



TOKSISITAS AKUT EKSTRAK KULIT LIMAU KUIT (*Citrus amblycarpa* Hassk.) TERHADAP HEPAR TIKUS (*Rattus norvegicus*)

Lena Rosida^a, Mudhiya Durrina Anshari^b, Maria Ulfah^c, Alfi Yasmina^d, Zainal Abidin^e,
Aditya Noor Rachman^f, Roselina Panghiyangan^a

^{a,c} Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan ULM, Banjarmasin

^b Mahasiswa Program Studi Kedokteran Program Sarjana, FKIK ULM, Banjarmasin

^d Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan ULM, Banjarmasin

^e Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan ULM, Banjarmasin

^f Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan ULM,
Banjarmasin

Email korespondensi: maria.ulfah@ulm.ac.id

ABSTRAK

Indonesia kaya akan keanekaragaman hayati, seperti Limau Kuit yang memiliki potensi farmakologis. Kulit buahnya seringkali dibuang, padahal mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan minyak atsiri. Senyawa ini memiliki efek antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, hingga antikanker. Untuk pengembangan sebagai bahan herbal diperlukan uji keamanan, antara lain toksisitas akut pada tikus. Penelitian bertujuan menganalisis efek pemberian ekstrak kulit Limau Kuit terhadap hepar tikus pada uji toksisitas akut. Rancangan penelitian eksperimental murni dengan desain posttest-only control group design. Uji toksisitas dilakukan menggunakan metode fixed dose procedure dengan dosis 300 mg/kgBB pada 5 ekor tikus betina. Kontrol menggunakan 5 tikus betina yang diberi akuades 1 ml. Parameter yang diamati adalah berat badan, berat hepar, rasio berat hepar terhadap berat badan akhir, dan gambaran histopatologi hepar. Berat badan ditimbang tiap hari, sedangkan berat hepar dan histopatologi dinilai setelah 14 hari perlakuan. Data dianalisis secara deskriptif dan uji parametrik inferensial. Hasil penelitian menunjukkan rerata kenaikan berat badan pada kelompok perlakuan $18,56 \pm 6,67$ g, sedangkan pada kelompok kontrol $12,60 \pm 12,51$ g. Rerata berat hepar pada kelompok perlakuan $7,47 \pm 0,37$ g, sementara kelompok kontrol $6,49 \pm 0,94$ g. Rasio hepar terhadap berat badan akhir pada kelompok perlakuan berada di persentil $3,74 \pm 0,08$ %, sedangkan pada kelompok kontrol sebesar $3,90 \pm 0,55$ % ($p > 0,05$). Berdasarkan pemeriksaan histopatologi, pada hepar tikus perlakuan ditemukan adanya peradangan ringan hingga berat, degenerasi lemak dan hemoragik. Kesimpulan penelitian adalah uji toksisitas akut ekstrak kulit Limau Kuit pada dosis 300 mg/kgBB menyebabkan pembesaran, peradangan, degenerasi lemak, dan hemoragik pada hepar.

Kata kunci: Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk.), toksisitas akut, rasio organ, hepar.

PENDAHULUAN

Indonesia dikenal sebagai salah satu negara megabiodiversitas terbesar di dunia dengan kekayaan flora yang melimpah, termasuk tanaman obat tradisional yang sejak lama digunakan masyarakat dalam praktik pengobatan alami (Aseptianova dkk., 2024). Pemanfaatan tanaman sebagai obat herbal tidak hanya memiliki nilai budaya, tetapi juga potensi ilmiah yang dapat dikembangkan menjadi sumber biofarmaka modern. Seiring meningkatnya tren penggunaan obat



herbal, penelitian ilmiah mengenai keamanan dan efektivitas tanaman obat semakin dibutuhkan agar penggunaannya dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah (Wardhana *et al.*, 2024).

