml untuk setiap ekor tikus pada KI dan KII, 1 ml suspensi orlistat untuk setiap ekor tikus pada KIII, dan ekstrak kulit Limau Kuit sebanyak 1 ml untuk setiap ekor tikus pada KIV, KV, dan KVI sesuai variasi dosis yang diberikan. Semua perlakuan tersebut menggunakan sonde lambung.
- 4) Berat badan tikus ditimbang setiap satu minggu sekali sampai minggu ke-6. Pada akhir periode, tikus akan diperiksa darahnya.
- 5) Pengambilan darah pada tikus dilakukan pada waktu yang berbeda sesudah tikus memenuhi kriteria perlakuan selama 6 minggu. Tikus dipuaskan selama 12 jam, kemudian disuntikkan obat anestesi berupa *ketamine* 50 mg/KgBB sebanyak 0,2 cc dengan spuit 1 cc secara *intramuscular* pada paha bagian lateral.
- 6) Selanjutnya dilakukan palpitasi pada area dada untuk mengetahui letak posisi jantung hewan coba. Area dada dibersihkan menggunakan alkohol, kemudian diambil sampel darahnya pada jantung hewan coba secara perlahan-lahan dengan aspirasi menggunakan spuit 3 cc. Sampel darah yang sudah diambil, dimasukkan ke dalam tabung EDTA (*Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*) ukuran 3 ml.
- 7) Sampel darah yang telah diperoleh segera dikirimkan ke Laboratorium Biokimia dan Biomolekuler Fakultas Kedokteran ULM Banjarbaru untuk dilakukan pemeriksaan SGOT dan SGPT.

7. Pengukuran kadar SGOT dan SGPT

- 1) Darah tikus yang sudah diambil segera dikirimkan ke Laboratorium Biokimia dan Biomolekuler Fakultas Kedokteran Banjarbaru untuk

pembuatan plasma dengan menggunakan *sentrifuge* selama 5 menit dengan kecepatan 5000 rpm. Kadar SGOT dan SGPT dihitung menggunakan metode IFCC (*Internasional Federation of Clinical Chemistry*) dengan spektrofotometer (Roosdiana dkk, 2019).

- 2) Disiapkan reagen kerja untuk pengukuran SGOT dan SGPT, dengan *Alanine aminotransferase* (EC 2.6.1.2.) untuk SGOT. Peparasi SGOT adalah dengan mencampurkan reagen 1 (TRIS *buffer*, L-*Aspartat*, MDH dan LDH) dan reagen 2 (2-*Oxoglutarate* dan NADH) dengan perbandingan 4 : 1 sesuai kebutuhan. Preparasi SGPT dengan mencampurkan reagen 1 (TRIS *buffer*, L-*Alanine* dan LDH) dan reagen 2 (2-*Oxoglutarate* dan NADH) dengan perbandingan 4 : 1 sesuai kebutuhan. Dihomogenkan (Hasni *et. al.*, 2018).
- 3) Disediakan satu buah tabung reaksi. Dimasukkan 0,1 ml sampel plasma darah ke dalam tabung. Ditambahkan 1 ml *working reagent* SGOT. Dihomogenkan.
- 4) Dinyalakan alat spektrofotometer dengan panjang gelombang 340 nm. Selanjutnya dipindahkan pada kuvet dengan $37 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, tunggu 1 menit. Dibaca absorbansi awalnya (A_1). Waktu mulai dihitung saat plasma dan reagen dicampur karena telah terjadi reaksi enzimatik.
- 5) Dilakukan pengukuran dan pembacaan absorbansinya lagi setelah 2 menit (A_2) dengan panjang gelombang sebesar 340 nm. Dari kedua absorbansinya, didapatkan rata-rata beda absorbansi per menit ($\Delta A/\text{menit}$) dan dikalikan dengan faktor panjang gelombang yang digunakan, yaitu 1745 dari panjang gelombang 340 nm (Indarto, 2013).
- 6) Dilakukan perhitungan SGOT dan SGPT sesuai rumus perhitungan.



