

## **Potensi ekstrak etanol kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.) sebagai obat alternatif hiperkolesterolemia pada tikus wistar hiperglikemik**

**Deni Tri Hartanto, Ellen Lydia Kurniasari, Ribka Artha Maria, Puspa Sari Dewi, Vina Septiani**

Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani,  
Jl. Terusan Jenderal Sudirman, Cimahi, Jawa Barat, 40285  
Corresponding author email : skynetdeni@gmail.com

### **Abstrak**

Jeruk lemon (*Citrus limon* L) secara empiris telah digunakan masyarakat untuk menurunkan berat badan. Selain itu perasan jeruk lemon pun dipercaya mampu menurunkan kadar kolesterol darah. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan potensi ekstrak etanol kulit jeruk lemon sebagai obat alternatif hiperkolesterolemia pada tikus *wistar* hiperglikemia dengan menggunakan metode proteksi. Proses ekstraksi kulit buah jeruk lemon dilakukan dengan metode maserasi. Semua tikus diberi sediaan uji sesuai dengan kelompoknya (kontrol, ekstrak etanol jeruk lemon, pembanding simvastatin) bersamaan dengan intervensi fruktosa 60% yang dicampur dalam makanannya selama 6 minggu. Pemeriksaan kadar kolesterol total dilakukan setiap minggu. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit buah lemon mampu menghambat peningkatan kadar kolesterol total tikus *wistar* hiperglikemia. Ekstrak etanol kulit buah lemon dosis 70 mg/kg bb menunjukkan hasil terbaik yang berbeda bermakna dibanding kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ) pada penelitian ini. Dengan demikian, ekstrak etanol kulit jeruk lemon berpotensi untuk digunakan sebagai obat alternatif hiperkolesterolemia.

**Kata Kunci :** Hiperkolesterolemia, Lemon, Fruktosa 60%

### ***Potency of lemon peel ethanolic extract (*Citrus limon* L.) as alternative drug for hypercholesterolemia in hyperglycemic wistar rat***

#### ***Abstract***

*Lemon (*Citrus limon* L) empirically has been used by the community to lose weight. Besides lemon juice is also believed to be able to reduce blood cholesterol levels. This study aims to determine the potential of ethanol extract of lemon peel as an alternative medicine for hypercholesterolemia in hyperglycemic wistar rats using the protection method. The process of extracting lemon peel is done by maceration method. All rats were given a test preparation according to their group (control, lemon ethanol extract, compared to simvastatin) together with intervention of fructose 60% mixed in the food for 6 weeks. Examination of total cholesterol levels is carried out every week. The test results showed that the ethanol extract of lemon peel was able to inhibit the increase of total cholesterol levels in hyperglycemic wistar rats. The ethanol extract of lemon peel doses of 70 mg / kg bw showed the best results which were significantly different than the control group ( $p < 0.05$ ) in this study. Thus, the ethanol extract of lemon peel has the potential to be used as an alternative drug for hypercholesterolemia.*

**Keywords :** Hypercholesterolemia, Lemon, Fructose 60 %

## Pendahuluan

Meningkatnya jumlah penderita penyakit kardiovaskuler tidak saja karena adanya gangguan metabolisme tetapi juga tidak terlepas dari pola makan dan gaya hidup masyarakat saat ini. Prevalensi penderita penyakit kolesterol ini semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia, yaitu berkisar 7% diderita oleh kelompok usia 20 tahunan dan 44% pada kelompok usia 60 tahun atau lebih (Saifur, 2007).

Penderita penyakit kolesterol selalu meningkat setiap tahunnya. Tingginya prevalensi penyakit ini mendorong kita untuk mencari obat alternatif yang dapat mengatasi gejala penyakit kardiovaskuler, salah satunya adalah dengan kulit buah jeruk lemon. Masyarakat Indonesia telah lama memanfaatkan jeruk lemon ini sebagai minuman sari buah karena kandungan vitamin C nya yang cukup tinggi. Secara umum, kandungan metabolit sekunder kelompok citrus adalah flavonoid, alkaloid, kumarin, limonoid, carotenoid, asam fenolat dan minyak atsiri (Xinmiao, 2015). Beberapa penelitian terhadap *Citrus sp* menyebutkan bahwa semua kelompok citrus mengandung flavonoid. Kandungan flavonoid ini mampu menurunkan kolesterol. Metoksilasi sempurna pada cincin flavonoidnya berpotensi pada optimalisasi metabolisme lipid hati melalui penekanan sekresi lipoprotein yang mengandung Apo-B dengan menggunakan sel HepG2 (Lin et al., 2011). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa pemberian nobiletin pada mencit yang diberi diet tinggi lemak mampu menurunkan akumulasi trigliserida intestinal dan trigliserida hati serta dapat menurunkan LDL-kolesterol dan menormalkan sensitivitas insulin (Mulvihill et al., 2010). Selain itu, kelompok citrus juga memiliki potensi untuk mengatasi berbagai masalah metabolisme seperti diabetes. Penelitian yang dilakukan di Semarang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis dapat menurunkan kadar glukosa darah setelah 28 hari (Serang, 2017). Selain itu, penelitian lain juga menunjukkan bahwa jeruk lemon kaya akan senyawa fenol,

