

Ekstrak Ethanol Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Berpotensi sebagai Agen Penurun Kolesterol : Studi In Vivo

Kaffir Lime Peel Ethanol Extract (Citrus hystrix) as a Cholesterol Reducing Agent : In Vivo Study

Henas Deliara^{1*}, Arum Kartikadewi², Dyah Mustika Nugraheni²

1. Program Studi S1 Pendidikan Dokter, Universitas Muhammadiyah Semarang

2. Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang

*Email: henasdeliara.unimus@gmail.com Telp: 081228989853

ABSTRAK

Latar Belakang: Hiperkolesterolemia dapat menyebabkan penyakit cerebrovaskuler bahkan kematian. Salah satu pencegahan hiperkolesterolemia adalah dengan pemberian suplemen contohnya menggunakan kulit jeruk purut (*Citrus hystrix*) yang mengandung saponin, tanin dan flavonoid. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan adanya pengaruh pemberian ekstrak ethanol kulit jeruk purut terhadap kadar kolesterol total pada tikus wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak.

Metode: Penelitian eksperimental ini menggunakan metode *post test only control group design*. Tiga puluh ekor tikus wistar jantan dikelompokkan secara simple random sampling menjadi kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3). Pada kelompok K+, P1, P2 dan P3 tikus diberi minyak babi sebanyak 3 mg/200grBB tikus/hari selama 3 minggu. Kelompok P1, P2 dan P3 diberikan ekstrak ethanol kulit jeruk purut sebesar 35 mg/200grBB tikus/hari, 70 mg/200grBB tikus/hari, dan 140 mg/200grBB tikus/hari selama 3 minggu. Kadar kolesterol total dihitung dengan metode CHOD-PAP. Perbedaan kadar kolesterol total pada kelompok perlakuan dianalisis secara statistik dengan uji One Way Anova dan uji Post Hoc.

Hasil: Didapatkan hasil rerata kadar kolesterol total (K-):73,90 ±19,11 mg/dl; (K+):80,00±4,72 mg/dl; (P1):69,94±6,52 mg/dl; (P2):59,10±11,70 mg/dl; (P3):59,74±7,52 mg/dl dengan nilai (p=0,032). Hasil uji Post Hoc kelompok yang berbeda signifikan adalah K- dengan P2 (p=0,049), K+ dengan P2 (p=0,008) dan K+ dengan P3 (p=0,010).

Kesimpulan: Ekstrak ethanol kulit jeruk purut menurunkan kadar kolesterol total pada tikus wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak. Dosis terendah ekstrak yang dapat menurunkan kadar kolesterol total adalah 70 mg/200 grBB tikus/hari.

Kata Kunci: Jeruk Purut (*Citrus hystrix*), Kadar Kolesterol, Diet Tinggi Lemak

ABSTRACT

Background: Hypercholesterolemia can cause the cerebrovascular disease even death. One of the preventions of hypercholesterolemia is supplementation by using kaffir lime peel which contains saponins, tannins, and flavonoids. The aim of this study is to prove the effect of ethanol extract of kaffir lime peel on the total cholesterol levels of male Wistar rats fed with a high-fat diet.

Methods: This experimental study used *post-test only control group design*. The samples of this study were 30 male Wistar rats grouped by simple random sampling into a negative control group (K-), positive control group (K+), treatment 1 (P1), treatment 2 (P2), and treatment 3 (P3). On the K+, P1, P2, and P3 group, the rats were fed 3 mg/200 grBB of rat/day of pork lard for 3 weeks. P1, P2, and P3 group were fed ethanol extract of kaffir lime peel at 35mg/200grBB of rat/day, 70mg/200grBB of rat/day, and 140mg/200grBB of rat/day respectively for 3 weeks. The total cholesterol levels were measured using CHOD-PAP method. Then, it was analyzed using One Way ANOVA test and Pos Hoc

Results: Out of 25 samples, the average levels of total cholesterol were (K-):73,90±19,11 mg/dl; (K+):80,00±4,72 mg/dl; (P1):69,94±6,52 mg/dl; (P2):59,10±11,70 mg/dl; (P3):59,74±7,52 mg/dl.(p=0,032). The Post Hoc test results showed that the groups with significant differences were K- with P2 (p=0,049), K+ with P2 (p=0,008), and K+ with P3 (p=0,010).