Gambar 6. Alur Penelitian Pengaruh Ekstrak Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk) terhadap Fungsi Hepar Tikus

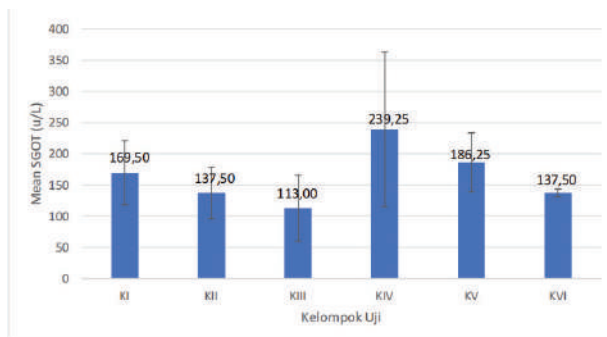
Seluruh data dikumpulkan dan dianalisis secara komputersasi dibantu perangkat lunak berupa program statistik SPSS. Data yang didapat dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas ragam antar kelompok dengan *Levene's test*. Berdasarkan hasil uji, nilai SGOT dan SGPT tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), kemudian dilakukan uji transformasi data didapatkan $p < 0,05$. Uji homogenitas menunjukkan data tidak homogen ($p = 0,000$). Dengan demikian data diuji menggunakan *Kruskal Wallis* dengan tingkat kepercayaan 95%.

B. Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian memperlihatkan rerata kadar SGOT pada masing-masing kelompok perlakuan seperti terlihat pada Tabel 2 dan Gambar 7 berikut:

Tabel 2. Rerata Nilai SGOT pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan Tikus

Perlakuan	Mean \pm SD (μ/L)	Nilai P
K I (Kontrol)	169,50 \pm 51,52	0,307
K II (Diet tinggi lemak+ Aquades)	137,50 \pm 41,29	
K III (Diet tinggi lemak+ Orlistat)	113,00 \pm 52,51	
K IV (Diet tinggi lemak+ekstrak 200)	239,25 \pm 123,46	
K V (Diet tinggi lemak+ekstrak 300)	186,25 \pm 47,46	
K VI (Diet tinggi lemak+ekstrak 400)	137,50 \pm 6,13	



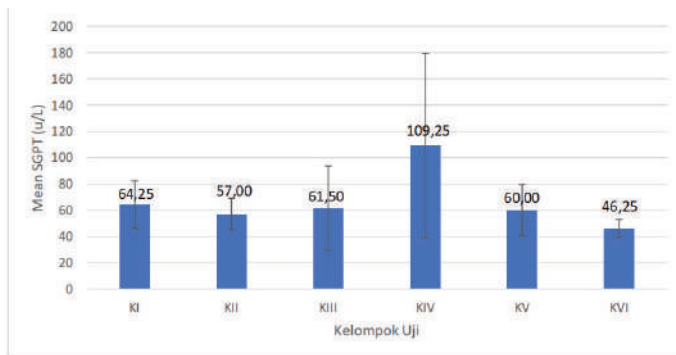
Gambar 7. Rerata Nilai SGOT (μ/L) pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan Tikus

Berdasarkan Gambar 7 di atas, dapat terlihat bahwa rerata SGOT tertinggi yaitu pada perlakuan KIV sebesar 239,25 μL , dan rerata SGOT terendah pada perlakuan KIII yaitu sebesar 113,00 μL . Hasil uji statistik nonparametrik didapatkan nilai $p = 0,307$ ($p > 0,050$), sehingga dapat disimpulkan bahwa rerata SGOT antar perlakuan tidak berbeda bermakna.

Rerata kadar SGOT masing-masing kelompok perlakuan pada penelitian ini dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 8 berikut:

Tabel 3. Rerata Nilai SGPT pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan Tikus

Perlakuan	Mean \pm SD (μL)	Nilai p
K I (Kontrol)	64,25 \pm 18,11	0,544
K II (Diet tinggi lemak + Aquades)	57,00 \pm 12,03	
K III (Diet tinggi lemak + Orlistat)	61,50 \pm 32,15	
K IV (Diet tinggi lemak +ekstrak 200mg/KgBB)	109,25 \pm 70,23	
K V (Diet tinggi lemak + ekstrak 300mg/KgBB)	60,00 \pm 19,52	
K VI (Diet tinggi lemak + ekstrak 400mg/KgBB)	46,25 \pm 6,70	



Gambar 8. Rerata Nilai SGPT (μL) pada Masing-Masing Perlakuan Tikus

Berdasarkan Tabel 3 dan Gambar 8 di atas dapat terlihat bahwa rerata SGPT tertinggi yaitu pada perlakuan KIV sebesar 109,25, dan rerata SGPT terendah pada perlakuan KVI yaitu sebesar 46,25. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p = 0,544$ ($p >$

0,05) sehingga dapat disimpulkan bahwa berdasarkan analisis statistik SGPT dengan uji *Kruskal Wallis* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada setiap kelompok perlakuan.

