

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT JERUK SIAM  
(*Citrus nobilis* L.) DENGAN BEBERAPA PELARUT  
TERHADAP HITUNG TOTAL DAN HITUNG JENIS  
LEUKOSIT MENCIT YANG DIINDUKSI HIGH FAT DIET**

**SKRIPSI**



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

**Disusun oleh :**

**CINDY PRAMUDYA  
NIM: 09020120025**

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

## PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Cindy Pramudya

NIM : 09020120025

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*) DENGAN BEBERAPA PELARUT TERHADAP HITUNG TOTAL DAN HITUNG JENIS LEUKOSIT MENCIT YANG DIINDUKSI *HIGH FAT DIET*". Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian pernyataan keaslian ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 22 November 2023

Yang menyatakan,



Cindy Pramudya

NIM. 09020120025

## HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Jeruk Siam (*Citrus nobilis* L.) dengan Beberapa Pelarut Terhadap Hitung Total dan Hitung Jenis Leukosit Mencit yang Diinduksi *High Fat Diet*

Diajukan oleh:  
Cindy Pramudya  
NIM: 09020120025

Telah diperiksa dan disetujui  
di Surabaya, 11 Desember 2023

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Pendamping



Eva Agustina, M.Si  
NIP.198908302014032008



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

## PENGESAHAN TIM PENGUJI SKRIPSI

Skripsi Cindy Pramudya ini telah dipertahankan  
di depan tim penguji skripsi  
di Surabaya, 2023

Mengesahkan,  
Dewan Penguji

Penguji I



Eva Agustina, M.Si  
NIP.198908302014032008

Penguji II



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

Penguji III



Linda Prasetyaning Widavanti, M.Kes  
NIP.198704172014032003

Penguji IV



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

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi  
UIN Sunan Ampel Surabaya



Saepul Hamdani, M.Pd  
NIP. 196507312000031002



UIN SUNAN AMPEL  
SURABAYA

KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL SURABAYA  
PERPUSTAKAAN

Jl. Jend. A. Yani 117 Surabaya 60237 Telp. 031-8431972 Fax.031-8413300  
E-Mail: perpustakaan@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 : Cindy Pramudya  
NIM : 09020120025  
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Biologi  
E-mail address : Cindypmda@gmail.com

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk membenarkan 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 Beberapa Pelarut Terhadap

Hitung Total dan Hitung Jenis Leukosit Mencit 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, 28 Desember 2022

Penulis

Cindy Pramudya

**ABSTRAK**  
**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT JERUK SIAM (*Citrus nobilis*) TERHADAP HITUNG JENIS LEUKOSIT MENCIT YANG DIINDUKSI HIGH FAT DIET**

Pemanfaatan kulit jeruk oleh masyarakat Indonesia masih perlu dilakukan eksplorasi. Kulit jeruk memiliki banyak sekali manfaat yang terkandung di dalamnya. Salah satu kandungan yang bermanfaat dari kulit jeruk ialah metabolit sekundernya yakni flavonoid. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kulit jeruk siam (*Citrus nobilis*) terhadap jumlah total dan hitung jenis leukosit mencit yang telah diinduksi High Fat Diet. Mencit diinduksi menggunakan High Fat Diet (HFD) selama 7 hari kemudian diinduksi ekstrak kulit jeruk dengan beberapa pelarut selama 7 hari. Setelah itu dilakukan pembedahan dan diambil darah dari jantung dan diamati jumlah leukosit dan jenis leukositnya. Pelarut yang digunakan yaitu metanol, etil asetat, dan aquades. Data yang telah didapatkan kemudian dianalisis menggunakan uji homogenitas, uji normalitas, uji One Way Anova dan uji Duncan. Pelarut metanol menunjukkan hasil yang cukup signifikan yaitu mampu menurunkan jumlah leukosit mendekati jumlah pada perlakuan kontrol yakni sebesar  $6 \times 10^3$  sel/mm<sup>3</sup>. Hal ini diduga karena metanol memiliki tingkat kepolaran yang sama dengan flavonoid yang terkandung pada kulit jeruk sehingga memiliki total flavonoid paling tinggi dibanding pelarut yang lain. Kemudian pada jenis leukosit pelarut metanol juga menunjukkan sebagai pelarut yang paling baik karena mampu menormalkan jumlah jenis leukosit yang semula abnormal sebagai akibat dari penginduksian HFD. Hasil dari uji Duncan menunjukkan bahwa pada ekstrak dengan pelarut metanol pada jumlah total dan hitung jenis leukosit memiliki notasi yang sama dengan kelompok kontrol sehingga dapat disimpulkan pelarut metanol ialah pelarut terbaik dalam penelitian ini.

**Kata Kunci** : Kulit Jeruk Siam, High Fat Diet, Jumlah Total Leukosit, Hitung Jenis Leukosit



**ABSTRACT**  
**THE EFFECT OF ADMINISTRATION OF SIAM ORANGE (*Citrus nobilis*)  
PEEL EXTRACT ON THE LEUKOCYTE COUNT OF MICE INDUCED  
BY HIGH FAT DIET**

The use of orange peels by Indonesian people still needs to be explored. Orange peel has many benefits contained in it. One of the beneficial contents of orange peel is its secondary metabolites, namely flavonoids. The aim of this research was to determine the effect of giving Siamese orange peel extract (*Citrus nobilis*) on the total number and count of types of leukocytes in mice that had been induced by a High Fat Diet. Mice were induced using a High Fat Diet (HFD) for 7 days then induced with orange peel extract with several solvents for 7 days. After that, surgery is performed and blood is taken from the heart and the number of leukocytes and type of leukocytes are observed. The solvents used are methanol, ethyl acetate and distilled water. The data that was obtained was then analyzed using the homogeneity test, normality test, One Way Anova test and Duncan test. The methanol solvent showed quite significant results, namely being able to reduce the number of leukocytes close to the number in the control treatment, namely  $6 \times 10^3$  cells/mm<sup>3</sup>. This is thought to be because methanol has the same polarity level as the flavonoids contained in orange peel, so it has the highest total flavonoids compared to other solvents. Then, for leukocyte types, methanol solvent also showed to be the best solvent because it was able to normalize the number of leukocyte types which were previously abnormal as a result of HFD induction. The results of the Duncan test show that in the extract with methanol solvent the total number and count of leukocyte types have the same notation as the control group so it can be concluded that methanol solvent is the best solvent in this study.

