

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT JERUK SIAM (*Citrus  
nobilis* L.) DENGAN PELARUT METANOL, ETIL ASETAT, DAN  
AQUADES TERHADAP HISTOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus  
musculus*) YANG DIINDUKSI *HIGH FAT DIET***

**SKRIPSI**



**UIN SUNAN AMPEL  
S U R A B A Y A**

**Disusun Oleh:**

**LAILY RACHMAWATI**

**NIM: 09020120033**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL  
SURABAYA  
2023**

## PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Laily Rachmawati

NIM : 090200120033

Program Studi : Biologi

Angkatan : 2020

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul: "PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT JERUK SIAM (*Citrus nobilis* L.) DENGAN PELARUT METANOL, ETIL ASETAT, DAN AQUADES TERHADAP HISTOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI *HIGH FAT DIET*". Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian pernyataan keaslian ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 21. NOV. 2023

Yang menyatakan,



Laily Rachmawati  
NIM 09020120033

## HALAMAN PERSETUJUAN

### Skripsi

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Jeruk Siam (*Citrus nobilis* L.) Dengan Pelarut Metanol, Etil Asetat, Dan Aquades Terhadap Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi *High Fat Diet*

Diajukan oleh:

Laily Rachmawati

NIM: 09020120033

Telah diperiksa dan disetujui

Di Surabaya, 14 Juni 2023

Dosen Pembimbing Utama



Eva Agustina, M.Si  
NIP. 198908302014032008

Dosen Pembimbing Pendamping



Risa Purnamasari, S. Si., M.Si  
NIP. 198907192023212031

## PENGESAHAN TIM PENGUJI SKRIPSI

Skripsi Laily Rachmawati ini telah dipertahankan  
di depan Tim Penguji Skripsi  
di Surabaya, 11 Desember 2023

Mengesahkan,  
Dewan Penguji

Penguji I

Eva Agustina, M. Si  
NIP. 198908302014032008

Penguji II

Risa Purnamasari, S. Si., M.Si  
NIP. 198907192023212031

Penguji III

Dr. Ria Qadariah Arief, SKM., M.Kes  
NIP.198703142014032001

Penguji IV

Linda Prasetyaning Widayanti, M.Kes  
NIP.198704172014032003

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi  
UIN Sunan Ampel Surabaya



Dr. Saepul Hamdani, M.Pd.  
NIP. 196507312000031002



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL SURABAYA  
PERPUSTAKAAN

Jl. Jend. A. Yani 117 Surabaya 60237 Telp. 031-8431972 Fax.031-8413300  
E-Mail: perpus@uinsby.ac.id

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika UIN Sunan Ampel Surabaya, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Laily Rachmawati  
NIM : 09020120033  
Fakultas/Jurusan : Sains/Biologi  
E-mail address : kailyrachm.248@gmail.com

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya, Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif atas karya ilmiah :

Skripsi  Tesis  Desertasi  Lain-lain (.....)  
yang berjudul :

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT JERUK SIAM (*Citrus nobilis* L.)  
DENGAN PELARUT METANOL, ETIL ASETAT, DAN AQUADES TERHADAP  
HISTOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI HIGH FAT DIET

beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya berhak menyimpan, mengalih-media/format-kan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (database), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Internet atau media lain secara **fulltext** untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan atau penerbit yang bersangkutan.

Saya bersedia untuk menanggung secara pribadi, tanpa melibatkan pihak Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya, segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah saya ini.

Demikian pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 18 Desember 2023

Penulis

(Laily Rachmawati)

## ABSTRAK

### **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT JERUK SIAM (*Citrus nobilis* L.) DENGAN PELARUT METANOL, ETIL ASETAT, DAN AQUADES TERHADAP HISTOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI *HIGH FAT DIET***

Penumpukan lemak pada hepar mampu menyebabkan kerusakan hepatosit yang merupakan tanda penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD). Salah satu pengobatan terapi yang dilakukan adalah dengan pengobatan tradisional menggunakan bahan alami, yaitu dengan ekstrak kulit jeruk siam (*C. nobilis*). *Citrus nobilis* diketahui mengandung senyawa polifenol berupa flavonoid, tanin, dan saponin yang mampu memperbaiki hepar yang mengalami kerusakan akibat *High Fat Diet* (HFD). Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit jeruk siam (*C. nobilis*) dengan berbagai variasi pelarut terhadap histologi hepar mencit yang diinduksi *High Fat Diet* (HFD). Metode yang digunakan adalah dengan perlakuan pemberian ekstrak kulit jeruk siam pada kelompok perlakuan ekstrak etil asetat jeruk siam, ekstrak aquades, dan ekstrak metanol jeruk siam secara oral selama 7 hari untuk mengetahui pengaruhnya terhadap histologi hepar mencit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pelarut metanol adalah pelarut terbaik yang mampu memperbaiki kerusakan sel hepar setelah pemberian *High Fat Diet*, dibandingkan dengan pelarut etil asetat, dan aquades. Persentase sel normal terbesar secara berurutan ditunjukkan dengan 86,10% pada pelarut metanol, 76,13% pada pelarut etil asetat, dan 66,26% pada pelarut aquades.