Salah satu tanaman lokal dengan potensi farmakologis adalah Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk.), sejenis jeruk khas Kalimantan yang secara tradisional telah digunakan untuk berbagai keperluan, baik sebagai bahan pangan maupun obat-obatan. Kulit buah Limau Kuit diketahui mengandung beragam senyawa bioaktif, di antaranya flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan minyak atsiri (Irwan dkk., 2017). Hasil identifikasi senyawa metabolit menggunakan LC-HRMS dari ekstrak kulit Limau Kuit, ditemukan lebih dari seratus senyawa metabolit *untargeted* yang secara fitokimia merupakan gugus senyawa alkaloid (seperti bulbocapnine), flavonoid (seperti neohesperidin, syringetin, monoxerutin), coumarin (seperti bergaptole, scopoletin), dan triterpedoid (seperti chaparrinone) (Rosida dkk., 2024). Senyawa-senyawa tersebut dapat bersifat sebagai antiviral, anti-inflamasi, antioksidan dan antibakteri, bahkan sebagai sitotoksik terhadap tumor (Wani *et al.*, 1978; Bach *et al.*, 2011; National Library of Medicine, 2024).

Keberagaman kandungan fitokimia pada ekstrak Kulit Limau Kuit menyebabkan ekstrak kulit Limau Kuit berpotensi dikembangkan sebagai kandidat bahan baku obat herbal modern. Suatu tanaman sebelum digunakan sebagai obat, harus dilakukan uji praklinik dan uji klinik. Uji praklinik terdiri atas uji aktifitas senyawa yang dikandung dan uji toksisitas baik akut maupun sub kronik (BPOM, 2021). Uji toksisitas perlu dilakukan karena tidak semua produk herbal aman digunakan tanpa pengujian terlebih dahulu. Senyawa bioaktif dalam konsentrasi tertentu dapat menimbulkan efek toksik, baik melalui mekanisme langsung pada sel maupun melalui gangguan fungsi organ. Oleh karena itu, kajian toksisitas merupakan langkah krusial untuk menentukan batas keamanan penggunaan suatu ekstrak tanaman.

Sampai saat ini belum ada penelitian yang melakukan uji toksisitas ekstrak kulit Limau Kuit secara *invivo* pada tikus. Uji toksisitas akut merupakan tahap awal yang bertujuan menilai efek pemberian dosis tunggal suatu zat dalam jangka waktu pengamatan 14 hari (BPOM, 2021). Metode uji toksisitas akut menurut BPOM (2022) adalah *fixed dose procedure*, yaitu metode uji toksisitas dengan pemberian dosis tunggal dalam jumlah tetap pada hewan uji. Metode ini dirancang untuk menilai potensi toksisitas tanpa memerlukan variasi dosis yang luas, sehingga lebih efisien dan tetap sesuai dengan prinsip kesejahteraan hewan (BPOM, 2023).

Beberapa parameter yang diamati dalam metode ini antara lain perubahan berat badan, indeks rasio organ hepar, dan hasil pemeriksaan histopatologi hepar. Pengukuran berat badan dilakukan secara berkala sebagai indikator umum status kesehatan dan metabolisme hewan uji. Indeks rasio organ hepar dihitung setelah hewan uji dibedah dan organ hepar ditimbang, untuk mengevaluasi kemungkinan adanya pembesaran atau penyusutan organ sebagai respon terhadap paparan zat uji.



Analisis histopatologi berguna mendeteksi adanya perubahan struktur seluler maupun kerusakan jaringan yang tidak terlihat secara makroskopis.

Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk menilai efek pemberian ekstrak kulit buah Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk.) terhadap perubahan berat badan, indeks rasio organ hepar, serta gambaran histopatologi hepar pada tikus Wistar melalui uji toksisitas akut. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam menambah data ilmiah mengenai keamanan ekstrak kulit Limau Kuit, sekaligus mendukung pengembangan obat herbal berbasis tanaman lokal Indonesia.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Pusat Penelitian Kesehatan Lahan Basah FKIK ULM Banjarbaru dengan *Ethical Clearance* No.036/KEPK-FKIK ULM/EC/VI/2025. Hewan coba yang digunakan adalah tikus (*Rattus Norvegicus*) betina, sehat, berusia 8–12 minggu, berat badan 160–200 g, dan tidak hamil. Tikus diaklimatisasi selama 1 minggu di kandang individual dengan pakan BR2 adlibitum. Variabel bebas adalah ekstrak kulit Limau Kuit, sedangkan variabel terikat adalah berat badan, berat hepar, indeks rasio hepar, dan gambaran histopatologi hepar. Tikus diterminasi pada hari ke-15 menggunakan Ketamin intraperitoneal.