Conclusion: Kaffir lime peel ethanol extract can reduce total cholesterol levels of male Wistar rats fed with high-fat diet. The lowest dose of kaffir lime peel extract in reducing the total cholesterol levels is 70 mg/200 grBB of rat/ day.

Keywords: *Citrus hystrix* ethanol extract, Cholesterol levels, High fat diet.

PENDAHULUAN

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi dimana kadar kolesterol dalam darah melebihi batas normal¹. Data dari *World health organization* (WHO) di tahun 2014, hiperkolesterolemia menyebabkan terjadinya 18% penyakit cerebrovaskuler dan 56% penyakit jantung iskemik di seluruh dunia. Secara keseluruhan hiperkolesterolemia menyebabkan kematian pada 4,4 juta orang di dunia dan menyebabkan 40,4 juta *Disability adjusted life years* (DALY)². Angka-angka ini terus meningkat setiap tahunnya. Hiperkolesterolemia sendiri dapat terjadi jika ditemukan gangguan metabolisme lipid maupun kolesterol yang terdiri dari kolesterol total yaitu *Low-density lipoprotein* (LDL) dan *High-density lipoprotein* (HDL). Adanya peningkatan kadar kolesterol total ini dapat meningkatkan faktor risiko *Penyakit Jantung Koroner* (PJK) dan penyakit kardiovaskuler lainnya³.

Pencegahan hiperkolesterolemia dapat dilakukan dengan intervensi gaya hidup untuk memperbaiki profil lipid, diantaranya dengan diet rendah lemak jenuh tinggi serat, pengurangan konsumsi alkohol dan karbohidrat berlebih, meningkatkan aktifitas fisik, pengurangan berat badan berlebih dan menghentikan rokok⁴. Intervensi gaya hidup untuk pencegahan hiperkolesterolemia ini memerlukan keteraturan dalam pelaksanaannya sehingga seringkali menimbulkan kejenuhan. Beberapa tindakan intervensi juga masih diragukan hasilnya untuk menurunkan kadar kolesterol total. Secara teoritis, tindakan pencegahan dapat dilakukan dengan pemberian obat. Akan tetapi penggunaan obat secara terus menerus tidak dianjurkan⁴.

Mengurai dari ulasan diatas maka diperlukan terapi suplementasi berbahan herbal yang dapat mencegah hiperkolesterolemia. Salah satunya dengan buah jeruk purut. Beberapa penelitian pernah dilakukan untuk meneliti kandungan dari buah jeruk purut. Bagian lain dari buah jeruk purut yang dapat dimanfaatkan kandungannya

adalah kulit jeruk purut. Pada penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan oleh Hombing Y. (2015), kandungan dari kulit jeruk purut diantaranya adalah tanin, steroid triterpenoid, minyak atsiri, saponin, polifenol, flavonoid rutin, naringin, dan hesperidin. Kandungan aktif tersebut memiliki potensi untuk menurunkan kadar kolesterol total dalam darah⁵.

Tujuan dari penelitian ini adalah membuktikan adanya efek pemberian ekstrak ethanol kulit jeruk purut terhadap kadar kolesterol total pada tikus wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak.

METODE

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang dengan nomor 005/EC/KEPK/2020.