**Kata kunci:** NAFLD, degenerasi sel, histologi hepar mencit, *Citrus nobilis*

## **ABSTRACT**

### ***THE EFFECT OF SIAM ORANGE (*Citrus nobilis* L.) PEEL EXTRACT WITH METHOL, ETHYL ACETATE AND AQUADES SOLVENTS ON HEPAR HISTOLOGY OF MICE (*Mus musculus*) INDUCED BY HIGH FAT DIET***

*Fat accumulation in the liver can cause hepatocyte damage which is a sign of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). One of the therapeutic treatments carried out is traditional medicine using natural ingredients, namely Siamese orange peel extract (*C. nobilis*). *Citrus nobilis* is known to contain polyphenolic compounds in the form of flavonoids, tannins and saponins which are able to repair liver damage due to High Fat Diet (HFD). The aim of this research is to determine the effect of administering Siamese orange (*C. nobilis*) peel extract with various solvents on the liver histology of mice induced by a High Fat Diet (HFD). The method used was by administering Siamese orange peel extract to the treatment group of Siamese orange ethyl acetate extract, distilled water extract, and Siamese orange methanol extract orally for 7 days to determine its effect on the liver histology of mice. The results of this study show that methanol solvent is the best solvent capable of repairing liver cell damage after giving a High Fat Diet, compared to ethyl acetate and distilled water. The largest percentage of normal cells was sequentially shown with 86.10% in methanol solvent, 76.13% in ethyl acetate solvent, and 66.26% in distilled water solvent.*

**Key words:** NAFLD, cell degeneration, liver histology of mice, *Citrus nobilis*

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iv
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	v
MOTTO .....	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	8
1.3 Tujuan Penelitian.....	8
1.4 Manfaat Penelitian.....	8
1.5 Batasan Penelitian.....	9
1.6 Hipotesis Penelitian.....	9
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>10</b>
2.1 <i>High Fat Diet</i> .....	10
2.2 <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)</i> .....	12
2.3 Hepar.....	14
2.4 Tanaman Jeruk Siam ( <i>Citrus nobilis L.</i> ).....	22
2.5 Ekstraksi.....	27
2.6 Mencit ( <i>Mus musculus</i> ).....	28

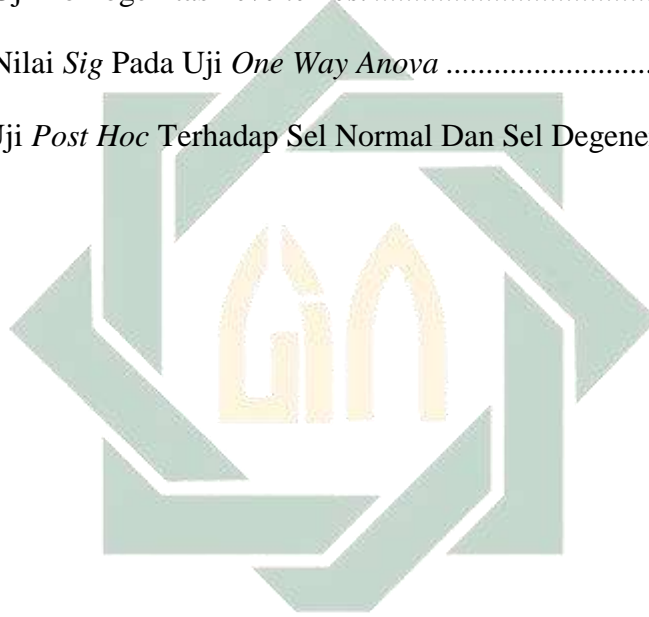


<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
3.1 Rancangan Penelitian.....	31
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
3.3 Alat dan Bahan Penelitian.....	32
3.4 Variabel Penelitian.....	33
3.5 Tahapan Penelitian.....	34
3.6 Analisis Data.....	39
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>40</b>
4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Jeruk Siam Terhadap Gambaran Histologi Hepar .....	40
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>64</b>
5.1 Kesimpulan.....	64
5.2 Saran.....	64
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>65</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

UIN SUNAN AMPEL  
S U R A B A Y A

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 3.1</b> Jadwal pelaksanaan penelitian .....	32
<b>Tabel 4.1</b> Hasil Rata-rata kerusakan hepar dan nilai <i>sig Shapiro wilk</i> .....	41
<b>Tabel 4.2</b> Hasil Uji Homogenitas <i>Levene Test</i> .....	42
<b>Tabel 4.3</b> Hasil Nilai <i>Sig</i> Pada Uji <i>One Way Anova</i> .....	42
<b>Tabel 4.4</b> Hasil Uji <i>Post Hoc</i> Terhadap Sel Normal Dan Sel Degenerasi .....	43