Alat dan Bahan

Alat yang dipakai antara lain kandang tikus, botol minum, timbangan digital, sonde lambung, spuit 3 cc, spuit 1 cc, sonde lambung tikus, peralatan bedah minor, dan peralatan mikroteknik jaringan. Bahan yang digunakan meliputi ekstrak kulit Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk.), pakan BR2, akuades, CMC, alkohol 70%, ketamin injeksi, NaCl fisiologis, tisu, BNF 10%, dan bahan preparasi jaringan histologi dengan pewarnaan HE.

Uji Pendahuluan

Uji pendahuluan dilakukan terlebih dahulu untuk memastikan keamanan dasar ekstrak kulit Limau Kuit serta menentukan dosis yang akan digunakan pada tahap berikutnya. Uji ini bertujuan melihat adanya gejala toksisitas akut hingga adanya kematian dalam 24 jam. Dosis yang diberikan adalah 300 mg/kgBB karena belum ada data dosis LD50 dari ekstrak kulit Limau Kuit. Ekstrak diberikan *single dose* per oral menggunakan sonde lambung. Hewan yang digunakan adalah 1 ekor tikus. Hasil uji pendahuluan adalah tikus hidup dan menunjukkan gejala toksisitas berupa piloereksi, hiperaktivitas, dan writhing. Berdasarkan hasil ini dilanjutkan uji utama dengan dosis 300 mg/kgBB. Berat badan ditimbang tiap hari selama 14 hari.

Uji Utama

Uji utama dilakukan dengan menambahkan 4 ekor tikus dengan perlakuan yang sama seperti tikus pada uji pendahuluan. Uji utama juga menilai gejala toksisitas akut hingga adanya kematian



dalam 24 jam. Hasil uji utama adalah tikus hidup dan menunjukkan gejala toksisitas berupa piloereksi, hiperaktivitas, dan writhing. Berat badan ditimbang tiap hari selama 14 hari.

Pengumpulan Data

Pengamatan variabel penelitian dilakukan selama 14 hari. Berat badan tikus ditimbang tiap hari menggunakan timbangan digital. Pada hari ke-15 tikus dikorbankan secara etik, kemudian diamati makroskopis organ meliputi warna, permukaan, dan konsistensi. Kemudian hepar ditimbang. Setelah ditimbang, hepar dimasukkan ke BNF 10% untuk dibuat preparat histopatologi yang diwarnai dengan Hematoksilin Eosin (HE). Data berat badan dan berat hepar digunakan untuk menghitung indeks rasio organ yang bertujuan untuk menilai adanya perubahan proporsional ukuran organ terhadap berat tubuh yang dapat menunjukkan efek toksik.

Analisis Data

Data yang telah dikumpulkan diolah menggunakan program statistik. Perubahan berat badan dianalisis dengan menghitung selisih berat sebelum dan sesudah perlakuan, lalu dirata-ratakan (*mean*) dan dihitung standar deviasinya. Data indeks rasio organ didapat dari perbandingan antara berat organ dan berat badan akhir tikus lalu dikalikan 100%. Data ini disajikan dalam bentuk nominal yang kemudian dibandingkan dengan data dari kelompok kontrol dan dilakukan uji parametrik untuk menentukan p-value dari data tersebut. Uji statistik yang digunakan meliputi uji normalitas dengan Shapiro-Wilk, dilanjutkan dengan *paired t-test* untuk berat badan, serta uji homogenitas menggunakan Levene's test yang dilanjutkan dengan *Welch's t-test* untuk menentukan p-value dari indeks rasio hepar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian toksisitas akut ekstrak kulit Limau Kuit terhadap hepar tikus dengan menganalisis perubahan berat badan, berat hepar, dan gambaran histopatologi hepar.