Keywords: Siam Orange Peel, High Fat Diet, Total Leukocyte Count, Leukocyte Type Count

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PENGESAHAN TIM PENGUJI SKRIPSI.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iv
PEDOMAN TRANSLITERASI.....	vii
HALAMAN MOTTO .....	viii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	ix
ABSTRAK .....	x
KATA PENGANTAR .....	xii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.5 Batasan Penelitian .....	8
1.6 Hipotesis Penelitian.....	8
BAB II.....	9
TINJAUAN PUSTAKA .....	9
2.1 High Fat Diet .....	9
2.2 Leukosit .....	10
2.3 Hitung Total Leukosit .....	17
2.4 Hitung Jenis Leukosit .....	20
2.5 Jeruk siam (Citrus nobilis L.).....	21
2.6 Mekanisme penurunan leukosit oleh metabolit sekunder .....	25
2.7 Maserasi.....	27
2.8 Pelarut.....	28



2.9	Mencit ( <i>Mus musculus</i> ).....	31
BAB III .....		34
METODE PENELITIAN.....		34
3.1	Rancangan Penelitian .....	34
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	34
3.3	Alat dan Bahan .....	35
3.4	Variabel Penelitian .....	36
3.5	Prosedur Penelitian.....	36
3.6	Analisis Data .....	40
BAB IV .....		41
HASIL DAN PEMBAHASAN.....		41
4.1	Hitung total leukosit mencit .....	41
4.2	Hitung jenis leukosit.....	48
BAB V.....		57
PENUTUP.....		57
5.1	Simpulan.....	57
5.2	Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA .....		58
LAMPIRAN.....		62

UIN SUNAN AMPEL  
S U R A B A Y A

## DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Jadwal pelaksanaan penelitian .....	28
Tabel 4. 2 Hasil Uji Homogenitas Jumlah Total Leukosit Mencit .....	42
Tabel 4. 3 Hasil Uji Normalitas Jumlah Total Leukosit Mencit .....	42
Tabel 4. 4 Hasil Uji One Way Anova Jumlah Leukosit Mencit .....	43
Tabel 4. 5 Hasil Uji Duncan Jumlah Total Leukosit Mencit .....	43
Tabel 4. 6 Hasil Uji Homogenitas Hitung Jenis Leukosit Mencit .....	49
Tabel 4. 7 Hasil Uji Normalitas Hitung Jenis Leukosit Mencit.....	49
Tabel 4. 8 Hasil Uji One Way Anova Hitung Jenis Leukosit Mencit.....	49
Tabel 4. 9 Hasil Uji Duncan Hitung Jenis Leukosit Mencit .....	49



UIN SUNAN AMPEL  
S U R A B A Y A

## DAFTAR GAMBAR

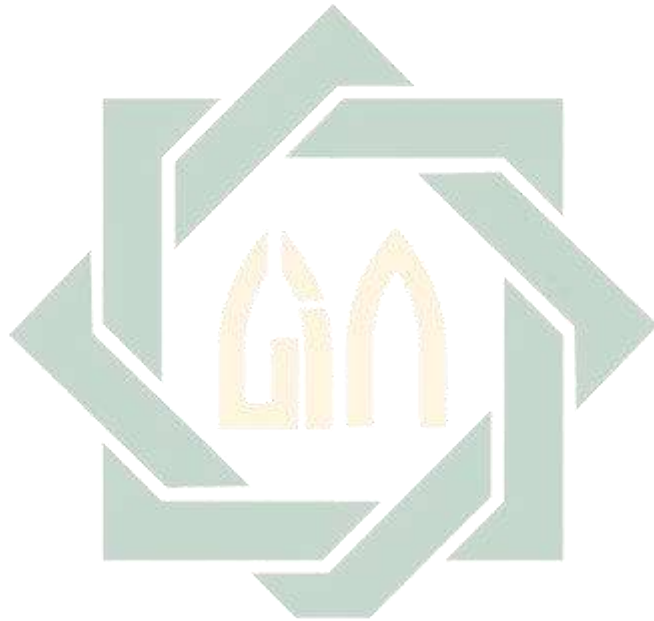
Gambar 2. 1 Monosit .....	12
Gambar 2. 2 Limfosit .....	13
Gambar 2. 3 Neutrofil .....	14
Gambar 2. 4 Eosinofil .....	16
Gambar 2. 5 Basofil .....	16
Gambar 2. 6 Bilik Hitung.....	18
Gambar 2. 7 Cara mengitung leukosit .....	19
Gambar 2. 8 Jeruk .....	21
Gambar 2. 9 Etil asetat .....	29
Gambar 2. 10 Metanol.....	30
Gambar 2. 11 Struktur kimia Aquades.....	31
Gambar 2. 12 Mencit (Mus musculus).....	32
Gambar 4. 1 Diagram Jumlah Total Leukosit.....	41
Gambar 4. 2 Mekanisme flavonoid meredam radikal bebas.....	46
Gambar 4. 3 Diagram Hitung Jenis Leukosit Mencit .....	48
Gambar 4. 4 A. Neutrofil; B. Eosinofil; C. Basofil; D. Limfosit; E. Monosit.....	50



UIN SUNAN AMPEL  
S U R A B A Y A

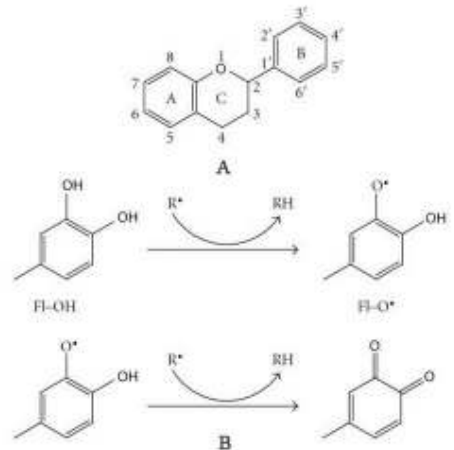
## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan rumus dosis.....	62
Lampiran 2. Hasil analisis data menggunakan SPSS jumlah total leukosit.....	62
Lampiran 3. Hasil analisis data menggunakan SPSS hitung jenis leukosit.....	64
Lampiran 4. Foto kegiatan.....	68



UIN SUNAN AMPEL  
S U R A B A Y A

sehingga radikal tersebut mampu distabilkan. Stabilitas ini mengakibatkan reaksi berantai peroksidasi lipid terhenti. Gambar 4.2 menunjukkan kemampuan flavonoid dalam meredam ROS.