UIN SUNAN AMPEL  
S U R A B A Y A

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Rantai karbon <i>Saturated Fatty Acid</i> .....	11
<b>Gambar 2.2</b> Rantai karbon <i>Mono Unsaturated Fatty Acid</i> .....	11
<b>Gambar 2.3</b> Anatomi Hepar Pada Mencit.....	14
<b>Gambar 2.4</b> Lobus Pada Hepar Mencit.....	14
<b>Gambar 2.5</b> Gambaran Hepar Normal Mencit .....	16
<b>Gambar 2.6</b> Gambaran Degenerasi pada Hepar.....	17
<b>Gambar 2.7</b> Gambaran Nekrosis Pada Hepar .....	18
<b>Gambar 2.8</b> Transduksi Persinyalan NAFLD oleh Polifenol.....	19
<b>Gambar 2.9</b> Tanaman Jeruk Siam ( <i>Citrus nobilis L.</i> ).....	24
<b>Gambar 2.10</b> Pengambilan ROS oleh Flavonoid .....	26
<b>Gambar 2.11</b> Mencit ( <i>Mus musculus</i> ).....	29
<b>Gambar 4.1</b> Rerata Persentase Kerusakan Sel Hepar .....	43
<b>Gambar 4.2</b> Gambaran Histologi Hepar Perbesaran 40x dengan HE .....	45
<b>Gambar 4.3</b> Mekanisme <i>multiple hit</i> NAFLD .....	48
<b>Gambar 4.4</b> Senyawa Flavonoid dalam menurunkan regulasi CYP2E1 dan mengurangi stress oksidatif.....	51
<b>Gambar 4.5</b> Struktur Flavonoid.....	57
<b>Gambar 4.6</b> Struktur Quarcetin .....	58
<b>Gambar 4.7</b> Transduksi Persinyalan Intraseluler yang dimediasi oleh Polifenol untuk NAFLD .....	60

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 Persentase jumlah kerusakan sel pada hepar .....	79
LAMPIRAN 2 Hasil uji SPSS .....	80
LAMPIRAN 3 Dokumentasi Pribadi .....	84



UIN SUNAN AMPEL  
S U R A B A Y A

### DAFTAR PUSTAKA

- Adiwinata, R., Kristanto, A., Christianty, F., Richard, T., & Edbert, D. (2017). Tatalaksana Terkini Perlemakan Hati Non Alkoholik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 2(1), 53. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v2i1.65>
- Alfauzi, R. A., Hartati, L., Suhendra, D., Rahayu, T. P., & Hidayah, N. (2022). Ekstraksi Senyawa Bioaktif Kulit Jengkol (*Archidendron jiringa*) dengan Konsentrasi Pelarut Metanol Berbeda sebagai Pakan Tambahan Ternak Ruminansia. *Jurnal Ilmu Nutrisi Dan Tekonologi Pakan*, 20(3), 95–103. <http://dx.doi.org/10.29244/jintp.20.3.95-103%0AJ>
- Aluhariandu, V. E., Tariningsih, D., & Lestari, P. F. K. (2016). Analisis Usahatani Jeruk Siam dan Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Penerimaan Petani (Studi Kasus Di Desa Bayung Gede Kecamatan Kintamani Kabupaten Bangli). *Agrimeta*, 6(12), 77–86.
- Amawi, H., Ashby, C. R. J., & Tiwari, A. K. (2017). Cancer chemoprevention through dietary flavonoids: what's limiting? *Chinese Journal of Cancer*, 36(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0217-4>
- Anindita, R., Soeprobowati, T. R., & Suprapti, N. H. (2012). POTENSI TEH HIJAU (*Camelia sinensis* L.) DALAM PERBAIKAN FUNGSI HEPAR PADA MENCIT YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT (MSG) Reza. *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, 2(XX), 15–23.
- Anjaswati, D., Pratimasari, D., & Nirwana, A. P. (2021). Perbandingan Rendemen Ekstrak Etanol , Fraksi n- Heksana , Etil Asetat , dan Air Daun Bit ( *Beta vulgaris* L .) Menggunakan Fraksinasi Bertingkat. *Stikes*, 1(1), 1–6.
- Apriani, Andrianus, Marisca, S., & Diana, P. (2023). Ez Prep Concentrate (Ez Prep) Sebagai Alternatif Reagen Deparafinisasi Pada Pewarnaan Hematoksilin Eosin. *G-Tech : Jurnal Teknologi Terapan*, 7(1), 96–192.
- Arief, R. Q., W, L. P., L, S. H., Oktorina, S., & Firnanda, B. J. (2023). Unveiling The Vital Role of Flavonoids in Combating Bad Cholesterol: A Scientific