1. Pemeliharaan Tikus⁶

Sebelum dilakukan penelitian sampel tikus wistar diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang. Tikus dipelihara dalam ruangan bersuhu 28-32°C dan ventilasi cukup. Tikus dikandangkan berdasarkan kelompoknya. Kandang-kandang tersebut dibersihkan setiap hari. Tikus diberi pakan standart yang cukup dan minum secara *ad libitum*. Siklus penerangan yang digunakan ialah 12 jam gelap dan 12 jam terang. Tikus tidak terpapar oleh zat kimia, stress fisik atau psikis.

2. Pembuatan Ekstrak Ethanol Kulit Jeruk Purut⁷

Pembuatan ekstrak menggunakan metode maserasi. Pertama pisahkan 1000 gram buah jeruk purut dari kulitnya. Kulit jeruk purut dikeringkan di bawah sinar matahari selama 7 hari. Kulit jeruk purut dihaluskan dengan blender menjadi bahan baku kering sebanyak 500 gram, kemudian serbuk kulit jeruk purut direndam dalam 7000 ml ethanol 90% selama 48 jam. Rendaman kulit jeruk

purut disaring dan ditampung dalam cawan. Hasil rendaman lalu dipekatkan dengan *rotary evaporator* selama 14 jam hingga terbentuk ekstrak kental. Hasil ekstrak kental dimasukkan dalam wadah dan disimpan dalam lemari pendingin.

3. Perlakuan terhadap Hewan Coba⁸

Jumlah sampel 30 ekor tikus wistar jantan dikelompokkan secara *simple random sampling* menjadi kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3). Kelompok kontrol negatif (K-) terdiri dari tikus wistar yang hanya diberi pakan standart dan air mineral secara *ad litium* tanpa diberikan perlakuan khusus. Kelompok kontrol positif (K+) merupakan kelompok yang terdiri dari tikus-tikus yang diberikan pakan standart, air mineral, dan minyak babi sebanyak 3 mg/200 grBB tikus/hari. Pada kelompok perlakuan 1 (P1) tikus diberikan pakan standart, air mineral *ad litium*, minyak babi sebanyak 3 mg/200 grBB tikus/hari dan ekstrak kulit jeruk purut sebanyak 35 mg/200 grBB tikus/hari⁷. Kelompok perlakuan 2 (P2) terdiri atas tikus yang diberi pakan standart, air mineral *ad litium*, minyak babi sebanyak 3 mg/200 grBB tikus/hari dan ekstrak kulit jeruk purut sebanyak 70 mg/200 grBB tikus/hari⁷. Pada kelompok perlakuan 3 (P3) tikus diberikan pakan standart, air mineral *ad litium*, minyak babi sebanyak 3 mg/200 grBB tikus/hari dan ekstrak kulit jeruk purut sebanyak 140 mg/200 grBB tikus/hari⁷. Seluruh perlakuan dilakukan selama 3 minggu.

4. Terminasi dan Pengambilan Sampel Darah⁹

Terminasi dilakukan menggunakan inhalasi ether. Setelah tikus mati darah diambil dari bagian *sinus orbitalis* sebanyak yang dibutuhkan dan diletakkan microtube. Sampel darah didiamkan selama 30 menit untuk menghindari darah lisis saat proses sentrifugasi. Darah kemudian disentrifugasi 10 menit untuk memisahkan serum darah. Serum darah

dipisahkan dengan micropipette kemudian disimpan dalam microtube. Serum darah disimpan dalam box berisi es dengan suhu 2-4°C sebelum dibawa ke Balai Laboratorium Kesehatan Semarang untuk diperiksa.

5. Perhitungan Kolesterol Total¹⁰

Pengukuran kadar kolesterol total dilakukan menggunakan metode enzimatik CHOD-PAP (*Cholesterol OxydasePhenyl Amino Phyrazolone*). Prinsip dari metode ini adalah kolesterol ester diurai menjadi kolesterol dan asam lemak menggunakan enzim kolesterol esterase. Kolesterol yang terbentuk lalu diubah menjadi *Cholesterol—one* dan *hydrogen peroksida* oleh enzim *kolesterol oksidase*. *Hidrogen peroksida* yang terbentuk beserta *fenol* dan *4-aminophenazone* oleh *peroksidase* diubah menjadi zat yang berwarna merah. Intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi kolesterol total dan dibaca dengan panjang gelombang 500 nm.