Gambar 4. 2 Mekanisme flavonoid meredam radikal bebas  
Sumber : Toding et al., 2021

Flavonoid ialah golongan senyawa fenol yang memiliki sifat polar serta hampir dimiliki oleh semua tumbuhan. Flavonoid dapat terlarut pada pelarut yang memiliki kepolaran sama. Senyawa flavonoid dapat dibagi beberapa jenis, setiap jenis flavonoid memiliki kepolaran yang berbeda tergantung pada jumlah dan posisi gugus hidroksil setiap jenis, hal inilah yang mempengaruhi tingkat kelarutan flavonoid.

Flavonoid pada umumnya dapat larut pada pelarut yang sifat kepolarannya sama layaknya metanol atau etanol. Sedangkan pada pelarut etil asetat yang memiliki sifat semi polar kurang efektif melarutkan senyawa yang bersifat polar. Hal ini sejalan dengan penelitian Verdiana et al., (2018) bahwa metanol mampu menarik senyawa flavonoid, saponin, tanin dan terpenoid pada tanaman. Metanol juga merupakan pelarut yang memiliki sifat universal yang mampu menarik sebagian besar senyawa yang memiliki sifat polar dan nonpolar.

Kepolaran pelarut metanol memperlihatkan kecocokan dengan senyawa flavonoid sehingga dapat dihasilkan ekstrak dengan kadar flavonoid tertinggi. Sejalan dengan penelitian Yolanda Simamora et al., (2021) bahwa ekstrak yang menggunakan pelarut metanol mampu menghasilkan kadar total flavonoid lebih tinggi apabila dibandingkan dengan pelarut aseton, air, dan etanol pada buah matoa. Gazali & Nufus, (2019) menyampaikan bahwa komponen pada flavonoid yang terdapat pada ekstrak daun *N. Fruticans* mempunyai kandungan flavonoid bersifat polar. Diduga hal ini dapat terjadi karena flavonoid tersebut berikatan dengan gula sebagai glikosida, sehingga flavonoid yang bersifat polar dapat terlarut pada pelarut polar. Hal berbeda terjadi pada pelarut etil asetat yang merupakan pelarut semi polar yang mempunyai gugus metoksi yang mampu membentuk ikatan hidrogen (Romadanu et al., 2014). Akan tetapi ikatan hidrogen ini lebih lemah daripada metanol yang mengakibatkan pelarut etil asetat tidak dapat menarik senyawa flavonoid.

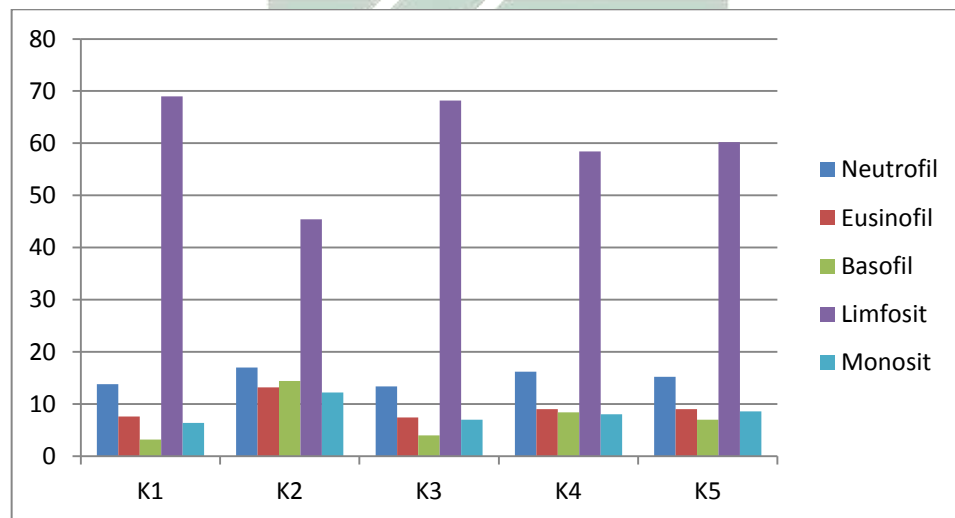
Metanol memiliki sifat universal dimana metanol mampu mengekstrak senyawa yang bersifat universal yaitu polar, semi-polar, dan non polar. Berbeda halnya dengan Aquades yang bersifat polar, tingkat kepolaran Aquades tinggi sehingga hanya dapat menarik senyawa polar saja (Ridhwan Anshor Alfauzi et al., 2022). Sejalan dengan pendapat (Verdiana et al., 2018) yang mengemukakan bahwa ekstra kulit buah lemon yang menggunakan pelarut Aquades menghasilkan total flavonoid terendah sebagai akibat dari kepolaran Aquades yang terlalu polar dibandingkan pelarut yang lain, sehingga komponen lain yang bersifat polar contohnya karbohidrat ikut



terekstrak dan mengakibatkan total flavonoid per berat sampel menjadi rendah.

#### 4.2 Hitung jenis leukosit

Berdasarkan pada penelitian yang telah dilakukan yaitu pemberian ekstrak kulit jeruk siam terhadap mencit yang diinduksi High Fat Diet didapatkan hitung jenis leukosit mencit yang dapat dilihat pada gambar 4.3.



Gambar 4. 3 Diagram Hitung Jenis Leukosit Mencit

Berdasarkan dengan penelitian yang telah dilakukan data hitung jenis leukosit mencit kemudian dianalisis menggunakan Uji homogenitas, dilanjutkan uji normalitas yang dapat dilihat pada Tabel 4.5 dan 4.6. Tabel 4.5 menunjukkan nilai sig pada uji homogenitas dengan semua nilai yang  $>0,05$  sehingga data dikatakan homogen. Selanjutnya pada uji normalitas semua nilai  $>0,05$  sehingga data dikatakan berdistribusi normal, sehingga dapat dilanjutkan dengan One Way Anova. Apabila nilai sig menunjukkan nilai  $< 0,05$  sehingga terdapat perbedaan nyata antar perlakuan yang dilanjutkan dengan uji uji Duncan.