- Approach. *The 3rd International Conference on Sustainable Health Promotion (ICOSHPRO) Unveiling*, 73–88.
- Asih, D. J., Warditiani, N. K., & Wiarsana, I. G. S. (2022). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Amla (*Phyllanthus emblica* / *Emblica officinalis*). *Humantech Jurnal Ilmiah Multi Disiplin Indonesia*, 1(6), 674–687.
- Astriyani, W., Surjowardojo, P., & Susilorini, T. (2017). Daya hambat ekstrak buah mahkota dewa (*phaleria macrocarpa* l.) Dengan pelarut ethanol dan aquades terhadap bakteri *staphylococcus aureus* penyebab mastitis pada sapi perah. *TERNAK TROPIKA Journal of Tropical Animal Production*, 18(2), 8–13. <https://doi.org/10.21776/ub.jtapro.2017.018.02.2>
- Barreto, L. P., Yolanda, R., Silva, D. O., Almeida, B. B. De, Ovídio, P. P., & Jordao, A. A. (2023). *Metabolic Effects of Coconut Oil on Fatty Liver and Oxidative Stress Induced by a High-fat Diet in Rats*. 22(1), 10–18. <https://doi.org/10.14218/GE.2022.00006>
- Brahmi, N., Feriani, A., Ali, M. Ben, Hedfi, A., Elleuch, A., Ismail, I. A., Albogami, B., Saif, T., Talarmin, H., Feki, A. El, & Allagui, M. S. (2022). Potential hepatoprotective effect of *cheatomorpha gracilis* extract against high fat diet (Hfd)-induced liver damage, and its characterization by hplc. *Brazilian Journal of Biology*, 82, 1–12. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.247102>
- Cao, G., Sofic, E., & Prior, R. L. (1997). Antioxidant and Prooxidant Behavior of Flavonoids: Structure-Activity Relationships. *Free Radical Biology and Medicine*, 22(5), 749–760. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(96\)00351-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0891-5849(96)00351-6)
- Chairunnisa, S., Wartini, N. M., Suhendra, L., Pertanian, F. T., Udayana, U., & Bukit, K. (2019). Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekaya Dan Manajemen Agroindustri*, 7(4), 551–560.
- Chaves, J. O., de Souza, M. C., da Silva, L. C., Lachos-Perez, D., Torres-Mayanga, P.

- C., Machado, A. P. da F., Forster-Carneiro, T., Vázquez-Espinosa, M., González-de-Peredo, A. V., Barbero, G. F., & Rostagno, M. A. (2020). Extraction of Flavonoids From Natural Sources Using Modern Techniques. *Frontiers in Chemistry*, 8(September), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.507887>
- Deasy Rosita Dewi, A. (2019). AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN ANTIBAKTERI EKSTRAK KULIT JERUK MANIS (*Citrus sinensis*) DAN APLIKASINYA SEBAGAI PENGAWET PANGAN. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 30(1), 83–90. <https://doi.org/10.6066/jtip.2019.30.1.83>
- Dewi, E. R. O., & Usman. (2016). UJI FITOKIMIA DAN UJI ANTIBAKTERI DARI AKAR MANGROVE RHIZOPORA APICULATA TERHADAP BAKTERI ESCHERICHIA COLI DAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS. *Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia Ke-50, Samarinda*, 183–193.
- Dewi, E, Fadliyani, F., Nasional, I. I.-P. S., & 2019, U. (2022). PENGARUH EKSTRAK ETANOL BUAH ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.) TERHADAP NEKROSA SEL HATI MENCIT (*Mus musculus*) AKIBAT DIET ATEROGENIK. *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, 16(1), 1978–6298. <https://jurnal.ar-raniry.ac.id/index.php/PBiotik/article/view/4310>
- Dewi, Ervina, Fadliyani, & Ismiranda. (2019). EFEK DIET ATEROGENIK TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HATI MENCIT (*Mus musculus*). *Jurnal Sains Riset*, VIII(1), 25–30.
- Ensamory, M. L., Rahmawati, & Rousdy, D. W. (2017). AKTIVITAS ANTIJAMUR INFUSA KULIT BUAH JERUK SIAM (*Citrus nobilis*) TERHADAP *Aspergillus niger* EMP1 U2. *Jurnal Labora Medika*, 1(2), 6–13.
- Favela-Hernández, J. M. J., González-Santiago, O., Ramírez-Cabrera, M. A., Esquivel-Ferriño, P. C., & Camacho-Corona, M. D. R. (2016). Chemistry and pharmacology of *Citrus sinensis*. *Molecules*, 21(2), 247. <https://doi.org/10.3390/molecules21020247>