Perhitungan kolesterol total dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan Semarang. Langkah pemeriksaan dimulai dengan mengambil serum darah sebanyak 10 µl dan ditambah reagen sebanyak 1000 µl. Sampel kemudian dihomogenkan dengan vortex. Campuran serum darah dengan reagen diinkubasi selama 10 menit dengan suhu 37°C. Kadar kolesterol total kemudian diukur dengan spektrofotometri dengan panjang gelombang 500 nm dalam 1 jam.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Selama penelitian eksperimental dilakukan terdapat 3 ekor tikus yang drop out pada hari terakhir kegiatan eksperimen. Tikus yang drop out berasal dari kelompok K-, P1 dan P3 masing-masing kelompok sejumlah 1 ekor. Kemungkinan penyebab kematian tikus tidak dianalisis lebih lanjut. Dari 27 sampel

yang masih hidup hanya 25 sampel yang digunakan. Sampel kemudian dipilih secara random berdasarkan urutan untuk

menghindari timbulnya bias. Berikut daftar sampel yang digunakan dalam penelitian:

Tabel 1. Kode Sampel Tikus yang Digunakan dan Kadar Kolesterol

No	Kode Sampel	Hasil (mg/dl)
1	K1 (K- 1)	88,2
2	K2 (K- 2)	78,3
3	K3 (K- 3)	71,8
4	K4 (K- 4)	42,0
5	K5 (K- 5)	89,0
6	11 (K+ 1)	80,1
7	12 (K+ 2)	75,3
8	13 (K+ 3)	87,8
9	14 (K+ 4)	79,1
10	15 (K+ 5)	77,7
11	21 (P1 1)	76,6
12	22 (P1 2)	67,1
13	23 (P1 3)	77,3
14	24 (P1 4)	63,6
15	25 (P1 5)	65,1
16	31 (P2 1)	48,3
17	32 (P2 2)	61,9
18	33 (P2 3)	78,1
19	34 (P2 4)	60,8
20	35 (P2 5)	54,6
21	41 (P3 1)	53,3
22	42 (P3 2)	53,5
23	43 (P3 3)	71,8
24	44 (P3 4)	60,5
25	45 (P3 5)	59,6

Perlakuan tikus pada kelompok P1, P2, dan P3 memerlukan pemberian ekstrak ethanol kulit jeruk purut. Ekstrak dibuat dari

bahan kering seberat 500 gram. Ekstrak kental kulit jeruk purut yang terbentuk sebanyak 32 gram.

Tabel 2. Analisis Deskriptif dan Uji Beda Kadar Kolesterol Total pada Tiap Kelompok

Kelompok Perlakuan	Kadar Kolesterol Total (mg/dl)		<i>p-value</i>
	N	Mean ± SD	
K-	5	73,90 ± 19,11	0,032*
K+	5	80,00 ± 4,72	
P1	5	69,94 ± 6,52	
P2	5	59,10 ± 11,70	

Tabel 2. Analisis Deskriptif dan Uji Beda Kadar Kolesterol Total pada Tiap Kelompok

Kelompok Perlakuan	Kadar Kolesterol Total (mg/dl)		<i>p-value</i>
	N	Mean ± SD	
P3	5	59,74 ± 7,52	
Total	25	68,57 ± 13,13	

Keterangan:

*: Uji One Way Anova (signifikan bila *p-value* ≤ 0.05)

K-: Tikus diberi pakan standart.

K+: Tikus diberi pakan standart dan minyak babi.

P1: Tikus diberi pakan standart, minyak babi dan ekstrak kulit jeruk purut dosis 35 mg/200 grBB tikus/hari.