Hasil Penelitian

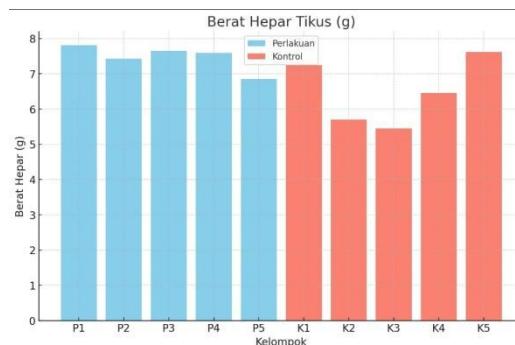
Berdasarkan hasil penelitian, seluruh hewan uji yang diberikan perlakuan (P1-P5) selama 14 hari menunjukkan adanya peningkatan berat badan, dengan peningkatan terbesar mencapai angka 23,2 g. Data peningkatan berat badan pada tikus uji dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 1 Tabel data berat badan tikus

	Berat badan awal	Berat badan akhir	Perubahan BB
Tikus P1	182,9 g	203,1 g	+ 20,2 g
Tikus P2	194,4 g	201,2 g	+ 6,8 g

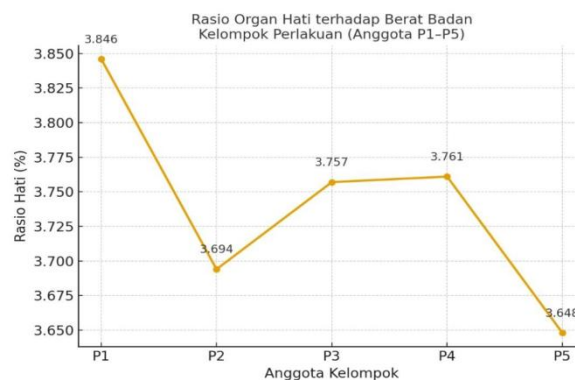
Tikus P3	182 g	203,6 g	+ 21,6 g
Tikus P4	178,6 g	201,8 g	+ 23,2 g
Tikus P5	166,7 g	187,7 g	+ 21 g

Kenaikan berat badan pada kelompok perlakuan disertai dengan peningkatan berat organ. Berat hepar kelompok perlakuan tercatat berada pada kisaran 6,85–7,81 g dengan rata-rata sebesar 7,47 g, sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata berat hepar adalah 6,49 g. Perbandingan antara kedua kelompok dapat dilihat pada grafik di bawah ini.



Gambar 1 Grafik data berat hepar kelompok perlakuan dan kontrol

Sementara itu, indeks rasio organ hepar pada kelompok perlakuan tercatat lebih tinggi dibanding kontrol. SD (standar deviasi) kelompok perlakuan lebih kecil, artinya datanya lebih konsisten. Berdasarkan hasil analisis statistik, diketahui bahwa data rasio organ hepar terdistribusi normal (uji Shapiro-Wilk, $p > 0,05$). Selanjutnya, uji homogenitas varians menunjukkan bahwa varians hepar tidak homogen ($p = 0,016$), oleh karena itu uji *t-independen* dilakukan dengan menggunakan *Welch's t-test*. Hasil uji menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada indeks rasio hepar antara kelompok perlakuan dan kontrol. Berikut grafik rasio organ hepar terhadap berat badan akhir pada kelompok perlakuan.



Gambar 2 Grafik data rasio hepar kelompok perlakuan

Hasil pemeriksaan histopatologi hepar pada kelompok perlakuan menunjukkan adanya derajat kerusakan hepatosit yang bervariasi, mulai dari *mild acute hemoragis hepatitis* (Tikus 3–5),



moderate acute degenerasi hemoragis hepatitis (Tikus 1), hingga *severe acute degenerasi fatty hemoragis hepatitis* (Tikus 2).

Pembahasan

Perbedaan kenaikan berat badan yang terjadi antar individu tikus dapat disebabkan oleh beberapa faktor biologis, antara lain perbedaan metabolisme, daya adaptasi terhadap perlakuan, serta variasi fisiologis yang secara alami terdapat pada tiap hewan. Walaupun terdapat variasi, secara umum pola yang terlihat adalah kecenderungan peningkatan berat badan pada setiap tikus uji. Peningkatan berat badan tersebut berkorelasi dengan temuan histopatologi yang menunjukkan adanya peradangan pada organ-organ dalam tikus uji. Peradangan dapat menimbulkan edema serta infiltrasi sel radang, sehingga berkontribusi terhadap peningkatan massa organ maupun berat badan. Selain itu, hasil histopatologi juga menunjukkan adanya degenerasi lemak pada jaringan hepar. Degenerasi lemak mengindikasikan gangguan metabolisme lipid akibat stres oksidatif atau paparan senyawa toksik, yang dapat memperburuk fungsi hepatosit (Tauil *et al.*, 2024). Kondisi ini memperkuat dugaan bahwa peningkatan berat badan pada penelitian ini tidak mencerminkan cadangan energi normal, melainkan akibat proses inflamasi dan perubahan metabolisme.