Tabel 4. 5 Hasil Uji Homogenitas Hitung Jenis Leukosit Mencit

Jenis Leukosit	Homogenitas
Neutrofil	0,068
Eusinofil	0,455
Basofil	0,323
Limfosit	0,674
Monosit	0,203

Tabel 4. 6 Hasil Uji Normalitas Hitung Jenis Leukosit Mencit

Jumlah Total Leukosit	K1	K2	K3	K4	K5
Neutrofil	0,314	0,679	0,814	0,421	0,314
Eosinofil	0,814	0,421	0,814	0,119	0,325
Basofil	0,314	0,146	0,325	0,314	0,146
Limfosit	0,537	0,254	0,858	0,742	0,899
Monosit	0,814	0,928	0,119	0,119	0,106

Tabel 4. 7 Hasil Uji One Way Anova Hitung Jenis Leukosit Mencit

Jenis Leukosit	Uji One Way Anova
Neutrofil	0,005
Eusinofil	0,000
Basofil	0,000
Limfosit	0,000
Monosit	0,000

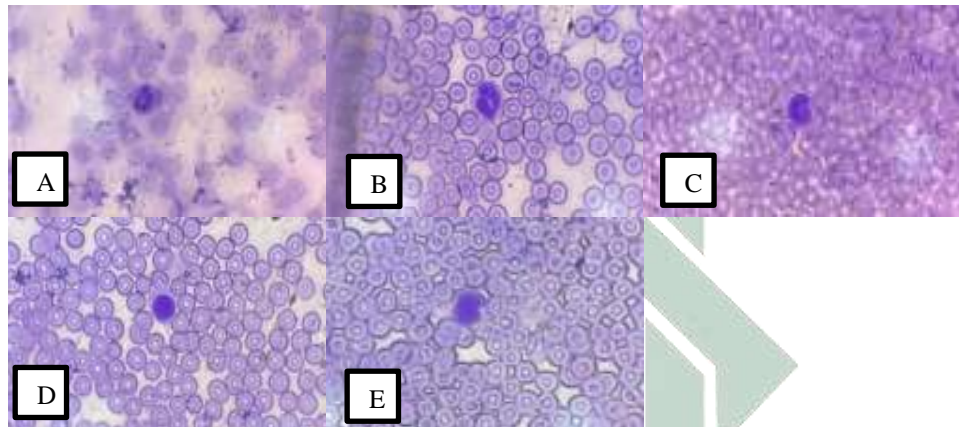
Tabel 4. 8 Hasil Uji Duncan Hitung Jenis Leukosit Mencit

Kelompok perlakuan	Jenis Leukosit				
	Neutrofil	Eosinofil	Basofil	Limfosit	Monosit
K1	13,80±0,837 <sup>a</sup>	7,6±1,14 <sup>ab</sup>	3,2±0,837 <sup>a</sup>	69±2,55 <sup>c</sup>	6,4±1,14 <sup>a</sup>
K2	17,00±2,646 <sup>b</sup>	13,2±1,304 <sup>c</sup>	14,40±0,894 <sup>c</sup>	45,4±1,817 <sup>a</sup>	12,2±1,924 <sup>c</sup>
K3	13,4±1,14 <sup>a</sup>	7,4±1,14 <sup>b</sup>	4±0,707 <sup>a</sup>	68,2±3,194 <sup>c</sup>	7±1 <sup>ab</sup>
K4	16,2±1,304 <sup>b</sup>	9±1 <sup>b</sup>	8,4±1,673 <sup>b</sup>	58,4±2,881 <sup>b</sup>	8±1 <sup>ab</sup>
K5	15,2±0,837 <sup>ab</sup>	9±0,707 <sup>b</sup>	7±1,225 <sup>b</sup>	60,2±2,387 <sup>b</sup>	8,6±0,548 <sup>b</sup>

Keterangan : a,b notasi huruf serupa berarti tidak ada perbedaan nyata pada taraf uji Duncan memiliki nilai 5%. K1 = Kontrol, K2 = HFD, K3 = Ekstrak Metanol, K4 = Ekstrak Etil Asetat dan K5 = Ekstrak Aquades

Tabel 4.7 menunjukkan bahwa hasil dari uji One Way Anova menunjukkan nilai 0,000 yang berarti  $< 0,05$ , hal ini menunjukkan bahwa data hitung jenis leukosit mencit berdistribusi normal. selanjutnya dilakukan Uji Duncan yang disajikan pada tabel 4.8 telah disajikan hasil dari uji Duncan per jenis leukosit. Pada tabel diatas yang dibandingkan yakni bagaimana jumlah per jenis leukosit antar perlakuan. Dapat dilihat bahwa pada setiap jenis leukosit ada

menunjukkan hasil yang berbeda pada setiap perlakuan. Namun terdapat pula perlakuan yang memiliki notasi sama. Hasil uji Duncan yang telah dilakukan akan dibahas lebih detail pada 4.2.1 sampai dengan 4.2.4. Gambar 4.4 merupakan hasil penelitian jenis leukosit pada perbesaran 400x.



Gambar 4. 4 A. Neutrofil; B. Eosinofil; C. Basofil; D. Limfosit; E. Monosit  
Sumber : Dokumen Pribadi, 2023

#### 4.2.1 Neutrofil

Pada jenis neutrofil yang memiliki notasi sama yaitu K1 dan K3, K2 dan K4 serta K5 memiliki 2 notasi yang berarti tidak memiliki beda nyata dengan perlakuan lainnya. Sedangkan dapat diartikan pula K1 dan K3 berbeda nyata dengan K2 dan K4. Dapat dilihat rata-rata jumlah neutrofil tertinggi pada K2 sehingga menunjukkan bahwa pemberian HFD memberikan pengaruh terhadap jumlah neutrofil. Kemudian setelah pemberian ekstrak pada perlakuan K3, K4 dan K5 telah terjadi penurunan jumlah neutrofil. Presentase jumlah neutrofil normal pada mencit yaitu 7%-31% (AML, 2013). Pada kelompok perlakuan K2 yaitu pemberian HFD terjadi peningkatan presentase jumlah neutrofil yang diduga terjadi

karena disebabkan oleh peradangan, stres akut, kerusakan jaringan atau nekrosis (Ratio et al., 2020).

Pada kelompok perlakuan ekstrak terjadi penurunan presentase yang disebabkan adanya kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak kulit jeruk yakni senyawa flavonoid, alkaloid, dan saponin yang memiliki fungsi sebagai imunomodulator dengan memodulasi sistem imun tubuh dengan cara peningkatan imun/mekanisme pertahanan tubuh baik innate maupun adaptive. Neutrofil berperan sebagai sel lini pertama dan pengurangan aktivitas fungsionalnya berkontribusi pada kerentanan tinggi dan keparahan infeksi. Dapat diartikan bahwa sel neutrofil berperan penting dalam pertahanan host seluler yang melawan benda asing dan luruh sel yang tidak terfagositosis selesai lebih cepat. Maka neutrofil kemudian diteruskan oleh makrofag yang daya fagositosisnya terhadap bakteri lebih hebat dibanding dengan neutrofil. Munculnya makrofag ini sebagai pengganti neutrofil dalam proses penyembuhan sehingga jumlah sel neutrofil berangsur-angsur akan menurun (Harun, 2022).