vitamin, mineral, serat, *essensial oil* dan karotenoid. Karena kandungan ini, jeruk lemon memiliki potensi untuk mengatasi berbagai gangguan kardiovaskuler (Moreno, 2010). Berdasarkan hal tersebut di atas, maka akan dilakukan uji praklinik ekstrak etanol kulit buah lemon sebagai obat alternatif hiperkolesterolemia menggunakan tikus *Wistar* jantan. Parameter yang akan diukur diantaranya adalah kolesterol total. Setelah pengujian selesai dilakukan, kami berharap dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat tentang khasiat ekstrak etanol kulit buah jeruk lemon sebagai obat alternatif mengatasi pra sindrom metabolik.

## Metode

**Alat.** Alat maserasi, rotary evaporator, timbangan analitik, timbangan hewan, *waterbath*, Mikropipet (100 -1000 dan 5 – 10  $\mu$ L ), sonde oral, spektrofotometer (Microlab 300<sup>®</sup>) dan peralatan gelas yang digunakan di laboratorium

**Bahan.** Bahan uji kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.) diperoleh dari Manoko Kecamatan Lembang Kabupaten Bandung Barat. Bahan lain yang digunakan adalah etanol 96%, pereaksi mayer, kloroform, serbuk magnesium, asam klorida 2N, amil alcohol, asam klorida 2N, eter, gelatin 1%, vanillin 10%, asam sulfat pekat, kalium hidroksida, pereaksi (Mg/HCL), pereaksi Liebermann-Burchard, pereaksi Dragendorff, besi(III) klorida, Fruktosa 60%, Simvastatin 10 mg, reagen kolesterol total, pakan tikus, aquades, *Carboxi methyl cellulosa* Na (CMC Na) 0,5%.

**Hewan Uji.** Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus jantan galur *Wistar* dengan bobot badan 150-200 gram, berumur 2-3 bulan berada dalam keadaan sehat dan normal yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Pusat Penelitian Biosains dan Bioteknologi, Institut Teknologi Bandung.

**Prosedur Penelitian.** Pembuatan ekstrak etanol jeruk lemon dibuat dengan metode maserasi. Uji praklinik ekstrak etanol kulit buah lemon dilakukan dengan metode preventif pada tikus *Wistar*. Tikus diberi

sediaan obat (uji) sesuai dengan kelompoknya bersamaan dengan pemberian fruktosa 60% yang dicampur bersama pakannya (peroral) selama 6 minggu untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak pada tikus hiperglikemi.

Percobaan diawali dengan penimbangan hewan dan dikelompokkan secara acak. Hewan uji akan di bagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari 3 ekor tikus. Masing masing kelompok terdiri dari:

1. Kelompok kontrol positif mendapatkan CMC Na 0,5% dan pakan fruktosa, selama 6 minggu.
2. Kelompok uji 1,2 dan 3 akan mendapatkan pakan fruktosa dan sediaan ekstrak etanol kulit buah jeruk lemon dengan masing masing dosis 1, 2 dan 3 selama 6 minggu.
3. Kelompok pembanding akan mendapatkan pakan fruktosa dan diberi obat simvastatin selama 6 minggu.

Pengambilan darah dilakukan setiap minggu dari pembuluh vena ekor. Darah ditampung ke dalam tabung eppendorf kira-kira sebanyak 0,2 ml dan disentrifugasi selama 10 menit pada 12.000 rpm. Plasma diambil untuk dilakukan pengukuran. Penentuan kadar kolesterol total dilakukan secara kolorimetri berdasarkan metode enzimatik menggunakan pereaksi kolesterol, yang dibaca ekstrinsiknya pada panjang gelombang 546 nm. Cara melakukan reaksi adalah sesuai dengan petunjuk yang tertera pada kit pereaksi.

### Hasil dan Pembahasan

Hasil pengujian antikolesterol dengan metode preventif dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil menunjukkan penurunan kadar kolesterol darah yang bervariasi sehingga memberikan standar deviasi yang cukup besar. Dilihat secara umum kelompok uji menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol pada minggu ke-3 yang di bandingkan dengan awal penelitian, berdasarkan data pada kelompok kontrol positif, hewan uji menunjukan keadaan hiper kolesterol hingga minggu ke 6.