Penelitian ini sejalan dengan laporan sebelumnya yang mendapatkan bahwa pemberian ekstrak limbah pengolahan jus citrus (CJPW) pada tikus Sprague–Dawley meningkatkan berat badan tanpa adanya perbedaan konsumsi pakan dibandingkan kelompok kontrol (Lee *et al.*, 2022). Kesamaan ini memperkuat bukti bahwa ekstrak citrus berpotensi memengaruhi perubahan berat badan pada hewan coba. Namun demikian, terdapat perbedaan dalam interpretasi mekanisme yang mendasarinya. Kenaikan berat badan pada penelitian tersebut dinilai merupakan efek langsung dari senyawa bioaktif dalam ekstrak citrus terhadap metabolisme energi, sedangkan penelitian ini mengaitkan fenomena tersebut dengan proses peradangan organ yang memicu retensi cairan dan gangguan metabolisme jaringan. Perbedaan ini menekankan pentingnya mempertimbangkan kondisi fisiologis hewan uji dalam memahami pengaruh ekstrak tanaman terhadap berat badan.

Perbedaan lainnya juga ditemukan pada penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa pemberian ekstrak kulit *Citrus amblycarpa* Hassk. pada tikus Wistar dengan diet tinggi lemak justru menghasilkan penurunan berat badan signifikan pada dosis 300–400 mg/kgBB (Panghiyangani *et al.*, 2023). Hasil serupa dilaporkan oleh penelitian lain yang juga menunjukkan efek penurunan berat badan akibat pemberian ekstrak kulit Limau Kuit pada model tikus dengan diet tinggi lemak (Rosida *et al.*, 2024). Perbedaan hasil ini dapat dipahami dari mekanisme patofisiologinya. Pada penelitian Panghiyangani dkk. dan Rosida dkk., model yang digunakan adalah tikus Wistar dengan diet tinggi lemak yang diberikan selama 14 hari, sehingga diduga diet tinggi lemak menjadi faktor stres oksidatif yang dapat merusak hepar, sehingga berat hepar menurun. Hal ini akan mempengaruhi terjadinya



penurunan berat badan. Kemungkinan lain adalah lamanya pemberian diet lemak menyebabkan fase inflamasi akut hepar berlanjut dengan inflamasi kronis bahkan sampai fibrosis. Sebaliknya, pada penelitian ini pemberian ekstrak dalam dosis tunggal tanpa adanya beban diet lemak berlebih kemungkinan menimbulkan stres oksidatif pada sel hepar akibat paparan metabolit bioaktif tertentu (misalnya flavonoid dengan efek prooksidan pada dosis tinggi).

Stres oksidatif memicu kerusakan membran sel dan pelepasan mediator inflamasi, yang kemudian mengaktifasi respon imun lokal berupa infiltrasi sel radang dan edema jaringan (Martín-Fernández *et al.*, 2022). Inilah yang menjelaskan munculnya tanda peradangan pada organ hewan uji. Di sisi lain, degenerasi lemak hepatosit yang ditemukan pada penelitian ini menunjukkan adanya gangguan metabolisme lipid akibat kerusakan sel, berbeda dengan penelitian pembanding di mana akumulasi lipid lebih bersifat fisiologis karena diet tinggi lemak. Dengan demikian, pada penelitian ini peningkatan berat badan bersifat patologis karena dipicu oleh inflamasi dan degenerasi lemak.