Berdasarkan uji *Kruskal Wallis* untuk rerata kadar SGOT dan SGPT, maka didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada seluruh kelompok perlakuan tikus *Rattus novergicus*. Walaupun begitu, hasil penelitian ini menunjukkan kecenderungan nilai rerata SGOT dan SGPT kelompok tikus yang diberi diet tinggi lemak (KII) lebih rendah dibanding kelompok tikus kontrol (KI) seperti yang terlihat pada Gambar 7 dan Gambar 8 di atas yang artinya diet tinggi lemak cenderung tidak menurunkan fungsi hepar dibanding pakan standar, yang harusnya sebaliknya.

Terdapat beberapa faktor yang mungkin menyebabkan hal ini. Pertama, pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT hanya sebagai *screening* awal yang masih belum dapat menggambarkan kerusakan hepar sehingga pada kondisi *fatty liver* masih belum menunjukkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT bermakna. Peningkatan enzim di dalam serum baru akan terjadi dalam tingkat besar setelah adanya nekrosis jaringan yang luas karena enzim SGOT dan SGPT berkaitan dengan kerusakan sel hepatoseluler melalui mekanisme nekroinflamasi persisten (Aminah 2017).

Hal ini dapat menjadi penyebab rerata SGOT dan SGPT pada kelompok yang diberi diet tinggi lemak (KII) cenderung lebih rendah dibanding kelompok kontrol karena kerusakan hepar yang terjadi akibat induksi diet tinggi lemak selama total 12 minggu belum mencapai nekrosis jaringan yang luas.

Hal lain yang dapat menjadi penyebab KII lebih rendah dibanding KI adalah karena pakan tinggi lemak pada penelitian ini yang merupakan modifikasi pakan dari penelitian Lestari *et. al.*, (2021) diduga memiliki aroma berbeda dengan pakan standar sehingga menyebabkan nafsu makan tikus menjadi berkurang karena ada tambahan bahan berupa krosvet, jagung, serta tepung terigu sehingga. Penelitian ini serupa dengan pernyataan oleh Heriansyah (2013) dalam penelitiannya yang menyatakan bahwa komposisi pakan tinggi lemak yang berbeda dengan pakan

standar menimbulkan aroma kurang enak pada pakan sehingga membuat tikus menjadi kurang nafsu makan karena ada tambahan bahan yang dalam penelitian tersebut berupa asam kolat, kolesterol, dan lemak babi. Pakan pada penelitian ini juga tidak menggunakan *colic acid* dan pakan *Hi-Grow Medicated 551* seperti halnya pakan pada penelitian Lestari *et. al.* (2021) yang diduga menjadi penyebab KII lebih rendah dibanding KI.

Hal lain yang mungkin dapat mempengaruhi nilai rerata SGOT dan SGPT KI melampaui KII karena adanya perbaikan dan regenerasi pada sel hepar akibat rangsangan jejas dari diet tinggi lemak. Sel hepar tikus mempunyai kemampuan repair lebih luas dibandingkan sel hepar manusia. Tikus mampu melakukan perbaikan sel hepar sampai 75% pada kerusakan hepar yang hebat dalam waktu 4 minggu (Qodriyati *et. al.*, 2016).

Mekanisme regenerasi hepar tergantung tipe jejas. Apabila jejas yang terjadi merupakan jejas yang berat dan berlangsung secara kronik, maka regenerasi terjadi melalui kompartemen sel kedua (sel progenitor) yang mempunyai potensi yang lebih besar dalam memodulasi respon imun dan mengubah progresifitas penyakit dengan melibatkan sel oval dan *small hepatocyte progenitor cell* (SHPC), keduanya dapat berdiferensiasi menjadi hepatosit untuk mempertahankan homeostasis sel hepar sekaligus menggantikan sel yang rusak dengan kemampuan repair yang besar (Qodriyati *et. al.*, 2016).

Pernyataan ini didukung oleh penelitian Qodriyati *et. al.* pada tahun 2016 yang meneliti kadar SGOT tikus *Rattus norvegicus* galur wistar yang dipapar stressor rasa sakit selama 28 hari. Hasil penelitian tersebut memperlihatkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna kadar SGOT antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p = 0,122$), sehingga dapat disimpulkan tidak terjadi kerusakan hepar yang signifikan setelah dipapar stressor rasa sakit selama 28 hari.