P2: Tikus diberi pakan standart, minyak babi, dan ekstrak kulit jeruk purut dosis 70 mg/200 grBB tikus/hari.

P3: Tikus diberi pakan standart, minyak babi, dan ekstrak kulit jeruk purut dosis 140 mg/ 200 grBB tikus/hari.

N: Jumlah sampel

Mean: Rerata kadar kolesterol total

SD: Standar Deviasi

Berdasarkan tabel 4.3 didapatkan rata-rata kadar kolesterol total tertinggi sebesar 80,00 mg/dl pada kelompok Kontrol positif (K+), sedangkan rata-rata kadar kolesterol total terendah sebesar 59,10 mg/dl pada kelompok Perlakuan 2 (P2). Nilai *p-value* pada uji beda sebesar 0,032 (*p-value* ≤ 0.05) yang menandakan adanya perbedaan pada kelima kelompok.

Tabel 3. Hasil Uji Beda Rata-Rata Kadar Kolesterol Total Antar Kelompok

Kelompok	K-	K+	P1	P2	P3
K-		0,398	0,581	0,049*	0,059
K+	0,398		0,170	0,008*	0,010*
P1	0,581	0,170		0,141	0,164
P2	0,049*	0,008*	0,141		0,929
P3	0,059	0,010*	0,164	0,929	

Keterangan :

*: Uji *Pos Hoc* (signifikan bila *p-value* < 0,05)

Setelah diuji *One Way Anova*, dilakukan uji *Pos Hoc* metode *LSD* untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang berbeda. Hasil uji *Pos Hoc* menunjukkan bahwa kelompok yang memiliki perbedaan signifikan yaitu kelompok Kontrol negative (K-) dengan kelompok Perlakuan 2 (P2), Kontrol positif (K+) dengan kelompok Perlakuan 2 (P2), dan kelompok Kontrol positif (K+) dengan kelompok Perlakuan 3 (P3).

Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental untuk melihat efek dari ekstrak ethanol kulit jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap kadar kolesterol total tikus wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak. Ekstrak kulit jeruk purut dibuat dengan metode maserasi menggunakan ethanol 90%. Menurut penelitian sebelumnya oleh Liu dkk (2014) flavonoid terekstrak paling optimal dengan perbandingan bahan baku dengan pelarut 1:12. Pada penelitian ini, ekstrak yang dihasilkan kurang optimal karena

perbandingan yang diperoleh antara bahan baku dengan pelarut adalah 1:14¹¹. Perhitungan rendemen diperoleh dari persentase hasil ekstraksi dibagi dengan bahan baku kering. Pada penelitian ini, rendemen yang diperoleh sebesar 6,4%. Heri W., (2018) telah menjelaskan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi nilai rendemen diantaranya adalah metode ekstraksi, ukuran partikel bahan baku, kondisi dan waktu penyimpanan, lama waktu proses ekstraksi, lama perbandingan jumlah bahan baku terhadap jumlah pelarut yang digunakan dan jenis pelarut yang digunakan¹².