Dalam hasil pengukuran organ, hepar tercatat sebagai organ dengan bobot terbesar, yakni mencapai 7,81 g, dan menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini bisa menunjukkan adanya respon metabolik terhadap perlakuan. Interpretasi ini sejalan dengan beberapa studi toksikologi hewan yang melaporkan bahwa peningkatan berat hepar merupakan indikator awal adanya adaptasi metabolik maupun stres hepatoseluler. Sebuah penelitian pada tikus model *ethanol-induced liver injury* menemukan bahwa kelompok perlakuan memperlihatkan peningkatan berat hepar, kenaikan enzim AST/ALT, serta perubahan histopatologi hepatosit dibandingkan kontrol, yang menunjukkan adanya hipertrofi hepatosit dan steatosis sebagai respon terhadap paparan toksik (Kim *et al.*, 2024). Temuan ini mendukung kemungkinan bahwa kenaikan berat hepar dalam penelitian ini dapat dikaitkan dengan respon adaptif atau stres metabolik akibat komponen aktif dalam ekstrak kulit Limau Kuit. Namun temuan ini tidak sepenuhnya konsisten dengan studi lain pada ekstrak kulit sitrus.

Penelitian pada model diet tinggi lemak (HFD) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit *Citrus aurantium* justru mencegah hepatomegali dan memperbaiki profil lipid melalui penurunan ekspresi gen lipogenik seperti SREBP-1c dan PPAR γ (Han *et al.*, 2019). Demikian pula, penelitian lain melaporkan bahwa suplementasi D-limonene dapat menurunkan berat badan, memperbaiki metabolisme lipid, dan tidak menimbulkan peningkatan berat hepar (Liao *et al.*, 2023). Hasil ini memperlihatkan bahwa ekstrak sitrus dapat pula bersifat hepatoprotektif, bergantung pada dosis, metode ekstraksi, dan model hewan yang digunakan. Selain itu, studi toksisitas akut dan subakut pada ekstrak tanaman lain, misalnya *Erodium guttatum*, memperlihatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada berat hepar antara kelompok perlakuan dan kontrol meskipun terdapat sedikit perubahan histologis dan biokimia (Benrahou *et al.*, 2022). Temuan ini menunjukkan bahwa tidak semua paparan ekstrak tumbuhan memicu perubahan berat hepar, sehingga interpretasi bahwa



peningkatan berat hepar sebagai respon metabolik perlu ditelaah lebih lanjut dengan didukung oleh data tambahan, seperti uji enzim hepar (ALT/AST) atau pemeriksaan histopatologi.

Hasil yang didapatkan dari pemeriksaan histopatologi menunjukkan terjadinya peradangan pada organ dengan degenerasi lemak dan hemoragik. Gambaran ini menandakan bahwa pemberian ekstrak kulit Limau Kuit berpotensi memicu respon toksik akut pada sel hepatosit, yang ditandai oleh degenerasi, perlemakan (*fatty change*), serta perdarahan (hemoragis). Perubahan ini dapat dikaitkan dengan kandungan metabolit sekunder dalam *Citrus amblycarpa*, seperti limonene, yang dalam konsentrasi tinggi mampu mengganggu integritas membran sel dan memicu stres oksidatif (Corrêa *et al.*, 2023). Kondisi ini sesuai dengan mekanisme umum toksisitas hepatik akibat paparan senyawa bioaktif dosis tinggi.

Sebuah penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pemberian d-limonene dosis tinggi pada tikus dapat menyebabkan steatosis mikroversikular, degenerasi hepatosit, dan nekrosis hepatik, termasuk peningkatan aktivitas enzim hepar seperti ALT dan AST yang menunjukkan gangguan fungsi hepatosit (Ramos *et al.*, 2015). Gambaran histopatologi yang mereka temukan memperlihatkan infiltrasi sel radang, degenerasi hidropik, dan nekrosis pada jaringan hepar, yang konsisten dengan temuan pada Tikus 2 dalam penelitian ini. Selain itu, sebuah penelitian lain menegaskan bahwa minyak atsiri sitrus, termasuk d-limonene, memiliki potensi toksik terhadap hepar bila digunakan pada dosis tinggi atau dalam jangka waktu panjang, meskipun juga memiliki aktivitas terapeutik seperti antioksidan dan antimikroba (Brah *et al.*, 2023). Oleh karena itu, penting mempertimbangkan dosis dan durasi penggunaan ekstrak Limau Kuit untuk meminimalkan risiko toksisitas hepatik, karena paparan berlebihan dapat menghasilkan gambaran histopatologi berupa degenerasi hepatosit dan hemoragis yang sejalan dengan temuan pada penelitian ini.