#### 4.2.2 Eosinofil dan Basofil

Seperti halnya neutrofil, eosinofil juga memiliki jumlah rata-rata K2 lebih tinggi daripada perlakuan yang lainnya. Dapat dilihat bahwa K3, K4, dan K5 memiliki notasi yang sama, berbeda dengan K1 dan berbeda juga dengan K2. Dapat dikatakan bahwa K3, K4, dan K5 berbeda nyata dengan K1 dan K2. Jumlah eosinofil paling tinggi terdapat pada perlakuan K2 yang kemudian terjadi penurunan setelah pemberian ekstrak.

Presentase eosinofil normal pada mencit berkisar 0%-6% (AML, 2013). Eosinofil ialah salah satu jenis sel darah putih yang berfungsi dalam sistem pertahanan dengan merespon infeksi dan alergi. Oleh karena itu eosinofil akan bertambah jumlahnya dan melakukan migrasi saat mendapat rangsangan atau kondisi tubuh sedang terinfeksi. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian HFD mengakibatkan respon alergi atau infeksi pada mencit (Septianto, R. D., Ardana, I. B. K., Sudira, I. W., & Dharmayudha, 2015).

Pada jenis leukosit basofil dapat dilihat bahwa pada K1 memiliki rata-rata terendah dan yang tertinggi pada K2. Perlakuan yang memiliki notasi berbeda berarti memiliki perbedaan nyata, yakni K1 dan K3 berbeda nyata dengan K4 dan K5 serta berbeda nyata dengan K2. Presentase normal basofil pada mencit berkisar antara 0%-1% (AML, 2013). Basofil umumnya dianggap hanya terlibat dalam reaksi hipersensitivitas dan sering diabaikan karena jumlahnya yang rendah di dalam darah. Dengan berkembangnya berbagai teknik deteksi dan pendekatan biologi molekuler, basofil telah terbukti memainkan peran penting dalam respon imun bawaan dan adaptif serta dalam proses imunomodulasi. Karasuyama et al., (2018) menyatakan bahwa basofil berkontribusi positif terhadap kekebalan protektif, khususnya terhadap infeksi parasit. Di sisi lain, basofil terlibat dalam perkembangan berbagai kelainan, termasuk alergi dan penyakit autoimun. Basofil berinteraksi dengan sel imun lain dan sel nonhematopoietik melalui kontak sel ke sel

atau faktor turunan basofil, seperti sitokin dan protease, yang berkontribusi terhadap regulasi respons imun dan alergi.

Gangguan aktivasi sel T helper oleh flavonoid tampaknya merupakan mekanisme utama dalam penghambatan respon alergi. Dengan cara ini, flavonoid dapat menunjukkan peran patologis dalam pengelolaan penyakit alergi. Dalam literatur dilaporkan bahwa flavonoid dapat menghambat aktivasi dan proliferasi sel Th-2 dan sitokin Th-2 yaitu IL-4, IL-5, dan IL-13. Sitokin ini memainkan peran penting dalam reaksi alergi baik dalam produksi IgE atau menarik eikosanoid dan sel mast di tempat peradangan. Flavonoid mencegah paparan alergi dengan menghambat adhesi dan pelepasan sel basofil perifer tetapi juga menekan kadar IgE dan IgG1 serta penghentian sitokin Th-2 (Rakha et al., 2022).

Pada kondisi dimana mencit mengalami hiperkolesterolemia nampaknya kecil kemungkinannya bahwa mencit alergi terhadap lemak yang terkandung dalam HFD. Sehingga tingginya jumlah basofil juga dimungkinkan karena adanya autoimun. Hal ini sejalan dengan pendapat Shaik et al., (2018) bahwa sifat antioksidan polifenol dianggap bermanfaat bagi kesehatan dan antioksidan flavonoid quercetin mencegah stres oksidatif dan menyebabkan pengurangannya. Polifenol antioksidan dapat mematikan aktivitas spesies oksigen reaktif (ROS) dan mencegah kerusakan jaringan sel dengan bereaksi dengan radikal bebas pengoksidasi, dan oleh karena itu dapat digunakan untuk terapi berbagai patologi seperti penyakit autoimun, gangguan inflamasi dan kanker.



#### 4.2.3 Limfosit

Pada jenis leukosit limfosit, perlakuan K1 memiliki nilai rata-rata paling tinggi dan paling rendah pada perlakuan K2. Sedangkan pada perlakuan K3, K4, dan K5 nilai rata-rata mendekati perlakuan K1. Hasil Uji Duncan menunjukkan bahwa K1 dan K3 berbeda nyata dengan K4 dan K5 serta berbeda nyata pula dengan K2. Hal ini diartikan bahwa K3 merupakan perlakuan ekstrak terbaik karena jumlah sel limfosit bernotasi sama dengan perlakuan K1 yaitu kontrol positif.

Pada kelompok perlakuan K2 presentase limfosit menurun diakibatkan oleh efek kortisol yang menurunkan proliferasi dan meningkatkan apoptosis pada sel limfosit. Sesuai dengan pendapat (Toding et al., 2021) bahwa kortisol yang terlalu banyak mampu mengubah ekspresi gen pada sitokin sehingga produksi sitokin IL-2 sebagai stimulator proliferasi sel limfosit, dan IFN- $\gamma$  kemudian ditekan oleh kortisol. Inilah yang menyebabkan proliferasi pada sel limfosit menurun. Oleh karena itu pada keadaan stress jumlah limfosit akan menurun. Presentase limfosit normal pada mencit berkisar antara 60%-90% (AML, 2013). Sedangkan terjadinya peningkatan presentase limfosit pada perlakuan ekstrak pada penelitian ini dikarenakan adanya kandungan senyawa metabolit sekunder yakni flavonoid dalam ekstrak kulit jeruk siam yang mampu meningkatkan produksi IL-2 (Hendrajid et al., 2020). Kemajuan proses kecerdasan manusia yang mampu memnafaatkan ciptaan Tuhan untuk kemaslahatan manusia itu sendiri sejalan dengan firman Allah surat Al-Jatsiyah ayat 13 bahwa manusia harus menggunakan

kecerdasan proses berfikirnya untuk memanfaatkan ciptaan Tuhan yang merupakan sebuah rahmat.

