

I. PENDAHULUAN

Gaya hidup yang tidak sehat adalah jarang berolahraga atau sama sekali tidak berolahraga, merokok, kurang tidur. Makanan siap saji penuh dengan sodium dan lemak, tetapi orang-orang yang stres cenderung mengonsumsi junk food atau makanan siap saji secara berlebihan. Kedua makanan ini dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan. Sebagai contoh, terlalu banyak sodium dalam tubuh dapat menyebabkan tekanan darah tinggi dan serangan jantung. Di sisi lain, obesitas dapat menyebabkan diabetes dan penyakit kronis lainnya (Makarim, 2024).

Pada manusia, hati merupakan organ yang terlibat dalam berbagai proses penting bagi kehidupan. Hati menghasilkan protein plasma seperti albumin, mengatur dengan ketat komposisi plasma darah, mengontrol aliran energi dan nutrisi dalam jaringan, terlibat dalam proses detoksifikasi, dan ekskresi produk limbah. Karena fungsi-fungsi vital dalam tubuh manusia, penting untuk menilai cedera dan malfungsi hati secara akurat (Ozougwu, 2017). Hati juga merupakan tempat utama metabolisme zat endogen dan senyawa eksogen (misalnya obat-obatan dan racun). Proses ini, yang dikenal sebagai biotransformasi, mengubah zat lipofilik menjadi zat hidrofilik untuk selanjutnya dieliminasi (Yip dkk., 2021).

Hati merupakan organ penting dalam tubuh yang memiliki peran dalam metabolisme bahan-bahan atau zat-zat toksik dalam tubuh. Hal ini menyebabkan hati sering menjadi sasaran toksikan karena zat-zat toksik masuk ke tubuh melalui sistem gastrointestinal. Zat-zat toksik jika terlalu banyak berada dalam hati tentu dapat menyebabkan berbagai jenis kerusakan pada hati seperti degenerasi ataupun nekrosis hati. Kerusakan Hepatosit merupakan masalah serius bagi penderita diabetes mellitus tipe 2. Dengan mekanisme resistensi insulin yang dapat meningkatkan stres oksidatif dan mengaktifkan sinyal inflamatorik, mekanisme tersebut dapat mengarah kepada kerusakan hepar. Resistensi insulin dapat menyebabkan kerusakan hepar kronis seperti sirosis hingga gagal hepar (Pouwels et al., 2022).

Hati bertanggung jawab atas kesehatan tubuh secara keseluruhan. Hati melakukan banyak hal, termasuk menghancurkan racun di dalam darah dan membuat protein, yang membantu proses pencernaan. Tujuan dari pemeriksaan fungsi hati ini adalah untuk mengetahui kondisi hati secara menyeluruh dan kemungkinan adanya penyakit hati. SGOT dan SGPT adalah dua jenis enzim yang dihasilkan oleh sel-sel hati, digunakan untuk pemeriksaan fungsi hati. Kadar SGOT normal adalah 3-45 μ /l (mikro per liter), sedangkan nilai SGPT normal adalah 0-35 μ /l. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT dapat disebabkan oleh hepatitis, perlemakan hati, sumbatan empedu, dan penyakit lainnya (Mochamad Rizal, 2022). Sekitar tiga dari empat pengidap diabetes tipe 2 atau pradiabetes memiliki banyak lemak di hati. Lemak hati memicu terjadinya peradangan yang berbahaya yang dapat menyebabkan sirosis hati. Perubahan histopatologi yang diamati berupa degenerasi parenkimatos, hidropik, nekrosis fibrosis dan lobulus hati.