Faktor-faktor di atas dalam penelitian ini masih belum dapat dibuktikan, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan melakukan histopatologi hepar sebagai baku emas (*gold standar*) untuk melihat derajat kerusakan perlemakan hepar akibat diet tinggi lemak.

Pada hasil rerata SGPT seperti yang terlihat dalam grafik Gambar 8 menunjukkan kecenderungan rerata KIII = 61,50 μ /L, lebih tinggi dibandingkan KII = 57,00 μ /L. Hal ini dapat mengarahkan bahwa pemberian orlistat pada penelitian ini kemungkinan tidak bekerja secara optimal karena tidak diberikan bersamaan dengan diet rendah lemak. Modifikasi diet rendah lemak merupakan faktor penting dalam pemberian obat orlistat karena akan mendukung dan mengoptimalkan kerja orlistat dalam menghambat penyerapan lemak (Hafkamp *et. al.*, 2007).

Hal tersebut didukung penelitian dari Hafkamp *et. al.* (2005) yang menyatakan tikus Gunns yang diberikan perlakuan orlistat disertai diet rendah lemak yang mengandung 13% kandungan lemak menunjukkan hasil yang lebih efektif dibandingkan tikus yang diberi perlakuan orlistat disertai diet tinggi lemak dengan kandungan lemak sebesar 35% ($p < 0,01$). Penelitian Meiliana *et. al.* (2022) juga membuktikan orlistat yang diberikan sebanyak 15,6 mg/KgBB dengan disertai dengan pemberian diet rendah lemak dapat menurunkan berat badan tikus setelah 14 hari pemberian.

Kemungkinan lain yang menyebabkan nilai rerata SGPT KIII lebih tinggi dibanding KII disebabkan orlistat yang dikonsumsi secara oral memiliki absorpsi yang rendah. Lebih dari 99% orlistat akan berikatan dengan protein plasma seperti albumin (FDA, 1999). Absorpsi yang rendah menyebabkan bioavailabilitas orlistat sangat rendah ($< 1\%$). Metabolisme utama orlistat terjadi di dinding usus. Orlistat diekskresikan sebanyak 96% total dosis melalui feses dan 1,1-4% melalui urine dan cairan empedu (EMA, 2008).

Nilai rerata SGPT yang cenderung lebih tinggi pada KIII dibanding KII juga dapat mengindikasikan adanya kemungkinan kerusakan hepar, karena SGPT merupakan enzim yang lebih spesifik terhadap hepar dibandingkan SGOT. Hal ini bisa disebabkan orlistat yang diberikan secara terus menerus selama 6 minggu menyebabkan kerusakan pada sel hepar sehingga meningkatkan kadar SGPT (Fahmi, 2021).

Peningkatan kadar SGPT menandakan adanya kerusakan pada sel mitokondria hepar. Hal tersebut didukung oleh penelitian Fahmi, (2021) dan Sahar, (2018) yang

meneliti histopatologi sel hepar pada hewan coba tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan diberi perlakuan orlistat selama 4 minggu. Hasil penelitian tersebut didapatkan adanya gambaran pembengkakan sel mitokondria hepar tikus serta dilatasi yang parah dan penyumbatan pada vena sentralis serta vena porta hepar.

Berdasarkan Gambar 7 di atas, kecenderungan rerata SGOT KIV, KV, dan KVI = 239,25 μ /L, 186,25 μ /L, dan 137,50 μ /L lebih tinggi dibanding KIII = 113,00 μ /L. Hal yang sama juga didapatkan pada rerata SGPT, kecuali pada KVI = 46,25 μ /L yang cenderung lebih rendah dibanding KIII = 61,50 μ /L.

Hal ini mengindikasikan dosis ekstrak kulit Limau Kuit sebagai antiobesitas pada penelitian ini masih belum seefektif obat orlistat dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT meskipun dalam Limau Kuit terkandung senyawa antioksidan tinggi yang secara teori mendukung penurunan berat badan dan perbaikan fungsi hepar. Hal itu terjadi karena senyawa antioksidan alami seperti flavonoid memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan pro-oksidan. Akibat adanya aktivitas pro-oksidan inilah yang dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT karena menyebabkan stress oksidatif pada hepar sehingga terjadi penurunan fungsi hepar (Sagita dkk., 2022).