Pada penelitian rerata kadar kolesterol pada kelompok Kontrol Negatif (K-) lebih rendah dibandingkan kelompok Kontrol positif (K+). Berdasarkan hasil uji statistika yang telah dilakukan, rerata kadar kolesterol pada kelompok kontrol negatif (K-) dibanding dengan kelompok kontrol positif (K+) tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil ini kemungkinan dikarenakan tingginya rerata kolesterol total pada kelompok K- tidak jauh berbeda nilainya dibanding K+. Pada kelompok K+ diharapkan kadar kolesterol mencapai kadar diatas normal sedangkan pada penelitian ini didapatkan kadar kolesterol total lebih rendah dari nilai *baseline* kadar kolesterol total tikus wistar tanpa perlakuan. *Baseline* kadar kolesterol total pada tikus wistar jantan usia 3 bulan yang tidak mendapatkan perlakuan apapun berkisar 95.24–129.52 mg/dl. Sedangkan pada usia 4 bulan *baseline* kadar kolesterol total pada tikus wistar tanpa perlakuan berkisar rentang 100.00–133.33 mg/dl¹³. Penyebab kadar kolesterol yang cenderung rendah meskipun telah diberi diet tinggi lemak kemungkinan karena kurangnya dosis minyak babi yang diberikan. Pada penelitian ini dosis yang diberikan sejumlah kebutuhan lemak yang diperlukan oleh tubuh manusia ditambah 20% dari kebutuhan tersebut. Kemudian dosis tersebut dikonversi ke dalam dosis tikus wistar. Menurut penelitian terdahulu oleh Retno S.I. (2020) menyebutkan bahwa kadar kolesterol total plasma darah tikus dalam keadaan hiperkolesterolemi bila jumlah

induksi lemak yang diberikan melebihi 66 mg% dari kebutuhan normal¹⁴. Pada penelitian ini rata-rata kadar kolesterol total pada kelompok K- lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberi ekstrak ethanol kulit jeruk purut (P1, P2 dan P3). Lebih rendahnya rerata kadar kolesterol total pada kelompok P1, P2 dan P3 kemungkinan disebabkan karena kandungan-kandungan zat aktif yang terkandung di dalam ekstrak. Akan tetapi, untuk mengetahui kandungan spesifik yang berpengaruh diperlukan penelitian lebih lanjut.

Rerata kadar kolesterol total pada kelompok perlakuan 1 (P1) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K-. Pada analisis statistika antara kelompok P1 dibandingkan dengan kelompok K- tidak didapatkan hasil signifikan. Hasil ini kemungkinan disebabkan karena kadar kolesterol total pada kedua kelompok ini tidak berbeda jauh. Rerata kadar kolesterol total pada kelompok P1 juga lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K+. Hasil analisis statistika pada keduanya juga dinyatakan tidak berpengaruh signifikan. Hasil ini kemungkinan disebabkan karena pemberian dosis pada kelompok P1 kurang berpengaruh terhadap kadar kolesterol total. Menurut penelitian sebelumnya oleh Widyastuti dkk (2017) mengenai pengaruh ekstrak kulit jeruk purut terhadap kadar asam urat pada tikus mencit, pada dosis 35 mg/ 200 grBB/ hari tidak didapatkan penurunan kadar yang signifikan. Penurunan kadar asam urat ditemukan pada dosis 70 mg/ 200 grBB/ hari. Sehingga kemungkinan dosis ekstrak ethanol kulit jeruk purut yang sama tidak berpengaruh terhadap kadar kolesterol total⁷.

Rata-rata kadar kolesterol total pada kelompok perlakuan 2 (P2) lebih rendah dibandingkan kelompok K-. Menurut uji *Pos Hoc* didapatkan hasil yang signifikan dari keduanya. Rerata kadar kolesterol total pada kelompok P2 juga lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P2. Hasil uji statistika pada kelompok P2 dengan K+ juga menunjukkan hasil yang signifikan. Akan tetapi kadar kolesterol pada kelompok K+ masih dalam

rentang angka *baseline* kadar kolesterol sebelum perlakuan, sehingga hasil ini dirasa kurang valid untuk tujuan preventif. Dosis ekstrak ethanol kulit jeruk purut pada dosis ini kemungkinan dapat mempengaruhi kadar kolesterol total dalam darah. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Deni Tri H. (2018) dkk mengenai ekstrak ethanol kulit jeruk lemon terhadap kadar kolesterol total pada tikus wistar hiperglikemik. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa ekstrak ethanol kulit jeruk lemon dengan dosis 70 mg/ 200grBB/ hari merupakan dosis paling baik dalam menurunkan kadar kolesterol. Pada penelitian ini juga dijelaskan jika kandungan hesperidin memungkinkan terjadinya penurunan kadar kolesterol total pada tikus wistar. Secara teoritis kandungan hesperidin berdampak pada peningkatan jumlah reseptor LDL dan penurunan aktivitas HMG KoA reduktase dalam sistesis kolesterol di hati. Sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol total dalam darah¹⁵. Akan tetapi pada penelitian yang telah dilakukan, uji fitokimia tidak dapat membuktikan kandungan hesperidin dalam kulit jeruk purut.