Karena resistensi insulin dan gangguan pengambilan glukosa oleh jaringan, hepar meningkatkan pemecahan glikogen menjadi glukosa, yang dapat menyebabkan manifestasi hiperglikemia. Beberapa mekanisme lanjut, termasuk inflamasi, nekrosis, dan fibrosis pada organ hepar pada 2-3% pasien NAFLD, meningkatkan kerusakan organ hepar, yang mengarah pada non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Perdarahan dan fibrosis pada NASH dapat menyebabkan sirosis dan hepatoseluler karsinoma (HCC), yang menyebabkan gagal hepar (Mehta BK, 2017). Untuk menjaga kadar glukosa darah tetap seimbang, hati melakukan glikogenolisis dan glukoneogenesis, yang merupakan proses yang dilakukan hati untuk menyimpan dan mengolah glukosa. Glukosa membutuhkan insulin untuk mengangkut glukosa dari aliran darah ke seluruh tubuh untuk melakukan fungsinya. Ketika tubuh menyerap karbohidrat, pankreas memicu respons insulin untuk masuk ke dalam aliran darah untuk menyerap glukosa menjadi energi, yang mengakibatkan penurunan kadar glukosa darah (Emy Oktaviani, Lusi Indriani, 2022).

Bahan toksik yang dapat menyebabkan pankreatomi dikenal sebagai diabetogen diantaranya seperti Streptozotocin (STZ) (Dr. Arifa Mustika, dr., 2024). Penggunaan Streptozotocin (STZ) merupakan salah satu bahan kimia yang bersifat diabetogeni. Seringnya penggunaan STZ ini adalah dalam pelaksanaan penelitian biomedis untuk mengetahui keefektifan suatu ekstrak terhadap pengobatan diabetes atau glukosa darah tinggi dan melihat kaitannya dengan organ seperti ginjal, hati, jantung, pankreas dan organ lainnya.

Obat herbal dapat menjadi alternatif pengobatan, terutama untuk hiperglikemik. Obat herbal tradisional dapat meningkatkan dan memperbaiki ekspresi gen dalam tubuh. Senyawa fenol dan flavonoid dalam tanaman obat merupakan senyawa yang dapat menurunkan kadar gula darah sehingga memiliki efek anti diabetes (Linda Wati, Linda Chiuman, Ali Napiyah Nasution, 2021). Salah satu tanaman yang berpotensi untuk penderita diabetes Jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*) . jeruk nipis merupakan tanaman yang sejak zaman dahulu sudah digunakan sebagai obat tradisional dan bahan tambahan dalam makanan. Jeruk nipis menjadi buah yang baik bagi penderita diabetes. Alasannya, jeruk nipis memiliki indeks glikemik rendah. sehingga tidak akan menyebabkan lonjakan gula darah. Tidak hanya itu, vitamin C dalam jeruk nipis juga dapat membantu menurunkan kadar gula darah (Ade Maria Ulfa, Nofita, 2020). Dalam jeruk nipis terutama pada bagian kulitnya, terdapat kandungan minyak atsiri, flavonoid, alkaloid, dan saponin yang terdiri dari berbagai bahan seperti terpen, sesquiterpen, aldehida, ester, dan sterol (Ade Maria Ulfa, Nofita, 2020). Diketahui pula hasil fitokimia dari tanaman ekstrak daun jeruk nipis membuktikan adanya berbagai kandungan metabolik sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, dan saponin, dimana senyawa-senyawa ini bertindak sebagai antihiperglikemia (Loizzo, 2012).

Semakin majunya perkembangan teknologi di bidang pengobatan, nanoemulsi merupakan terobosan baru dalam hal penyajian obat-obatan. Dimana bentuk nanoemulsi ekstrak disajikan karena karena ukuran partikel flavonoid lebih kecil sehingga sediaan memiliki potensi aktivitas antidiabetes lebih tinggi. sediaan ini dapat meningkatkan efektivitas terapi obat dan meminimalkan efek samping serta reaksi toksik. Nanoemulsi menarik karena stabil secara kinetik dan transparan atau tembus cahaya. Keunggulan ini menarik minat banyak peneliti untuk mengembangkan nanoemulsi untuk industri pertanian dan pangan.