- Ferre, P., & Foufelle, F. (2010). Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *12*, 83–92.
- Gajender, Mazumder, A., Sharma, A., & Azad, M. A. K. (2023). A Comprehensive Review of the Pharmacological Importance of Dietary Flavonoids as Hepatoprotective Agents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2023*, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2023/4139117>
- Hardiningtyas, S. D., Purwaningsih, S., & Handharyani, E.-. (2014). Aktivitas Antioksidan Dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, *17*(1), 80–91. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v17i1.8140>
- Hernandez, M. A. L. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In *Liver Cirrhosis - Debates and Current Challenges* (pp. 1–14). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84196>
- Hua, Z., Yi-fei, Y., & Zhi-qin, Z. (2018). Phenolic and flavonoid contents of mandarin ( *Citrus reticulata* Blanco ) fruit tissues and their antioxidant capacity as evaluated by DPPH and ABTS methods. *Journal of Integrative Agriculture*, *17*(1), 256–263. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(17\)61664-2](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(17)61664-2)
- Indrastuti, N., & Aminah, S. (2019). Potensi Limbah Kulit Jeruk Lokal sebagai Pangan Fungsional. *Prosiding Seminar Nasional Teknologi Pangan*, *13*(2), 122–129.
- Irianty, R. S., & Khairat. (2013). Ekstrak Daun Pepaya sebagai Inhibitor Korosi pada Baja AISI 4140 dalam Medium Air Laut. *Jurnal Teknobiologi*, *IV*(2), 77–82.
- Jamshidi-Kia, F., Lorigooini, Z., & Amini-Khoei, H. (2018). Medicinal plants: Past history and future perspective. *Journal of HerbMed Pharmacology*, *7*(1), 1–7. <https://doi.org/10.15171/jhp.2018.01>
- Jian, T., Wu, Y., Ding, X., Lv, H., Ma, L., Zuo, Y., Ren, B., Zhao, L., Tong, B., Chen, J., & Li, W. (2018). A novel sesquiterpene glycoside from Loquat leaf alleviates oleic acid-induced steatosis and oxidative stress in HepG2 cells.



- Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 1125–1130.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.043>
- Jung, E. H., Lee, J.-H., Kim, S. C., & Kim, Y. W. (2017). AMPK activation by liquiritigenin inhibited oxidative hepatic injury and mitochondrial dysfunction induced by nutrition deprivation as mediated with induction of farnesoid X receptor. *European Journal of Nutrition*, 56, 635–647.
- Kesehatan, K. (2022). EPIDEMI OBESITAS. In *Epidemi Obesitas* (pp. 1–8).  
<https://p2ptm.kemkes.go.id/>
- Kim, M. H., Kang, K. S., & Lee, Y. S. (2010). The inhibitory effect of genistein on hepatic steatosis is linked to visceral adipocyte metabolism in mice with diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *British Journal of Nutrition*, 104(9), 1333–1342. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002266>
- Krisanits, B., Randise, J. F., Burton, C. E., Findlay, V. J., & Turner, D. P. (2020). Chapter Three - Pubertal mammary development as a “susceptibility window” for breast cancer disparity. In M. E. Ford, N. F. Esnaola, & J. D. B. T.-A. in C. R. Salley (Eds.), *Cancer Health Equity Research* (Vol. 146, pp. 57–82). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.01.004>
- Krishna, M. (2017). Patterns of necrosis in liver disease. *Clinical Liver Disease*, 10(2), 53–56. <https://doi.org/10.1002/cld.653>
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 1–17.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819096-8.00048-3>
- Lee, Y. M., Choi, J. S., Kim, M. H., Jung, M. H., Lee, Y. S., & Song, J. (2006). Effects of dietary genistein on hepatic lipid metabolism and mitochondrial function in mice fed high-fat diets. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 22(9), 956–964. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2005.12.014>
- Li, L., Qin, Y., Xin, X., Wang, S., Liu, Z., & Feng, X. (2023). The great potential of flavonoids as candidate drugs for NAFLD. *Biomedicine and Pharmacotherapy*,

- 164(May), 114991. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114991>
- Li, S., Tan, H. Y., Wang, N., Cheung, F., Hong, M., & Feng, Y. (2018). The Potential and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–25. <https://doi.org/10.1155/2018/8394818>
- Li, Y. Y., Zheng, T. L., Xiao, S. Y., Wang, P., Yang, W. J., Jiang, L. L., Chen, L. L., Sha, J. C., Jin, Y., Chen, S. D., Byrne, C. D., Targher, G., Li, J. M., & Zheng, M. H. (2023). Hepatocytic ballooning in non-alcoholic steatohepatitis: Dilemmas and future directions. *Liver International*, 43(6), 1170–1182. <https://doi.org/10.1111/liv.15571>
- Liu, C., Cheng, Y., Zhang, H., Deng, X., Chen, F., & Xu, J. (2012). Volatile constituents of wild citrus Mangshanyegan (*Citrus nobilis* Lauriro) peel oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(10), 2617–2628. <https://doi.org/10.1021/jf2039197>
- Liu, Q., Pan, R., Ding, L., Zhang, F., Hu, L., Ding, B., Zhu, L., Xia, Y., & Dou, X. (2017). Rutin exhibits hepatoprotective effects in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease by reducing hepatic lipid levels and mitigating lipid-induced oxidative injuries. *International Immunopharmacology*, 49, 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.05.026>
- Lou, S. N., Hsu, Y. S., & Ho, C. T. (2014). Flavonoid compositions and antioxidant activity of calamondin extracts prepared using different solvents. *Journal of Food and Drug Analysis*, 22(3), 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2014.01.020>
- M'hiri, N., Ioannou, I., Ghoul, & Boudhrioua, N. (2014). Extraction Methods of Citrus Peel Phenolic Compounds. *Food Reviews International*, 30. <https://doi.org/10.1080/87559129.2014.924139>
- Malik, A., Najda, A., Bains, A., Nurzyńska-Wierdak, R., & Chawla, P. (2021). Characterization of citrus nobilis peel methanolic extract for antioxidant,