Untuk memastikan signifikansi biologis dan keamanan penggunaan ekstrak ini, diperlukan kajian lebih lanjut mengenai mekanisme perubahan yang terjadi serta evaluasi pada dosis dan durasi pemberian yang berbeda. Kelemahan penelitian ini adalah jumlah sampel yang terbatas, sehingga hasil pada variabel berat badan, rasio organ, dan histopatologi masih perlu interpretasi lebih lanjut. Oleh karena itu, disarankan untuk memperbanyak jumlah sampel pada penelitian selanjutnya, melanjutkan ke uji toksisitas subkronis dan kronis, serta melakukan pemeriksaan biokimia dan molekuler untuk memperoleh gambaran toksisitas yang lebih komprehensif.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji toksisitas akut ekstrak kulit Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk.) 300 mg/kgBB dapat mempengaruhi organ hepar berupa peningkatan ukuran, peradangan, degenerasi lemak, dan hemoragik.



UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dapat terlaksana berkat dukungan dari berbagai pihak yang telah menyediakan dana, fasilitas, serta sarana penelitian. Apresiasi yang tulus disampaikan kepada Rektor ULM, Dekan FKIK ULM, Kepala Laboratorium Pusat Penelitian Lahan Basah FKIK ULM, serta seluruh staf teknis dan laboratorium yang membantu dalam proses penelitian ini..

DAFTAR PUSTAKA

- Aseptianova, N., Hastiana, Y., Abadi, S., Nuraini, N. & Wijayanti, T.F., 2024. Pemanfaatan TOGA untuk meningkatkan nilai gizi, kesehatan, kepedulian, dan profil pelajar Pancasila. *Jurnal SOLMA*, 13(1), pp.97–108.
- Bach SM, Fortuna M, Attarian R, Trimarco JTd, Catalán CAN, Av-Gay Y, Bach H., 2011. Antibacterial and cytotoxic activities of the sesquiterpene lactones cnicin and onopordopicrin. *Natural Product Communications*, 6 (2), pp. 163-166.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), 2021. Pedoman Uji Toksisitas Akut pada Obat Tradisional. Jakarta: BPOM.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), 2022. Pedoman Uji Toksisitas Akut pada Pangan. Jakarta: BPOM.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), 2023. Standar dan Persyaratan Subsektor Obat Tradisional, Obat Kuasi, Suplemen Kesehatan, dan Kosmetik. Jakarta: BPOM.
- Benrahou, K., Naceiri Mrabti, H., Assaggaf, H., Mortada, S., Salhi, N., Rouas, L., Bacha, R., Dami, A., Masrar, A., Alshahrani, M., Awadh, A., Bouyahya, A., Goh, K.W., Ming, L.C., Cherrah, Y. & El Abbes, F., 2022. Acute and subacute toxicity studies of *Erodium guttatum* extracts by oral administration in rodents. *Toxins*, 14(11), p. 735 - 747.
- Brah, A.S., Armah, F.A., Obuah, C., Akwetey, S.A., & Adokoh, C.K., 2023. Toxicity and therapeutic applications of citrus essential oils (CEOs): a review. *International Journal of Food Properties*, 26(1), pp. 301–326.
- Corrêa, A.N.R., Weimer, P., Rossi, R.C., Hoffmann, J.F., Koester, L.S., Suyenaga, E.S. and Ferreira, C.D., 2023. Lime and orange essential oils and d-limonene as a potential COVID-19 inhibitor: Computational, in chemico, and cytotoxicity analysis. *Food Bioscience*, 51 (102348), pp. 2 - 8.
- Han, H.Y., Lee, S.K., Choi, B.K., Lee, D.R., Lee, H.J. & Kim, T.W., 2019. Preventive effect of Citrus aurantium peel extract on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 42(2), pp.255–260.
- Irwan A, Mustikasari K, Ariyani D., 2017. Pemeriksaan pendahuluan kimia daun, kulit, dan buah limau kuit: jeruk lokal Kalimantan Selatan. *Jurnal Sains dan Terapan Kimia*, 11(2), pp. 71-79.
- Kim, S.Y., Oh, K.J., Seo, Y.R., Kim, Y.W., Song, P.H. & Song, C.H., 2024. Comparative Study on Hepatoprotective Effects of Traditional Herbs, Roots of *Angelica gigas* Nakai, *Glycyrrhiza uralensis* Fischer, *Zizyphus jujuba* Mill., and Fruits of *Paeonia lactiflora* Pall., on Ethanol-