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik membuat penelitian dengan judul “aktivitas sediaan nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap penurunan kadar SGOT-SGPT, penilaian tingkat nekrosis, fibrosis dan lobulus hati pada tikus jantan yang diinduksi streptozotocin”

1.1. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah melihat bagaimana aktivitas sediaan nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap penurunan kadar SGOT-SGPT, penilaian tingkat nekrosis, fibrosis dan lobulus hati pada tikus jantan yang diinduksi streptozotocin.

1.2. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menguji aktivitas sediaan nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap penurunan kadar SGOT-SGPT, penilaian tingkat nekrosis, fibrosis dan lobulus hati pada tikus jantan yang diinduksi streptozotocin.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui kandungan senyawa pada ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) melalui uji metabolit sekunder pengujian fitokimia
2. Melihat fungsi hati tikus yang telah diinduksi streptozotocin dengan melihat kadar enzim SGOT dan SGPT.
3. Melihat penilaian tingkat nekrosis, fibrosis dan lobulus hati pada tikus telah diinduksi streptozotocin melalui gambaran histopatologi hati tikus pada sampel kelompok kontrol tanpa perlakuan dan kelompok perlakuan yang diberi nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) pada konsentrasi F1 (1%), F2 (1,5%) dan F3 (2%).

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi para peneliti, sebagai referensi pengembangan dan kajian ilmu biomedis terkait dengan efektivitas kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap fungsi hati tikus galur wistar jantan yang telah menurun. Selain itu penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan untuk mengembangkan penelitian-penelitian selanjutnya yang terkait dengan pemanfaatan kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*).

2. Bagi pembaca, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi dan pertimbangan tentang pemanfaatan kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap penurunan kadar SGOT-SGPT, penilaian tingkat nekrosis, fibrosis dan lobulus hati tikus galur wistar jantan.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dan sumbangan ilmiah bagi dunia kesehatan tentang pemanfaatan kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap fungsi hati tikus galur wistar jantan

II. LANDASAN TEORI

Streptozotocin (STZ) adalah derivat sintetik dari *nitrosourea glukopiranosose* yang dihasilkan dari fermentasi *Streptomyces achromogenes*, yang merupakan antibiotik spektrum luas yang melawan tumor. Secara kimiawi, streptozotocin berinteraksi dengan nitrosourea lain yang digunakan dalam kemoterapi kanker. STZ adalah obat kemoterapi kanker yang membantu mencegah sintesis DNA, menyebabkan kematian sel, dan mencegah regenerasi sel. Selain itu, STZ menghambat sekresi insulin, yang menyebabkan diabetes mellitus yang bergantung pada insulin (Coskun et al., 2005).

Hati merupakan kelenjar terbesar dan rumit dalam tubuh, berwarna merah kecoklatan, melakukan banyak hal untuk membantu pencernaan makanan dan metabolisme zat gizi dalam sistem pencernaan. Hati adalah organ penting tubuh yang bertanggung jawab atas metabolisme zat-zat toksik, Hal ini dapat menyebabkan organ hati sering menjadi sasaran toksikan, hal tersebut disebabkan karena zat-zat toksik masuk ke tubuh melalui sistem gastrointestinal yang kemudian diserap dan dibawa oleh vena porta ke hati (Huda MN, 2017). Jika hati tidak berfungsi, seseorang tidak dapat bertahan hidup lebih dari satu hari (Virani et al., 2020).