- antimicrobial, and anti-inflammatory activity. *Molecules*, 26(14), 1–12.  
<https://doi.org/10.3390/molecules26144310>
- Mandala, P., Maharani, E., & Muwardi, D. (2016). Mandala, P., E. Maharani. dan D. Muwardi. 2016. Analisis Pemasaran Jeruk Siam di Desa Limau Manis Kecamatan Kampar Kabupaten Kampar. *JOM FAPERTA UR*, 3(2), 1–14.
- Maulani, R. K., Achmad, M., & Latama, G. (2017). Karakteristik Jaringan Secara Histologi dari Strain Rumput Laut ( *Kappaphycus alvarezii* ) yang Terinfeksi Penyakit Ice-Ice Histological Tissue Features of Red Seaweed Strain *Kappaphycus alvarezii* Infected by Ice-Ice Disease? Abstrak Pendahuluan Rumput la. *Torani*, 1(1), 45–57.
- Mescher A. L. (2018). *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas 15th Edition* | *Medical Books On-Line Library* (pp. 1–573).  
<http://medbookshelf.info/junqueiras-basic-histology-text-and-atlas-15th-edition/>
- Mutia, M. S. (2019). Histology Study of Liver Changes Paracetamol-Induced Wistar Rats Treated with Sunkist (*Citrus sinensis* L . Osbeck) Extract. *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Science*, 59(1), 1–7.
- Mutiara, R., Djangi, M. J., & Herawati, N. (2016). Isolasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Metanol Kulit Buah Mangrove Pidada ( *Sonneratia caseolaris* ). *Jurnal Chemical*, 17(2), 52–62.
- Nahar, M. H., & Hidayatulloh, M. K. (2021). Diet in Islamic Perspective. *Jurnal AlifLam Journal of Islamic Studies and Humanities*, 2(2), 206–215.  
<https://doi.org/10.51700/aliflam.v2i2.224>
- Nasution, M. S. (2010). Perlemakan Hati Non Alkohol. In *Universitas Sumatera Utara* (pp. 1–18). <https://repository.usu.ac.id/>
- Nugraheni, D. M., Kurniati, I. D., Deliara, H., & Kusuma, M. A. (2020). KADAR LDL TIKUS WISTAR SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT JERUK

- PURUT ( *Citrus hystrix* ). *Herb-Medicine Journal*, 3(3), 2–8.
- P, S., & S, J. (2018). ANTIOXIDANT PROPERTY AND ALPHA AMYLASE INHIBITION ACTIVITY OF POMEGRANATE ( *PUNICAGRANATUM* ) AND KINNOW ( HYBRID OF *CITRUS NOBILIS* AND *CITRUS DELICIOSA* ). *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7(2), 817–826. <https://doi.org/10.20959/wjpr20182-10673>
- Pan, Q., Fan, J. G., & Yilmaz, Y. (2023). Pathogenetic Pathways in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Incomplete Jigsaw Puzzle. *Clinics in Liver Disease*, 27(2), 317–332. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.01.013>
- Pandey, A. K., Mishra, A. K., & Mishra, A. (2012). Antifungal and antioxidative potential of oil and extracts derived from leaves of Indian spice plant *Cinnamomum tamala*. *Cellular and Molecular Biology*, 58(1), 142–147.
- Peluso, I., Miglio, C., Morabito, G., Ioannone, F., & Serafini, M. (2015). Flavonoids and Immune Function in Human: A Systematic Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(3), 383–395. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.656770>
- Pereira, R. M. S., López, B. G.-C., Diniz, S. N., Antunes, A. A., Moreno Garcia, D., Rocha Oliveira, C., & Marcucci, M. C. (2017). Quantification of Flavonoids in Brazilian Orange Peels and Industrial Orange Juice Processing Wastes. *Agricultural Sciences*, 08(07), 631–644. <https://doi.org/10.4236/as.2017.87048>
- Pientaweeratch, S., Panapisal, V., & Tansirikongkol, A. (2016). Antioxidant, anti-collagenase and anti-elastase activities of *Phyllanthus emblica*, *Manilkara zapota* and silymarin: An in vitro comparative study for anti-aging applications. *Pharmaceutical Biology*, 54(9), 1865–1872.
- Porrás, D., Nistal, E., Martínez-Flórez, S., Pisonero-Vaquero, S., Olcoz, J. L., Jover, R., González-Gallego, J., García-Mediavilla, M. V., & Sánchez-Campos, S. (2017). Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota

- imbalance and related gut-liver axis activation. *Free Radical Biology and Medicine*, *102*, 188–202.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.037>
- Purnamasari, M. R., Sudarmaja, I. M., & Swatika, I. K. (2017). ( Pandanus Amaryllifolius Roxb .) Sebagai Larvasida Alami Bagi Aedes Aegypti. *E-Jurnal Medika*, *6*(6), 2–6.
- Puspa Dewi, S. R., Marlamsya, D. O., & Bikarindrasari, R. (2017). Efek antikaries ekstrak gambir pada tikus jantan galur wistar. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, *3*(2), 83. <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.17407>
- Putri, D. M., & Lubis, S. S. (2020). SKRINING FITOKIMIA EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN KALAYU (Erioglossum rubiginosum (Roxb.) Blum). *Amina*, *2*(3), 120–125.
- Rahmawanti, A., Nur, D., & Mukhlis, A. (2021). Jurnal Biologi Tropis Histopathological of Brain , Eye , Liver , Spleen Organs of Grouper Suspected VNN in Penyambuan Village , North Lombok. *Jurnal Biologi Tropis*, *21*(1), 140–148.
- Redha, A. (2010). Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis. *Jurnal Berlin*, *9*(2), 196–202. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-7>
- Repetto, M., Semprine, J., & Boveris, A. (2012). Lipid peroxidation: chemical mechanism, biological implications and analytical determination. *Lipid Peroxidation*, *1*, 3–30.
- Rifai, G., Widarta, I. W. R., & Nocianitri, K. A. (2018). Pengaruh Jenis Pelarut dan Rasio Bahan dengan Pelarut Terhadap Kandungan Senyawa Fenolik dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Alpukat ( Persea americana Mill .). *Jurnal ITEPA*, *7*(2), 22–32.
- Rogers, A. B., & Dintzis, R. Z. (2018). *13 - Hepatobiliary System* (P. M. Treuting, S. M. Dintzis, & K. S. B. T.-C. A. and H. (Second E. Montine (eds.); pp. 229–

- 239). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802900-8.00013-0>
- Rusty, pratama. (2018). IKAN GURAME SEGAR ( *Osphronemus gouramy* ) DAN KUKUS Rusky Intan Pratama \*, Iis Rostini , Emma Rochima Senyawasenyawa. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 21, 218–231. <https://jurnal.ipb.ac.id/index.php/jphpi/article/view/22842>
- S, I. R., Dafip, M., & Ah, M. A. (2021). KADAR ALT DAN AST SERTA STRUKTUR HISTOLOGIS HEPAR TIKUS HIPERLIPIDEMIA YANG DISUPLEMENTASI EKSTRAK DAUN PEPAYA JEPANG (*Cnidocolus chayamansa*). *Prosiding Semnas Biologi*, 317–324.
- Salasa, P. Y. L., Setiasih, N. L. E., & ... (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Perubahan Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Indonesia Medicus ...*, 4(4), 332–341. <https://repositori.unud.ac.id/protected/storage/upload/penelitianSimdos/d8fd29523b15e1829895c029e0e04ae8.pdf>
- Sánchez-Salgado, J. C., Estrada-Soto, S., García-Jiménez, S., Montes, S., Gómez-Zamudio, J., & Villalobos-Molina, R. (2019). Analysis of flavonoids bioactivity for cholestatic liver disease: Systematic literature search and experimental approaches. *Biomolecules*, 9(3), 1–13. <https://doi.org/10.3390/biom9030102>
- Sandhar, H. K., Kumar, B., Prasher, S., Tiwari, P., Salhan, M., & Sharma, P. (2011). A review of phytochemistry and pharmacology of flavonoids. *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1, 25–41.
- Sartika, R. A. D. (2008). Pengaruh Asam Lemak Jenuh, Tidak Jenuh dan Asam Lemak Trans terhadap Kesehatan. *Kesmas: National Public Health Journal*, 2(4), 154. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v2i4.258>
- Setiono, D. D., Wantania, N. E. F., & Polii, I. B. E. (2022). Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in adults. *E-Clinic*, 10(2), 234–241.

<https://doi.org/10.3329/jom.v14i2.19665>

- Sianturi, M., Johan, A., & Tjahjono, K. (2013). PENGARUH PEMBERIAN ASAM LEMAK TRANS TERHADAP PENYAKIT PERLEMEKAN HATI NON ALKOHOL TIKUS SPRAGUE DAWLEY. *Karya Ilmah*, 1–7.
- Sijid, S. A., Muthiadin, C., Zulkarnain, Z., & Hidayat, A. S. (2020). PENGARUH PEMBERIAN TUAK TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus*) ICR JANTAN. *Jurnal Pendidikan Matematika Dan IPA*, 11(2), 193. <https://doi.org/10.26418/jpmipa.v11i2.36623>
- Soto-Angona, Ó., Anmella, G., Valdés-Flórida, M. J., De Uribe-Viloria, N., Carvalho, A. F., Penninx, B. W. J. H., & Berk, M. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a neglected metabolic companion of psychiatric disorders: Common pathways and future approaches. *BMC Medicine*, 18(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01713-8>
- Sufyan, D. L. (2019). Pengaruh Pemberian Jus Terong Ungu terhadap Perlemakan Hati Tikus Wistar. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 18(2), 59–63. <https://doi.org/10.33221/jikes.v18i2.301>
- Surasa, N. J., Utami, N. R., & Isnaeni, W. (2014). Struktur Mikroanatomi Hati dan Kadar Kolesterol Total Plasma Darah Tikus Putih Strain Wistar Pasca Suplementasi Minyak Lemuru dan Minyak Sawit. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 6(2), 117–127. <https://doi.org/10.15294/biosaintifika.v6i2.3778>
- Takahashi, Y., & Fukusato, T. (2017). *Chapter 13 - Animal Models of Liver Diseases* (P. M. B. T.-A. M. for the S. of H. D. (Second E. Conn (ed.); pp. 313–339). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00013-9>
- Van De Wier, B., Koek, G. H., Bast, A., & Haenen, G. R. M. M. (2017). The potential of flavonoids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(4), 834–855.