Penelitian ini juga menunjukkan hasil bahwa rerata SGOT kelompok tikus diet tinggi lemak yang diberikan perlakuan ekstrak kulit Limau Kuit (KIV, KV, dan KVI) cenderung lebih tinggi dibanding kelompok tikus kontrol yang hanya diinduksi diet tinggi lemak (KII) walaupun secara statistik tidak ada perbedaan bermakna dengan $p = 0,307$ ($p > 0,05$) seperti yang terlihat pada Gambar 7. Hal ini dapat terjadi disebabkan oleh beberapa hal, antara lain karena di dalam ekstrak kulit Limau Kuit terkandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, terpenoid, tannin, saponin, dan alkanoid yang berperan tidak hanya sebagai antioksidan namun juga dapat menjadi pro-oksidan. Menurut penelitian Sagita dkk. (2022), pro-oksidan merupakan suatu senyawa kimia dari antioksidan yang berubah aktivitasnya pada tingkat dan keadaan tertentu sehingga menghasilkan spesies oksigen potensial yang bersifat toksik. Dari hasil yang ditemukan ini, maka perlu dilakukan pengkajian lebih lanjut mengenai kadar toksisitas dari ekstrak kulit Limau Kuit menggunakan uji toksisitas akut oral secara *in vivo* pada tikus.

Kadar rerata SGPT pada kelompok tikus KV = 60,00 μ /L lebih tinggi dibanding KII = 57,00 μ /L. Hal ini dapat dikarenakan ekstrak kulit Limau Kuit dosis 300 mg/KgBB diduga memiliki kecenderungan dalam mencegah kerusakan hepar namun tidak dapat memperbaiki kerusakan jaringan hepar pasca induksi diet tinggi lemak, sedangkan kadar SGPT KVI cenderung lebih rendah dibanding KII. Hasil tersebut diduga karena adanya aktivitas hepatoprotektif dan perbaikan fungsi hepar serta efek penurunan berat badan dari ekstrak kulit Limau Kuit yang cenderung baik pada dosis 400 mg/KgBB yang mana pada kelompok tersebut rerata berat badan tikus lebih rendah dibanding kelompok yang hanya diinduksi diet tinggi lemak seperti terlihat pada data rerata berat badan tikus yang diberi ekstrak kulit Limau Kuit.

Hal ini didukung oleh penelitian Christian *et. al.* (2022) yang mengemukakan hasil bahwa dosis 400mg/kgBB sari jeruk *Citrus aurantifolia* selama 12 minggu perlakuan mampu menurunkan berat badan tikus dengan adanya perbedaan berat badan yang signifikan dengan kelompok kontrol. Penurunan berat badan dapat mengindikasikan penurunan akumulasi *free fatty acid* yang merusak fungsi hepar. Pernyataan ini diperkuat dengan hasil penelitian Dinesh *et. al.* (2016) yang menyatakan adanya penurunan berat badan yang signifikan disertai penurunan marker biokimia SGOT dan SGPT setelah diberikan ekstrak *Citrus maxima leaves* dosis 400 mg/KgBB pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak.