Analisis data kadar kolesterol total pada darah tikus diolah secara statistik menggunakan ANOVA dan *T-student*. Hasil analisa menggunakan *T-student* menunjukkan bahwa kadar kolesterol total pada minggu ke-0 dari semua kelompok tidak berbeda bermakna ( $p>0,05$ ) yaitu  $35,29\pm 4,47$  (kontrol),  $38,63\pm 22,94$  (pembanding),  $33,63\pm 4,21$  (ekstrak 17,5 mg/kgbb),  $32,77\pm 10,14$  (ekstrak 35 mg/kgbb),  $36,38\pm 9,40$  (ekstrak 70 mg/kgbb), sehingga dianggap bahwa data kadar kolesterol awal cukup homogen.

Kadar kolesterol total seluruh kelompok uji pada minggu ke-1 tidak menunjukkan adanya efek penghambatan kolesterol, dimana tidak ada perbedaan bermakna antara seluruh kelompok uji terhadap kontrol. Efek antikolesterol dari sediaan uji terlihat pada minggu ke -2 dan ke-3, ekstrak etanol 35 mg/kgbb kadar kolesterol total  $64,91\pm 14,37$  dan  $57,10\pm 14,98$ , ekstrak etanol 70 mg/kgbb kadar kolesterol total  $64,32\pm 22,85$  dan  $59,24\pm 28,05$ , berbeda bermakna secara statistik terhadap kelompok kontrol dengan kadar kolesterol  $80,07\pm 11,51$  dan  $90,2\pm 18,06$ . Ketiga sediaan uji tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap kelompok pembanding pada minggu ke-0 sampai minggu ke-6. Hal ini menunjukkan bahwa efek dari sediaan uji setara dengan efek dari sediaan simvastatin 0,9mg/kg bb. Efek yang ditunjukan dari ekstrak etanol pada dosis 17,5 mg/kg bb, 35 mg/kg bb dan 70 mg/kg bb tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p>0,05$ ) hal ini berarti bahwa bila dilihat secara statistik ekstrak etanol kulit jeruk lemon pada dosis 17,5 mg/kg bb, 35 mg/kg bb dan 70 mg/kg bb memiliki efek yang setara dengan pembanding.

Peningkatan kadar kolesterol pada kelompok kontrol positif terus terjadi dikarenakan tidak diberikannya sediaan uji sehingga kadar kolesterol terus meningkat seiring dengan bertambahnya minggu.

Tabel 1. Kadar Rata-rata kolesterol pada minggu ke 0-6

Kelompok	Kadar kolesterol (mg/dL) pada minggu ke-						
	0	1	2	3	4	5	6
Kontrol (+)	35,29±4,47	54,03±4,52	80,07±11,51	90,2±18,06	86,9±20,38	112,4±20,21	112,2±9,44
Simvastatin	38,63±22,94	68,07±12,88	73,28±33,91	86,14±41,19	102,75±30,35	87,37±30,61	98,50±12,58
Ekstrak 17,5 mg/kg bb	33,63±4,21	57,02±13,23	61,97±20,65	64,6±9,27*	85,5±6,61	78,48±5,87*	84,71±20,60*
Ekstrak 35 mg/kg bb	32,77±10,14	69,6±12,22	64,91±14,37*	57,10±14,98*	82,03±14,23	70,85±25,64*	87,84±6,17*
Ekstrak 70 mg/kg bb	36,38±9,40	57,98±11,29	64,32±22,85*	59,24±28,05*	79,99±11,87	91,77±18,98	71,76±15,63*

\*= Berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap kontrol positif

Dosis efektif dari sediaan uji ekstrak etanol adalah 17,5 mg/kg bb karena dalam dosis yang rendah dapat menghambat penyerapan kolesterol dengan menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap kelompok kontrol dan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap kelompok pembanding, walaupun jika dilihat dari rata-rata tidak beda jauh dengan kelompok pembanding.

Kondisi hipokolesterolemia merupakan faktor resiko stroke dan penyakit kardiovaskular, pada penelitian ini dikondisikan tikus menjadi hiperglikemia menggunakan induksi fruktosa 60% (60 ml/100g) fruktosa menstimulasi lipogenesis dengan menyediakan atom karbon gliserol-3fosfat dan asil-KoA membentuk trigliserida, Akumulasi trigliserida dalam hepar menyebabkan resistensi insulin dan meningkatkan pembentukan VLDL.