○ وَسَخَّرَ لَكُمْ مَّا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا مِّنْهُ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

Artinya :

“Dia telah menundukkan (pula) untukmu apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi semuanya (sebagai rahmat) dari-Nya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berpikir.”

#### 4.2.4 Monosit

Dapat dilihat pada jenis leukosit monosit bahwa K1 memiliki rata-rata paling rendah dan K2 rata-ratanya paling tinggi. Hasil Uji Duncan menunjukkan bahwa K1 berbeda nyata dengan K5 dan berbeda nyata dengan K2. Sedangkan K3 dan K4 bernotasi ganda. Persentase monosit normal pada mencit berkisar 0,1%-4% (AML, 2013). Pada perlakuan HFD terjadi peningkatan presentase monosit sebagai akibat dari respon imun sekunder akibat stres sehingga jumlah monosit didalam darah mengalami peningkatan untuk segera masuk ke dalam jaringan darah. Sedangkan pada perlakuan ekstrak jumlah sel monosit mengalami penurunan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit jeruk siam mampu menurunkan presentase monosit di dalam darah.

Dari et al.,(2020) berpendapat bahwa antioksidan mampu melindungi sel-sel dari kerusakan yang diakibatkan oleh molekul tidak stabil yang disebut radikal bebas. Antioksidan mampu mendonorkan elektronnya untuk molekul radikal bebas, sehingga mampu menstabilkan radikal bebas dan mampu menghentikan reaksi berantai. Radikal bebas dapat diredam oleh sistem antioksidan endogen, dimana merupakan lini

pertahanan pertama. Akan tetapi, dalam kondisi stres oksidatif radikal bebas yang terbentuk jumlahnya lebih banyak daripada sistem oksidan yang dapat meredamnya, maka keberadaan antioksidan eksogen sebagai lini pertahanan kedua diperlukan.

Pada kulit jeruk siam terkandung senyawa antioksidan contohnya flavonoid. Senyawa flavonoid ini penting sebagai pertahanan integritas membran. Reaksi flavonoid dengan  $H_2O_2$ , radikal peroksil dan peroksida lipid mampu menghasilkan senyawa yang mempercepat proses terminasi radikal bebas lain, sehingga mampu melindungi sel dari kerusakan. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Makiyah & Wardhani (2017) flavonoid mengatur penurunan aktivitas produksi radikal bebas pada sel mononuklear darah tepi (monosit) yang memiliki hubungan langsung dengan sitokin proinflamasi. Flavonoid mampu mencegah kerusakan monosit yang disebabkan radikal bebas dan memfasilitasi proteksi seluler melalui stabilisasi membran.

UIN SUNAN AMPEL  
S U R A B A Y A

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### 5.1 Simpulan

- a. Pemberian ekstrak kulit jeruk siam (*Citrus nobilis*) terdapat jumlah total leukosit mencit yang diinduksi High Fat Diet menunjukkan adanya pengaruh. Hal tersebut dibuktikan pada K3, K4 dan K5 dimana kelompok perlakuan tersebut memiliki nilai rata-rata jumlah total leukosit mencit sebesar  $6 \times 10^3$ ,  $7,5 \times 10^3$  dan  $9,1 \times 10^3$  yang berada pada jumlah normal leukosit mencit. K3 dengan pelarut metanol diduga merupakan pelarut yang terbaik karena memiliki nilai rata-rata mendekati kelompok kontrol.
- b. Pada hitung jenis leukosit mencit yang telah diinduksi HFD dan diberi ekstrak kulit jeruk siam semua jenis leukosit yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit, dan monosit menunjukkan perbedaan. Dimana pada neutrofil, eosinofil, basofil dan monosit rata-rata jumlahnya menurun setelah diberi ekstrak kulit jeruk siam yang mengandung flavonoid. Sedangkan pada limfosit menyebabkan kenaikan. Hal ini menunjukkan kandungan flavonoid yang terdapat pada kulit jeruk siam mampu memberikan pengaruhnya terhadap hitung jenis leukosit mencit.

#### 5.2 Saran

- a. Penelitian dengan topik yang sama dapat dilakukan untuk menghindari hasil yang subjektif
- b. Penelitian dengan variasi dosis perlu dilakukan untuk mengetahui dosis yang paling baik

## DAFTAR PUSTAKA

- Agustiyanti, P. N., Pradigdo, S. F., & Aruben, R. (2017). Hubungan Asupan Makanan, Aktivitas Fisik dan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kadar Kolesterol Darah (Studi pada Wanita Keluarga Nelayan Usia 30-40 Tahun di Tambak Lorok, Semarang Tahun 2017). *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 5(4), 737–743. <http://ejournal3.undip.ac.id/index.php/jkm>
- AML, A. (American M. (2013). *Mouse hematology*.
- Anwar, N. A. F., Meicahayanti, I., & Rahayu, D. E. (2022). Pengaruh Variasi Waktu Kontak Dan Massa Adsorben Kulit Jeruk Siam ( *Citrus Nobilis* ) Terhadap Penyisihan Kadmium ( Cd ) Dan Merkuri ( Hg ). *Journal of Environmental Technology*, 6(1), 54–62.
- 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*. August, 30–31.
- Arief, R. Q., W, L. P., Purnamasari, R., Oktorina, S., & L, S. H. (2023). Determining the Effect of Orange Peel Extract in Water on Total Cholesterol Fluctuations in HFD-Induced Mice. 5.
- Bellows, A. (2005). *Mice, Man and Medicine*.
- Cronquist, A. & Takhtadzhian, A. L. (1981). An integrated system of classification of flowering plants.
- Dari, A. W., Narsa, A. C., & Zamruddin, N. M. (2020). Literature Review: Aktivitas Kulit Jeruk dalam Bidang Farmasi. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 12, 125–151. <https://doi.org/10.25026/mpc.v12i1.417>
- Darwin, C. O. (2016). Gambaran Sel Darah Putih Pada Respon Inflamasi Pasca Pemasangan Implan yang Dilapisi Platelet Rich Plasma dan Tanpa Dilapisi Platelet Rich Plasma. *Skripsi, Universitas Hasanuddin*, 12–26.
- Dewi, T. F., & Nisa, U. (2019). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Pemanfaatan Obat Tradisional pada Pasien Hiperkolesterolemia di Rumah Riset Jamu “Hortus Medicus.” *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 8(1). <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.1.49>
- Endarto, O., & Martini, E. (2016). *Pedoman Budi Daya Jeruk Sehat*. *Budidaya Jeruk Sehat*, 1–99.
- Ensamory, M. L., & Rahmawati, D. W. R. (2017). Aktivitas Antijamur Infusa Kulit Buah Jeruk Siam (*Citrus nobilis*) Terhadap *Aspergillus niger* EMP1 U2. *Jurnal Labora Medika*, 1(2), 6–13.
- Fadilah, M. R. (2018). *Kajian Mutu Minyak Atsiri Kulit Jeruk Siam (Citrus nobilis Lour var. microcarpa Hassk) Berdasarkan Perbedaan Jumlah Bahan Dengan Metode Destilasi*. *Skripsi Jurusan Teknik Pertanian Universitas Jember*, 1–35. <https://repository.unej.ac.id/>
- Fajarullah, A., Irawan, H., & Pratomo, A. (2014). Ekstraksi Senyawa Metabolit Sekunder Lamun *Thalassodendron ciliatum* Pada Pelarut Berbeda. *UIN Maulana Malik Ibrahim*, 39(1), 1–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2015.03.025>
- Gazali, M., & Nufus, H. (2019). Eksplorasi Senyawa BIOAKTIF Ekstrak Daun Nipah ( *Nypa fruticans Wurmb* ) Asal Pesisir Aceh Barat Sebagai Antioksidan ( *Nypa Fruticans Wurmb* ) from The Coast of West Aceh as Antioxidant. 22, 155–163.