Dengan ditemukannya kecederungan hasil rerata SGOT dan SGPT kelompok tikus yang diberi perlakuan ekstrak kulit Limau Kuit lebih tinggi dibanding yang hanya diinduksi diet tinggi lemak maka dapat mengindikasikan kemungkinan adanya pengaruh ekstrak kulit Limau Kuit terhadap hepar. Sehingga untuk ke depannya apabila ekstrak ini akan digunakan sebagai alternatif herbal antiobesitas harus diperhepalkan terkait pengaruh ekstrak kulit Limau Kuit terhadap fungsi hepar dengan melakukan uji toksisitas hepar yang didukung dengan uji histopatologi hepar sebagai *gold standard* dalam memeriksa kerusakan jaringan hepar. Kedua uji tambahan ini perlu dilakukan sebagai panduan dalam melakukan pengkajian ulang terkait dosis ekstrak kulit Limau Kuit sebagai antiobesitas yang efektif dalam menurunkan berat badan dan aman terhadap hepar.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiwinata, R., Andi, K., Finna, C., Timoteus, R., dan Daniel, E. (2015). Tata laksana terkini perlemakan hepar non alkoholik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 2(1), 53–59.
- Ali, A., Amalia, L., Suptijah, P., (2015) Pemberian kitosan dan pengaruhnya terhadap berat badan dan kadar trigliserida darah tikus sprague-dawley yang diberi pakan asam lemak trans. *Jurnal Gizi Pangan*, 10(1), 9–16.
- Aminah, S., (2017) Perbedaan Kadar SGOT, SGPT, Ureum, dan Kreatinin pada Penderita TB Paru setelah Enam Bulan Pengobatan. *Jurnal Analis Kesehatan*, 2(2), 260–269.
- Ariyani, H., Nazemi, M., Hamidah., Kurniati, M. (2018). Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Limau Kuit (*Cytrus Hystrix* DC) Terhadap Beberapa Bakteri. *JCPS (Journal of Current Pharmaceutical Sciences)*, 2(1), 136–141.
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F., (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 92(6), 6–10
- Christian, E. O., Obumneme, O. C., Okey, E. M., Lauretta, I. E., Malachy, C. C., Miracle, O. C., Blessing, O. C., and Chinonso, O. M. (2022). Effect of Citrus aurantifolia juice on bodyweight and haematological indices of wistar rats. *African Journal of Food Science*, 16(6), 151–159.
- Cleveland, E., Bandy, A., and VanWagner, L. B. (2018). Diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 11 (4), 98–104.
- Devy, N. F., Yulianti, dan Andriani. (2010). Kandungan flavonoid dan limonoid pada berbagai fase pertumbuhan tanaman jeruk kalamondin (*Citrus mitis* Blanco) dan purut (*Citrus hystrix* Dc.). *J. Hort*, 20(1), 360–367.
- Dinesh, S. S., & Hegde, K. (2016). Antiobesity activity of ethanolic extract of Citrus maxima leaves on cafeteria diet induced and drug induced obese rats. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 9(7), 907–912.
- Dyson, J. K, Anstee, Q. M, McPherson, S. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterology*, 10(1), 211–218.
- Eroschenko, V. P. (2012). Atlas histologi difiore. *Penerbit buku kedokteran (EGC)*, 325–328.

- Fahmi, M. A. A. (2021). Histological Study on the effect of orlistat administration on the liver of the adult male albino rat and the possible protective effect of vitamin C. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*, 70(1), 7–13.
- Fang, Y. L., Chen, H., Wang C., and Liang, L. (2018). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. *World journal of gastroenterology*, 24(27), 2974–2983
- Federer, W. T. (1977). *Experimen design theory and application*, 3rd ed., New Delhi bombay calcuta: *Oxford and IBH Publishing Co.*
- Firdous,. S. M., Hazra, S., Gopinath, S. C., El-Desouky, G. E., & Aboul-Soud, M. A. (2021). Antihyperlipidemic potential of diosmin in Swiss Albino mice with high-fat diet induced hyperlipidemia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 109–115.
- Food and Drug Administration Draft guidance on orlistat . [internet]. FDA 1999. [Cited December 22, 2022]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/20766lbl.pdf
- Gartner,. Leslie, P., and James, L. H. (2007). *Color textbook of histology third edition*. Philadelphia. *Elsevier Saunder*, 351–370.
- Gosslau, A., Zachariah, E., Li, S., & Ho, C. T. (2018). Effects of a flavonoid-enriched orange peel extract against type 2 diabetes in the obese ZDF rat model. *Food Science and Human Wellness*, 7(4), 244–251.
- Guyton, A. C., Hall, J. E. (2014). *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi 12. Jakarta: *EGC*, 882–883.
- Hafkamp, A. M., Havinga, R., Sinaasappel, M., & Verkade, H. J. (2005). Effective oral treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in Gunn rats. *Hepatology*. 41(3), 526–534.
- Hafkamp, A. M., Nelisse-Haak, R., Sinaasappel, M., Oude Elferink, R. P., & Verkade, H. J. (2007). Orlistat treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in Crigler-Najjar disease: a randomized controlled trial. *Pediatric research*. 62(6), 725–730.
- Hasan, I. (2006). Perlemakan hepar nonalkoholik. Dalam: *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam*, edisi keempat, Jilid 1. *Pusat Penelitian departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*, 83–89.
- Hasil determinasi laboratorium FMIPA Universitas Lambung Mangkurat berdasarkan sertifikat hasil uji nomor 030/LB.LABDASAR/II/2022. Februari 2022.