- Induced Liver Injury in Mice. *Antioxidants*, 13(9), pp.1137 - 1153.
- Lee, Y.H., Yeo, M.H., Yoon, S.A., Hyun, H.B., Ham, Y.M., Jung, Y.H., Jang, H. and Chang, K.S., 2022. Extracts of citrus juice processing wastes induce weight gain and decrease serum glucose in Sprague-Dawley rats. *Preventive Nutrition and Food Science*, 27(1), pp.70–77.
- Liao, J.T., Huang, Y.W., Hou, C.Y., Wang, J.J., Wu, C.C. & Hsieh, S.L., 2023. D-Limonene promotes anti-obesity in 3T3-L1 adipocytes and high-calorie diet-induced obese rats by activating the AMPK signaling pathway. *Nutrients*, 15(2), pp. 267 - 282.
- Martín-Fernández, M., Arroyo, V., Carnicero, C., Sigüenza, R., Busta, R., Mora, N., Antolín, B., Tamayo, E., Aspichueta, P., Carnicero-Frutos, I., Gonzalo-Benito, H. and Aller, R., 2022. Role of oxidative stress and lipid peroxidation in the pathophysiology of NAFLD. *Antioxidants*, 11(11), pp.2217 - 2227.
- National Library of Medicine, 2024. Chaparrinone. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chaparrinone>
- Panghiyangani, R., Utami, J.P., Rosida, L. & Pratiwi, D.I.N., 2023. Effect of Citrus amblycarpa Hassk peel extract against Rattus norvegicus body weight with high-fat diet. *Magna Medika*, 10(1), pp.67–72.
- Ramos, C.A.F., de Almeida, R.M., & de Lima, T.C., 2015. Histopathological and biochemical assessment of d-limonene-induced liver injury in rats. *Toxicology Reports*, 2, pp. 482–488.
- Rosida L, Panghiyangani R, Pratiwi DIN, Wasilah S, Ulfah M, Aprian R, Bali amat, Al-Amanah RPN. Analisis histologi ginjal tikus yang diberi diet tinggi lemak setelah perlakuan dengan ekstrak kulit Limau Kuit (*Citrus amblycarpa*, Hassk). Laporan Penelitian FKIK ULM tahun 2024.
- Rosida, L., Panghiyangani, R., Utami, J.P. & Pratiwi, D.I.N., 2024. Analisis efek ekstrak kulit Limau Kuit (*Citrus amblycarpa* Hassk) terhadap penurunan berat badan tikus Wistar dengan diet tinggi lemak. In: *Prosiding Seminar Nasional Lahan Basah Universitas Lambung Mangkurat* (Vol. 9, No. 3, pp. 45–52).
- Tauil, R.B., Golono, P.T., de Lima, E.P., de Alvares Goulart, R., Guiguer, E.L., Bechara, M.D., Nicolau, C.C.T., Yanaguizawa Junior, J.L., Fiorini, A.M.R., Méndez-Sánchez, N., Abenavoli, L., Direito, R., Valente, V.E., Laurindo, L.F. and Barbalho, S.M., 2024. Metabolic-associated fatty liver disease: The Influence of Oxidative Stress, Inflammation, Mitochondrial Dysfunctions, and the Role of Polyphenols. *Pharmaceuticals*, 17(10), pp. 1354 - 1399.
- Wani MC, Taylor HL, Thompson JB, & Wall ME., 1978. Plant Antitumor Agents. XVI. 6alpha-Seneciolyloxy-Chaparrinone, a New Antileukemic Quassinoid from Simaba Multiflora. *Lloydia*, 41 (6), pp. 578 – 583