- Verdiana, M., Widarta, I. W. R., Gede, I. D., & Permana, M. (2018). GELOMBANG ULTRASONIK TERHADAP AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK KULIT BUAH LEMON ( Citrus limon ( Linn .) Burm F .). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan*, 7(4), 213–222.
- Vernon, G., Baranova, A., & Younossi, Z. M. (2011). Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(3), 274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>
- W. S, P., N.K, W., & L.PF, L. (2016). SKRINING FITOKIMIA EKSTRAK ETIL ASETAT KULIT BUAH MANGGIS ( *Garcinia mangostana* L .). *Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana*, 56–60.
- Wang, W., Sun, C., Mao, L., Ma, P., Liu, F., Yang, J., & Gao, Y. (2016). The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 56, 21–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.07.004>
- Wijayanti, T., & Narimo. (2020). Aktivitas Teh Kulit Buah Jeruk Bali (*Citrus Maxima* Merr) Sebagai Penurun Kadar Kolesterol Total Untuk Pencegahan Preeklampsia Selama Kehamilan. *Dinamika Kesehatan Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan*, 11(1), 353–361. <https://doi.org/10.33859/dksm.v11i1.620>
- Wiryanthini, D., & Sutadarma. (2017). Cacao beans extract (*Theobroma cacao* L.) improve lipid profile but had no effect on blood nox concentration in dyslipidemia white male rat (*Rattus norvegicus*) Dewi. *Journal Of Biomedical Sains*, 11(2), 1–5.
- Xie, C., Chen, Z., Zhang, C., Xu, X., Jin, J., Zhan, W., Han, T., & Wang, J. (2016). Dihydromyricetin ameliorates oleic acid-induced lipid accumulation in L02 and HepG2 cells by inhibiting lipogenesis and oxidative stress. *Life Sciences*, 157, 131–139. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.06.001>



- Yamin, Y., Ruslin, R., Sabarudin, S., Sida, N. A., Kasmawati, H., & Diman, L. O. M. (2020). Determination of Antiradical Activity, Total Phenolic, and Total Flavonoid Contents of Extracts and Fractions of Langsung (Lansium domesticum Coor.) Seeds. *Borneo Journal of Pharmacy*, 3(4), 249–256. <https://doi.org/10.33084/bjop.v3i4.1500>
- Yang, X., Wang, Q., Pang, Z., Pan, M., & Zhang, W. (2017). Flavonoid-enriched extract from Hippophae rhamnoides seed reduces high fat diet induced obesity, hypertriglyceridemia, and hepatic triglyceride accumulation in C57BL/6 mice. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1207–1214.
- Yolanda Simamora, A. C., Yusasrini, N. L. A., & Kencana Putra, I. N. (2021). Pengaruh Jenis Pelarut Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Tenggulun (Protium javanicum Burm. F) Menggunakan Metode Maserasi. *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan (ITEPA)*, 10(4), 681. <https://doi.org/10.24843/itepa.2021.v10.i04.p13>
- Yuliani, H., & Rasyid, M. I. (2019). EFEK PERBEDAAN PELARUT TERHADAP UJI TOKSISITAS EKSTRAK PINEUNG NYEN TEUSALE. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 6(2), 347–352. [www.jurnal.farmasi.umi.ac.id/index.php/fitofarmakaindonesia%0AEFEK](http://www.jurnal.farmasi.umi.ac.id/index.php/fitofarmakaindonesia%0AEFEK)
- Yunus, R., Hairil Alimuddin, A., Ardiningsih, P., & Hadari Nawawi, J. H. (2014). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Tampoi (Baccaurea Macrocarpa) Terhadap Bakteri Escherichia Coli Dan Staphylococcus Aureus. *Jkk*, 3(3), 19–24.
- Zeng, L., Tang, W. J., Yin, J. J., & Zhou, B. J. (2014). Signal transductions and nonalcoholic fatty liver: a mini-review. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(7), 1624.
- Zou, Y., & Qi, Z. (2020). Understanding the Role of Exercise in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: ERS-Linked Molecular Pathways. *Mediators of Inflammation*, 2020, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2020/6412916>