- Hasni, H., Syarif, J., & Darwis, I. (2018). Gambaran hasil pemeriksaan SGOT dan SGPT pada penghirup lem di jalan Abdul Kadir Kota Makassar. *Jurnal Media Laboran*, 8(2), 43–49.
- Heriansyah, T. (2013). Pengaruh berbagai durasi pemberian diet tinggi lemak terhadap profil lipid tikus putih (*Rattus norvegicus* strain Wistar) jantan. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 13(3), 144–150.
- Hossain, M.K., Dayem, A. A., Han, J., Yin, Y., Kim, K., Kumar Saha, S., Yang, G., Choi, H., & Cho, S. G. (2016). Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *International Journal Of Molecular Sciences*, 17(4), 1–32.
- Huang, R., Zhang, Y., Shen, S., Zhi, Z., Cheng, H., Chen, S., & Ye, X. (2020). Antioxidant and pancreatic lipase inhibitory effects of flavonoids from different citrus peel extracts: An in vitro study. *Food Chemistry*, 326(1), 1–39.
- Imajo, K., Yoneda, M., Kessoku, T., Ogawa, Y., Maeda, S., Sumida, Y., Hyogo, H., Eguchi, Y., Wada, K., Nakajima, A. (2013). Rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *International journal of molecular sciences*, 14(11), 21833–21857.
- Indarto, M. D. (2013). Aktivitas enzim transaminase dan gambaran histopatologi hepar tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan yang diberi fraksi n-heksan daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) Pasca Induksi Sisplatin. *Jurnal Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 1(1): 1–18.
- Irwan, A., & Junaidi, A. B. (2014). Kajian awal metabolomik pada ekstrak metanol daging buah Limau Kuit dengan analisis gc-ms tidak tertarget. *In Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah*, 5(3), 27–31.
- Ishak, N. I., Kasman, K., & Chandra, C. (2019). Efektivitas ekstrak kulit buah Limau Kuit (*Citrus amblycarpa*) sebagai Larvasida *Aedes Aegypti* Instar III. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 15(3), 302–310.
- Julianto, T.S. (2019). Buku ajar fitokimia tinjauan metabolit sekunder dan skrining fitokimia. *Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia*, 8–12.
- Jurnalis, Y. D., Sayoeti, Y., & Elfitrimelly, E., (2014). Pengaruh antioksidan pada non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(1), 15–20.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Klasifikasi Obesitas setelah pengukuran IMT. Jakarta: Kemenkes RI. Diakses pada tanggal 28 Desember 2020 dari

<https://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/obesitas/klasifikasi-obesitas-setelah-pengukuran-imt>

- Kodariah, Ria. (2020). Pengaruh CD44 pada progresivitas non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Majalah Patologi Indonesia*, 29(2), 71–81.
- LaBrecque, D. R., Abbas, Z., Anania, F., Ferenci, P., Khan, A. G., Goh, K. L., Hamid, S. S., Isakov, V., Lizarzabal, M., Penaranda, M., Ramos, F. R., Sharin, S., Stimac, D., Thomson, A.B., Krabshuis, J., & LeMair, A. (2014). World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 48(6), 467–473.
- Lestari, D.L., Jurnal, Y.D., & Ali, H., (2021). Hubungan kadar docosahexaenoic acid terhadap perlemakan hepar non alkoholik remaja obesitas. *Sari Pediatri*, 23(2), 82–87.
- Lestari, S. R., Christina, Y. I., Atho'llah, M. F., & Rifa'i, M. (2021). Single-bulb garlic oil regulates toll-like receptors and Nrf2 cross-talk and IL-17 production in mice fed with high-fat diet. *Saudi journal of biological sciences*, 28(11): 6515–6522.
- Li, Q., Liu, F., Liu, J., Liao, S., & Zou, Y. (2019). Mulberry leaf polyphenols and fiber induce synergistic antiobesity and display a modulation effect on gut microbiota and metabolites. *Nutrients*, 11(5), 1–19.
- Liu, T.-T., Liu, X. T., Chen, Q. X., dan Shi, Y., (2020). *Lipase inhibitors for obesity: a review*, 128(1), 1–9.
- Loomba, R., Sanyal, A. J. (2013). The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10(1), 686–690.
- Manna, P., and Jain, S. K. (2015). Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(10), 423–444.
- Mawarti, H., Ratnawati, R., & Lyrawati, D., (2013). Epigallocatechin gallate menghambat resistensi insulin pada tikus dengan diet tinggi lemak. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27(1), 43–50.
- Meiliana, S. I., & Muhtadi, M. (2022). Antiobesity Activity of Porang Tuber Flour (*Amorphophallus muelleri*) in Obesity Rat Model. *In Prosiding University Research Colloquium*, 15(1), 366–359.