- Hanafi, P. (2020). Karakterisasi Morfologi Organ Generatif Tanaman Jeruk Siam (*Citrus nobilis* L.) di Dua Sentra Lokasi yang Berbeda. UIN Suska Riau, 1–49.
- Hardi, M. R. (2014). Pengaruh Terapi Rebusan Akar Gantung Pohon Beringin (*Ficus benjamina* L.) Terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) dan Profil Pita Protein Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) Hasil Paparan Asap Rokok. Skripsi.
- 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>
- Harun, A. (2022). *Systematic Review: peran Sel Neutrofil Pada Penyakit metabolik Diabetes*. Universitas ‘Aisyiyah Yogyakarta.
- Hasanah, F. (2016). Desain Sensor Kapasitif Untuk Penentuan Level Aquades. In *Jurusan Fisika Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember (Vol. 2)*.
- Hendrajid, Z., Taihuttu, Y. M. J., Laura, B. S., & Latuconsina, V. Z. (2020). Jenis Leukosit Mencit ( *Mus musculus* ) Pasca Stres akut Dengan Perlakuan Ekstrak Etanol Biji Pala ( *Myristica fragrans* Houtt ). *Pattimura Medical Review*, 2(2), 103–116.
- Jacoby, Robert. Fox, James, and Davisson, M. (2002). *Biology and Diseases of Mice* (Issue January).
- Karasuyama, H., Miyake, K., Yoshikawa, S., & Yamanishi, Y. (2018). Multifaceted roles of basophils in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(2), 370–380. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.042>
- Keohane, E. M., Smith, L. J., Walenga, J. M. (2016). *Rodak's Hematology Clinical Principles and Applications* (Fifth edit). Canada : Elsevier Saunders.
- Licholai, J. A., Nguyen, K. P., Fobbs, W. C., Schuster, C. J., Ali, M. A., & Kravitz, A. V. (2018). Why Do Mice Overeat High-Fat Diets? How High-Fat Diet Alters the Regulation of Daily Caloric Intake in Mice. *Obesity*, 26(6), 1026–1033. <https://doi.org/10.1002/oby.22195>
- Lisdiana, Nugrahaningsih, W. H., & Widyaningrum, P. (2017). The Effect of Rambutan Peel Extract ( *nephelium lappaceum* L ) to Total Leukocytes and Histopathological of Rat Lungs Exposed. 181–192.
- Lokaria, E., Rozi, Z. F., & Siptiani, D. T. (2013). Uji Fitokimia dan Pengaruh Ekstrak Etanol Batang Betadin (*Jatropha Multifida* L) terhadap Jumlah Leukosit Mencit (*Mus Musculus*) Jantan Diinduksi Imunos. In *Jurnal Perspektif Pendidikan* (Vol. 7, Issue 2, pp. 1–13). <https://www.ojs.stkipgri-lubuklinggau.ac.id/index.php/JPP/article/view/366>
- Makiah, S. N. N., & Wardhani, U. H. (2017). Potensi Ekstrak Etanol Buah *Citrullus lanatus* sebagai Agen Imunosupresi melalui Pengamatan Histologi Limpa Mencit BALB / c *Citrullus lanatus* Ethanol Extract Potential as Immunosuppressive Agent based on Spleen Histology Observation in BALB / c Mice. *Mkb*, 49(4), 245–251.
- Michelli Wirahadi. (2017). Elemen Interior Berbahan Baku Pengolahan Sampah Styrofoam dan Sampah Kulit Jeruk. *Jurnal Intra*, 5(2), 144–153. <https://publication.petra.ac.id/index.php/desain->