Pada kelompok perlakuan 3 (P3) dibandingkan dengan kelompok K- tidak didapatkan hasil yang signifikan dengan rerata kadar kolestserol total pada kelompok P3 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K-. Sedangkan pada kelompok P3 dibandingkan dengan K+ didapatkan hasil yang signifikan. Rerata kadar kolesterol total pada kelompok P3 juga lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K+. Lebih rendahnya kadar kolesterol total pada kelompok P3 dibandingkan dengan K+ dan K- kemungkinan disebabkan karena dosis pemberian ekstrak ethanol kulit jeruk purut pada kelompok P3 berpengaruh terhadap kadar kolesterol total. Menurut penelitian sebelumnya oleh M.A. Hilmy (2017), dijelaskan bahwa pada dosis ekstrak kulit jeruk manis sebesar 150 mg/ 200 grBB/ hari dapat memberikan efek toksik yang merusak fungsi hepar dan mengganggu proses lipolisis. Dengan demikian kemungkinan pemberian

dosis sebanyak 140 mg/ 200 grBB/hari masuk dalam rentang dosis yang baik untuk menurunkan kadar kolesterol total. Pemberian ekstrak dosis diatas 150 mg/ 200 grBB/ hari dapat menyebabkan kadar kolesterol meningkat. Pada penelitian ini dijelaskan bahwa mekanisme kerja dari penurunan kolesterol dipengaruhi oleh kandungan flavonoid dalam ekstrak. Flavonoid menyebabkan penghambatan absorpsi kolesterol dan peningkatan eksresi empedu. Flavonoid bertindak sebagai kofaktor enzim kolesterol esterase dan penghambat absorpsi kolesterol melalui penghambatan pembentukan misel sehingga kolesterol mengendap dan penyerapannya dapat ditekan. Flavonoid juga dapat mengaktifkan sistem multi enzim, seperti sitokrom P-450 yang mempengaruhi metabolisme lipid dan asam empedu. Akan tetapi flavonoid memiliki tingkat kejenuhan reseptor yang menyebabkan semakin tinggi dosis flavonoid justru tidak menimbulkan efek signifikan terhadap penurunan kadar kolesterol¹⁶.

Penelitian ini tentunya memiliki keterbatasan-keterbatasan seperti penelitian pada umumnya. Pada penelitian ini, keterbatasan yang ditemukan diantaranya peneliti tidak dapat mengetahui seberapa besar kandungan dari zat-zat aktif yang ditemukan pada hasil uji fitokimia, peneliti tidak dapat menguji kandungan lain yang lebih kompleks yang ada pada ekstrak karena keterbatasan dalam uji kandungan, peneliti tidak dapat mengetahui kandungan senyawa manakah yang paling berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol total, pada penelitian ini hanya dilakukan uji post test terhadap kadar kolesterol sehingga peneliti tidak bisa membandingkan kadar kolesterol total sebelum dengan sesudah diberi perlakuan, dan kurangnya dosis minyak babi yang diberikan untuk meningkatkan kadar kolesterol total tikus wistar.