- Mutia, M. S. (2021). Ekstrak kulit jeruk sunkist kajian antioksidan bagi kesehatan hepar. *Publish Buku Unpri Press ISBN*, 1(1), 49–51.
- Nashucha, B. G., Niah, R., Anggraini, L., & Exliscia, W., (2019). Potensi ekstrak kulit limau banjar (*Citrus reticulata*) dengan metode DPPH sebagai antioksidan. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 4(2), 295–304.
- Nisa, R. K., Saraswati, T. R., & Yuniwanti, E. Y. W. (2017). Kadar kolesterol dan vitamin a pada telur itik pengging, itik tegal dan itik Magelang. *Buletin Anatomi dan Fisiologi (Bulletin Anatomy and Physiology)*, 2(2), 114–119.
- Nurpalah, Rianti. (2018). Gambaran kadar SGPT pada obesitas sentral. *Prosiding Seminar Nasional dan Penelitian Kesehatan*, 1(1), 168–171.
- Okwu. (2008). Citrus fruits: A rich source of phytochemicals and their roles in human health. *Int J Chem Sci*, 6(2), 451–471.
- Pang, Q., et. al.. (2015). Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(5), 1650–1662.
- Patonah., Susilawati, E., Riduan, A., (2017). Aktivitas antiobesitas ekstrak daun katuk (*Sauropus androgynus* L.Merr) pada model mencit obesitas. *Pharmacy*, 14(2), 137–152.
- Pondaag, F., Moeis, E., & Waleleng, B., (2014). Gambaran enzim hepar pada dewasa muda dengan obesitas sentral. *e-CliniC*, 2(2), 1–4.
- Putri, C. A, et. al.. (2017). Efek ekstrak etanolik daun bayam merah (*Amaranthus tricolor* L.) terstandar terhadap indeks massa tubuh dan kadar glukosa darah pada tikus sprague dawley yang diberikan diet tinggi lemak sebagai upaya preventif obesitas. *Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 13(2), 150–161.
- Qodriyati, N. L. Y., Sulistyani, E., & Yuwono, B. (2016). Kadar Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Dipapar StresorRasa Sakit Electrical Foot Shock selama 28 Hari.*e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4(1), 73–77.
- Risalia, Y. E. (2019). Pengaruh proporsi tepung komposit (tepung mocaf dan tepung ikan gabus) dan proporsi lemak pelapis (Korsvet dan Mentega) Terhadap Hasil Jadi Twist Pastry. *Jurnal Tata Boga*, 8(3), 448–456.

- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). (2018). Laporan nasional Riskesdas 2018. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan kementerian RI tahun 2018, hal 294–301.
- Roosdiana., Anna., Viski, F. H., and Mimin, W. (2019). The rice bran as therapy agent to decrease the SGOT/SGPT activities and improve the Histopathology of liver in white rat (*Rattus norvegicus*) induced by high cholesterol diet. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. IOP Publishing*, 546 (6), 1–5.
- Sacher, & McPerson. (2011). Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Edisi 11. Jakarta. *Penerbit Buku Kedokteran EGC*, 291–305.
- Sagita, N. D., Sopyan, I., & Hadisaputri, Y. E. (2022). Kunir putih (*curcuma zedoaria rocs.*): formulasi, kandungan kimia dan aktivitas biologi. *Majalah Farmasetika*, 7(3), 189–205.
- Sahar, Y. (2018). Effect of orlistate on liver of adult male albino rate and positive protective role of B-caroten. *Foer.Med.Ant.R. J*, 6(2), 26–30.
- Sari, G. A. C., and Hery, D. P. (2012). Penyakit perlemakan hepar non-alkoholik pada sindroma metabolik dewasa: gambaran klinik dan hubungan antara jumlah komponen sindroma metabolik yang terganggu dengan derajat ultrasonografi. [Karya Tulis Ilmiah]. Diss. *Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*, 1–47.
- Sen, J, Mondal N. & Dutta S. (2013). Factors affecting overweight and obesity among urban adults: A cross-sectional study. *Epidemiol. Biostat. Public Heal*, 10(1):1–11.
- Snell. R. S., (2012). *Clinical anatomy by systems*. 9th ed. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*, 722–727.
- Sulaiman, H. A. (2007). Buku ajar ilmu penyakit hepar. Jakarta : Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 347–356.
- Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*. 378(9793), 804–814.
- Yustiani, N. T & Arif, M. (2018). Hubungan derajat perlemakan hepar non-alkoholik dengan aktivitas aminotransferase serum. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*, 16(1), 26–28.