interior/article/view/5754/5251

- Nurmawati, T. (2016). Hubungan Berat Badan dan Kadar Kolesterol Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) setelah diberikan Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Ners Dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)*, 3(3), 202–206. <https://doi.org/10.26699/jnk.v3i3.art.p202-206>
- Pratiwi, Y. (2021). Pengembangan Majalah Karakterisasi Morfologi Tanaman Jeruk Keprok Terigas (*Citrus reticulata* Blanco) Di Wisata Perik Jeruk Mekarsari Kabupaten Blitar. *Skripsi*, 2(2337), 72–85.
- Rahmawati, A. (2014). Mekanisme Terjadinya Inflamasi Dan Stres Oksidatif Pada Obesitas. *el-Hayah*, 5(1), 1. <https://doi.org/10.18860/elha.v5i1.3034>
- Rakha, A., Umar, N., Rabail, R., Sadiq, M., Kieliszek, M., Hassoun, A., & Muhammad, R. (2022). *Biomedicine & Pharmacotherapy Anti-inflammatory and anti-allergic potential of dietary flavonoids : A review*. 156.
- Ramizah Junardi, R. (2022). Pemanfaatan Ekstrak Kulit Jeruk Pontianak (*Citrus nobilis* L var *microcarpa*) dan Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) Dalam Pembuatan Hand Sanitizer. *Jimtani*, 2.
- Ratio, L., Pregnant, I. N., & Crossbred, E. (2020). Profil Leukosit Serta Imbangan Neutrofil dan Limfosit pada Kambing Peranakan Etawah yang Sedang Bunting. *21(36)*, 581–587. <https://doi.org/10.19087/jveteriner.2020.21.4.581>
- Reni, D. (2022). Prarancangan Pabrik Metanol Dari Co2 Dan H2 Dengan Metode Increase the Eficiency of Production and Purification Instalation .... 1810017411026. <http://repo.bunghatta.ac.id/id/eprint/10150>
- Ridhwan Anshor Alfauzi, Lilis Hartati, Danes Suhendra, Tri Puji Rahayu, & Hidayah, N. (2022). Ekstraksi Senyawa Bioaktif Kulit Jengkol (*Archidendron jiringa*) dengan Konsentrasi Pelarut Metanol Berbeda sebagai Pakan Tambahan Ternak Ruminansia. *Jurnal Ilmu Nutrisi Dan Teknologi Pakan*, 20(3), 95–103. <https://doi.org/10.29244/jintp.20.3.95-103>
- Rinawati, D., & Reza, M. (2016). Gambaran Hitung Jumlah Dan Jenis Leukosit Pada Eks Penderita Kusta Di Rsk Sitanala Tangerang Tahun 2015. *Jurnal Medikes (Media Informasi Kesehatan)*, 3(1), 99–105. <https://doi.org/10.36743/medikes.v3i1.156>
- Rochmah, W. W. (2017). Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma (*Phoenix Dactylifera*) Terhadap Kadar Malondialdehid (Mda) Mencit Balb/C yang Dipapar Asap Rokok. *Skripsi, Jember, Fakultas Farmasi Universitas Jember*.
- Romadanu, Rachmawati, Si. H., & Lestari, S. D. (2014). Pengujian Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Lotus. *Jurnal Pertanian*, III(November), 1–7.
- Rufaida, F., & Aulanni'am, S. M. (2014). Profil Kadar Kolesterol Total, Low Density Lipoprotein (LDL) Dan Gambaran Histopatologis Aorta Pada Tikus (*Rattus Norvegicus*) Hiperkolesterolemia Dengan Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (*Dendrothoe Pentandra*). *Ldl*.
- Salim, F. A., Arifin, M., & Asnawati, A. (2016). Korelasi antara Kadar Kolesterol Total dengan Jumlah Monosit pada Pasien Penyakit Jantung Koroner. *Berkala Kedokteran*, 12(1), 95. <https://doi.org/10.20527/jbk.v12i1.361>
- Septianto, R. D., Ardana, I. B. K., Sudira, I. W., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2015). Profil Hematologi Mencit Pasca Pemberian Jamu Temulawak Secara Oral. *7(1)*, 34–40.
- Setiawan, D. I., Tjahyono, K., & Afifah, D. N. (2016). Pemberian kecambah kacang kedelai terhadap kadar malondialdehid (MDA) dan superoxide

- dismutase (SOD) tikus Sprague Dawley hiperkolesterolemia. In *Jurnal Gizi Klinik Indonesia* (Vol. 13, Issue 1, p. 20). <https://doi.org/10.22146/ijcn.22815>
- Setiawan, T. (2018). Studi pelarutan seng ftalosianin dalam etil asetat, diklorometana dan benzil klorida sebagai campuran pelarut pada pembuatan lapis tipis. *Skripsi*, 1–59.
- Shaik, Y., Caraffa, A., Ronconi, G., Lessiani, G., & Conti, P. (2018). Impact of polyphenols on mast cells with special emphasis on the effect of quercetin and luteolin. *43(4)*, 476–481.
- Shilpa, J., & Mohan, V. (2018). Katogenic diets: Boon or bane? *The Indian Journal of Medical Research*, *148(3)*, 251.
- Silalahi, K. P., Swasti, Y. R., & Pranata, F. S. (2022). Aktivitas Antioksidan dari Produk Samping Olahan Jeruk. *Amerta Nutrition*, *6(1)*, 100. <https://doi.org/10.20473/amnt.v6i1.2022.100-111>
- Syafira, R., Perawati, S., Andriani Progam Studi Farmasi, M., Harapan Ibu Jambi Jl Tarmizi Kadir No, S., Baru, P., & Selatan, J. (2023). Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Semangkuk (*Scaphium affine* (Mast.) Pierre) terhadap Jumlah Eritrosit dan Leukosit pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) Effect of Giving *Scaphium affine* (Mast.) Pierre Fruit Extract on the Number of Erythrocytes and Leuko. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, *19(02)*, 234–245.
- Them, H. Diem, H. Haferlach, T. (2004). *Color Atlas of Hematology*. Georg Thieme Verlag.
- Toding, R., Lebang, A., Latuconsina, V. Z., Rahawarin, H., Hutagalung, I., Fakultas, M., & Universitas, K. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Alga Cokelat (*Sargassum Sp.*) terhadap Hitung Jenis Leukosit Mencit (*Mus Musculus*) Pasca Diinduksi Stres Akut. *3*.
- Turner, T., & Burri, B. J. (2013). Potential nutritional benefits of current citrus consumption. *Agriculture (Switzerland)*, *3(1)*, 170–187. <https://doi.org/10.3390/agriculture3010170>
- Ula, anis mukaromatul. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daging Buah Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera L.*) Terhadap Kadar Hemoglobin Pada Mencit (*Mus Musculus*) Bunting. *Diss. UIN Sunan Ampel Surabaya*, 27.
- Verdiana, M., Widarta, I. W. R., & Permana, I. D. G. M. (2018). Pengaruh Jenis Pelarut Pada Ekstraksi Menggunakan Gelombang Ultrasonik Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Lemon (*Citrus limon* (Linn.) Burm F.). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan (ITEPA)*, *7(4)*, 213. <https://doi.org/10.24843/itepa.2018.v07.i04.p08>
- Wulandari, M., Idiawati, N., & Gusrizal. (2013). Aktivitas Antioksidan Ekstrak n -Heksana, Etil Asetat dan Metanol Kulit Buah Jeruk Sambal (*Citrus microcarpa Bunge*). *Jkk*, *2(2)*, 90–94.
- 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>