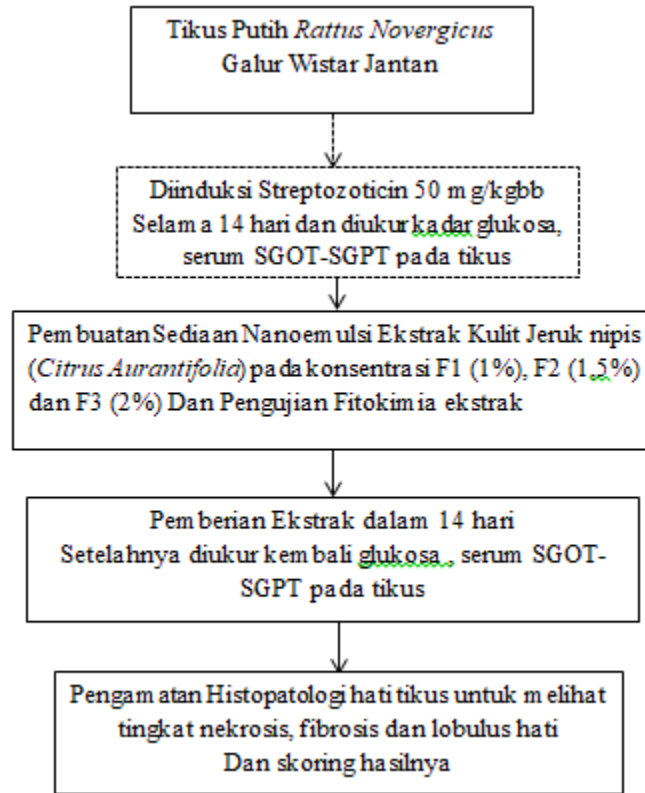
Kadar gula darah yang terlalu tinggi, juga dikenal sebagai glukosa, adalah penyakit kronis yang dikenal sebagai diabetes melitus, yang juga sering disebut sebagai penyakit gula atau kencing manis. Sel-sel tubuh biasanya menyerap glukosa dengan bantuan hormon insulin untuk mengubahnya menjadi energi, mengendalikan kadar glukosa dalam darah (Cerner, 2020). Namun, karena beberapa kondisi, tubuh orang dengan diabetes tidak dapat menyerap glukosa, seperti: pankreas tidak memproduksi cukup insulin, tubuh memiliki respons yang berbeda terhadap insulin, dan efek hormon lainnya yang menghambat kinerja insulin

Diabetes tipe 2 dapat menyebabkan masalah hati atau liver, menurut dr. Reza Fahlevi, Sp. A., karena penyakit itu merusak pembuluh darah kecil di tubuh, termasuk di hati. Selain itu, penderita diabetes tipe 2 berisiko tinggi mengalami berat badan berlebih atau obesitas. Selain itu, komplikasi diabetes ini juga dapat menyebabkan fatty liver atau perlemakan hati (Powell, 2021).

Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) adalah buah sitrus kecil yang berasal dari Asia Tenggara yang banyak digunakan dalam masakan, minuman, dan pengobatan tradisional. Buah ini memiliki rasa asam dan aroma yang khas. Jeruk nipis mengandung banyak nutrisi, termasuk vitamin C, vitamin A, dan potasium. Mereka juga memiliki sifat antioksidan dan antibakteri, yang membantu menjaga kulit sehat, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, dan mencegah penyakit jantung (Narareba, 2023).

Tikus Norwegia (*Rattus norvegicus*) atau sering dikenal sebagai tikus putih adalah salah satu mamalia paling melimpah dengan penyebaran hampir di seluruh dunia. Tikus, mencit, dan hewan pengerat lainnya adalah hewan model yang banyak digunakan dalam penelitian untuk mendapatkan pemahaman tentang fungsi gen, etiologi dan mekanisme penyakit, dan keamanan dan efektivitas obat atau bahan kimia (M, 2012).

III. Kerangka Konseptual



Keterangan :

----->

Variabel Prakondisi (tikus diinduksi Streptozotacin 50 mg/kgbb dan diukur glukosa darahnya)

————>

Varibel Independen (Nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis)

Variabel Dependen : histopatologi hati tikus untuk melihat tingkat nekrosis, fibrosis dan lobulus hati dan skoring hasilnya

Hipotesis Penelitian :

Mengacu kepada kerangka konseptual, maka hipotesis pada penelitian ini adalah adanya pengaruh aktivitas sediaan nanoemulsi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap penurunan kadar SGOT-SGPT, penilaian tingkat nekrosis, fibrosis dan lobulus hati pada tikus jantan yang diinduksi streptozotacin.