Kulit buah jeruk lemon (*Citrus limon* L.) diharapkan dapat menurunkan kadar kolesterol total. Pada penelitian yang dilakukan, intervensi menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada kadar kolesterol total kelompok perlakuan. Kadar kolesterol total setelah perlakuan mengalami penurunan. Penurunan kadar kolesterol dapat dipengaruhi oleh hesperidin dalam kulit jeruk lemon berdampak pada peningkatan jumlah reseptor LDL dan penurunan aktivitas HMG KoA reduktase dalam sintesis kolesterol di hati, selain itu, vitamin C pada kulit jeruk lemon membantu dalam metabolisme kolesterol dengan meningkatkan laju pembuangan lemak dalam bentuk asam empedu dan membantuk reaksi dari hidrosilasi pembentukan asam empedu

maka meningkatkan ekskresi kolesterol dari dalam tubuh. Akibat dari peristiwa ini, maka kadar kolesterol total dalam darah akan berkurang.

### Kesimpulan

Ekstrak etanol kulit lemon berpotensi untuk menghambat peningkatan kadar kolesterol pada tikus hiperglikemia. Ekstrak etanol kulit lemon dosis 70 mg/kg bb/hari memiliki potensi terbaik dalam menurunkan kadar kolesterol total pada tikus hiperglikemia.

### Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Kementerian Riset Dikti yang telah mendanai penelitian ini melalui Program PKM-PE.

### Daftar Pustaka

- Aak. (1994). *Budidaya Tanaman Jeruk*. Yogyakarta: Kanisius.
- Arisman. (2011). *Obesitas, Diabetes Mellitus, dan Dislipidemia : Konsep, Teori dan Penganganan Aplikatif*. Jakarta: EGC.
- Cronquist, A. (1981). *An Integrated System of Clasification of Flowering Plants*. New York: Columbia University Press.
- Damayanty, A. E., & Suromo, L. B. (2015). Pengaruh pemberian ekstrak jamur merang (*volvariella volvacea*) terhadap kadar kolesterol total, enzim lplpa 2 dan mda darah, 4.
- Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., Suhaimi, M., & Wahab, A. (2010). Antioxidant Protective Effect of Glibenclamide and Metformin in Combination with Honey in Pancreas of Streptozotocin- Induced

- Diabetic Rats, 2056–2066.
- Hidayati, S. N., & Syaury, A. (2015). Pengaruh Pemberian Pisang Kepok (Musa Paradisiacal Forma Typical) terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Sprague Dawley Pra Sindro Metabolik. *Journal of Nutrition College*, 4(2), 499–507.
- Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2010). Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *Bmj*, 340(may19 4), c2197–c2197.
- Lazo-de-la-Vega-Monroy, M.-L., & Fernandez-Mej, C. (2013). Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and the Role Of Vitamins with Antioxidant Actions. *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants*.
- Lin, Y., Vermeer, M. A., Bos, W., Van Buren, L., Schuurbiens, E., Miret-Catalan, S., & Trautwein, E. A. (2011). Molecular structures of citrus flavonoids determine their effects on lipid metabolism in HepG2 cells by primarily suppressing apoB secretion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(9), 4496–4503.
- Lv, X., Zhao, S., Ning, Z., Zeng, H., Shu, Y., Tao, O., ... Lu, C. (2015). Citrus fruits as a treasure trove of active natural metabolites that potentially provide benefits for human health. *Chemistry Central Journal*, 1–14.
- Martasari, C., H. M. (2008). *Teknik Identifikasi Varietas Jeruk* (No.4). Iptek Hotikultura.
- Moreno, D. A. (2010). Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Natural bioactive compounds of Citrus limon for food and health, 51, 327–345.
- Muhtadi, Eni Setyowati, T. A. (2012). *Aktivitas Antidiabetes Melitus Ekstrak Kulit Buah Jeruk Manis ( Citrus sinensis) dan Kulit Buah Kelengkeng (Euphoria longan (Lour.) Steud Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Aloksan*, 13(1), 21–30.
- Mulvihill, E. E., Assini, J. M., Sutherland, B. G., Dimattia, A. S., Koppes, J. B., Sawyez, C. G., ... Huff, M. W. (2010). Naringenin Decreases Progression of Atherosclerosis by Improving Dyslipidemia in High-Fat – Fed Low-Density Lipoprotein Receptor – Null Mice, 742–748.
- Murray, R. K., Bender, D. A., & Botham, K. (2012). *Harper's Illustrated Biochemistry. Journal of Chemical Information and Modeling* (27th ed., Vol. 53). Amerika: The McGraw Hill Companies.
- Saifur R. Patogenesis dan Terapi Sindrom Metabolik. *Jurnal Kardiologi Indonesia*. 2007; 28(2):160-168
- Serang, Y. (2017). Uji Aktivitas Anti-Hiperglikemik, dan Penghambatan Stres Oksidatif Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis, 10(89)