KESIMPULAN

Ekstrak ethanol kulit jeruk purut dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus

wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak. Dosis terendah ekstrak kulit jeruk purut yang dapat menurunkan kadar kolesterol total adalah 70 mg/200 grBB/hari.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan IPA Universitas Negeri Semarang, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFAR) Semarang, dan Balai Laboratorium Kesehatan Semarang yang telah mewadahi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cynthia N. Pengaruh pemberian ekstrak kacang hijau (*Phaseolus radiatus*) terhadap kadar kolesterol LDL serum tikus hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition College*. 2013; 2: 585–92.
2. Febriani D. The Effect of lifestyle on hypercholesterolemia. *Open Public Health Journal*. 2018; 11: 526–32.
3. Listianasari Y, Dirgahayu P, Wasita B. Efektifitas pemberian jus labu siam (*Sechium edule*) terhadap profil lipid tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperlipidemia. *Giras*. 2017; 72: 35–43.
4. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (Indonesia). Pedoman tatalaksana dislipidemia. Jakarta: Centra Communications; 2017. p.25-32.
5. Hombing Y. 2015. Efek antibakteri ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix D.C.*) terhadap pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* secara in vitro [Skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara.
6. Tsani M. 2018. Pengaruh ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia*) terhadap jumlah monosit pada mencit BALB/c yang diinfeksi *Salmonella thypimurium* [Skripsi]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.
7. Widyastuti, Santoso LM, Riyanti. Pengaruh ekstrak ethanol kulit jeruk purut (*Citrus hystrix DC.*) terhadap penurunan kadar asam urat mencit jantan (*Mus musculus L.*) yang diinduksi kalium bromat dan sumbangannya pada pembelajaran biologi SMA. *Jurnal Pembelajaran Biologi*. 2017; 4: 15–27.
8. Ambo A.A. 2016. Pengaruh ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap Kadar SGOT dan SGPT pada tikus wistar yang dipapar oleh asap rokok [Skripsi]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.
9. Institut Teknologi Bandung (Indonesia). Paduan perawatan dan penggunaan hewan untuk tujuan pendidikan dan penelitian. Bandung: Institut Teknologi Bandung; 2014.
10. Suwandi D, Sugiarto C, Fenny. Perbandingan hasil pemeriksaan kadar kolesterol total metode electrode-based biosensor dengan metode spektrofotometri. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*; 4: 310-20.
11. Liu, X.G., F.Y. Jiang, P.Y. Gao, M. Jin, D. Yang, et al. 2014. Optimization of extraction conditions for flavonoids of *Physalis alkekengi* var. *franchetii* Stems by response surface methodology and inhibition of acetylcholinesterase activity. *Journal of The Mexican Chemical Society*; 2014; 59 (1).
12. Wijaya H., Novitasari, Siti J. Perbandingan metode ekstraksi terhadap rendemen ekstrak daun rambai laut (*Sonneratia caseolaris L.engl.*). *Jurnal Ilmiah Manuntung*; 2018; 4 (1); 79-83.
13. Ihedioha J.I., O.A. Noel-Uneke, T.E. Ihedioha. Reference values for the serum lipid profile of albino rats 5 (*Rattus norvegicus*) of varied ages and

- sexes. *Comparative Clinical Pathology*. 2013; 22 (1): 93-9.
14. Iswari R.S. Perbaikan fraksi lipid serum tikus putih hiperkolesterolemi setelah pemberian jus dari berbagai olahan tomat. *Biology and Biology Education*. 2020; 1; 15-20.
 15. Hartanto D.T. Ellen L.K., Ribka A.M., Puspa S.D., Vina S. Potensi ekstrak etanol kulit jeruk lemon (Citrus limon L.) sebagai obat alternatif hiperkolesterolemia pada tikus wistar hiperglikemik. *Jurnal Ilmiah Farmasi Kartika*. 2018; 6(2); 81-5.
 16. Hilmy A.M. 2017. Pengaruh pemberian ekstrak kulit jeruk manis (Citrus sinensis) terhadap perubahan kadar kolesterol dan trigliserida pada hewan uji yang diinduksi asap rokok [Skripsi]. Yogyakarta: Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.