

The Effectiveness of Topically Applied Berastagi Orange (*Citrus sinensis* L.) Peel Extract on Serum C-reactive Protein Levels in Male Rats (*Rattus norvegicus*) with Incision Wounds

Efektivitas Ekstrak Kulit Jeruk Berastagi (*Citrus Sinensis* L.) Yang Diberikan Secara Topikal terhadap Kadar Serum C-reactive Protein pada Luka Sayat Tikus Jantan (*Rattus Norvegicus*)

Yohana Putri Jelita Siregar ^a, Oliviti Natali ^{b*}, Adhayani Lubis ^c, Dinda Triana Sumantri ^d, Eka Lestari Br Perangin-Angin^d

^a Department of Public Health, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia.

^b PUI Phyto Degenerative & Lifestyle Medicine, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia.

^c Department of Public Health, Universitas Adi Wangsa Jambi, Jambi, Indonesia.

^d Undergraduate Programme in Public Health, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia.

*Corresponding Authors: Olivitinatali@unprimdn.ac.id

Abstract

Introduction: Cutaneous wounds in male rats (*Rattus norvegicus*) are widely used as models for wound-healing research. C-reactive protein (CRP) is an inflammatory biomarker that increases in response to injury. Berastagi orange peel extract (*Citrus sinensis* L.) is known for its anti-inflammatory properties; however, its effectiveness in reducing serum CRP levels in cutaneous wounds has not been extensively studied. **Objective:** This study aimed to evaluate the effectiveness of topically administered Berastagi orange peel extract on serum CRP levels in male rats with cutaneous wounds. **Methods:** A total of 25 male rats were divided into three groups: control, treatment with orange peel extract, and treatment with a standard ointment. Wounds were inflicted on the rats' backs, and treatments were administered for a few days. Serum CRP levels were measured using the ELISA method. **Results:** Results indicated that the group receiving Berastagi orange peel extract exhibited a significant reduction in CRP levels compared to the control group ($p < 0.05$). The standard ointment group also showed a reduction, but not as effectively as the orange peel extract. **Conclusion:** Berastagi orange peel extract significantly reduces serum C-reactive protein levels in male rats with cutaneous wounds. These findings support the use of natural extracts as alternatives in wound healing therapy.

Keywords: Orange Peel Extract, C-Reactive Protein, Wound Healing, Male Rats.

Abstrak

Latar belakang: Luka sayat pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai model untuk penelitian penyembuhan luka. C-reactive protein (CRP) merupakan biomarker inflamasi yang meningkat pada kondisi cedera. Ekstrak kulit jeruk Berastagi (*Citrus sinensis* L.) diketahui memiliki sifat antiinflamasi, namun efektivitasnya terhadap kadar serum CRP pada luka sayat belum banyak diteliti. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak kulit jeruk Berastagi yang diberikan secara topikal terhadap kadar serum CRP pada tikus jantan yang mengalami luka sayat. **Metode:** Sebanyak 25 ekor tikus jantan dibagi menjadi tiga kelompok: kelompok kontrol, kelompok perlakuan dengan ekstrak kulit jeruk, dan kelompok perlakuan dengan salep standar. Luka sayat dibuat pada punggung tikus, dan perlakuan diberikan selama beberapa hari. Kadar serum CRP diukur menggunakan metode ELISA. **Hasil:** Hasil menunjukkan bahwa kelompok yang menerima ekstrak kulit jeruk Berastagi mengalami penurunan signifikan kadar CRP dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0.05$). Kelompok perlakuan dengan salep standar juga menunjukkan penurunan, namun tidak seefektif ekstrak kulit jeruk. **Kesimpulan:** Ekstrak kulit jeruk Berastagi memiliki efektivitas yang signifikan dalam menurunkan kadar serum C-reactive protein pada luka sayat tikus jantan. Temuan ini mendukung penggunaan ekstrak alami sebagai alternatif dalam terapi penyembuhan luka.

Kata Kunci: Ekstrak Kulit Jeruk, C-Reactive Protein, Penyembuhan Luka, Tikus Jantan.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 31/08/2025,
Revised: 17/11/2025
Accepted: 17/11/2025,
Available Online: 26/11/2025.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i4.1159>

Pendahuluan

Jeruk merupakan salah satu komoditas hortikultura yang paling banyak dikonsumsi di Indonesia dan menempati peringkat kedua sebagai buah dengan tingkat konsumsi tertinggi secara nasional [1–3]. Selain daging buahnya yang umum dimanfaatkan, kulit jeruk juga memiliki potensi farmakologis yang signifikan. Berbagai studi melaporkan bahwa kulit jeruk mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, vitamin C, minyak atsiri, dan komponen fenolik lainnya, yang diketahui memiliki aktivitas antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi [4–7]. Senyawa bioaktif tersebut juga ditemukan dalam produk turunan seperti eco-enzyme berbahan dasar limbah jeruk manis, yang dilaporkan memiliki efek antimikroba dan antioksidan sehingga berpotensi digunakan sebagai alternatif dalam terapi penyembuhan luka [8–10].

Luka, termasuk luka sayat (*Vulnus scissum*), merupakan kerusakan struktur jaringan akibat trauma oleh benda tajam. Sebagai organ terluar tubuh, kulit sangat rentan mengalami cedera, dan proses penyembuhan luka yang tidak optimal dapat memicu risiko infeksi serta memperpanjang fase inflamasi [11–15]. Salah satu parameter inflamasi yang sering digunakan untuk menilai derajat peradangan pada luka adalah *C-reactive protein* (CRP). CRP diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap pelepasan sitokin proinflamasi, sehingga peningkatan kadar serum CRP sering dijadikan indikator objektif dari proses inflamasi akut [16–18].

Berbagai agen topikal, seperti povidone iodine, umum digunakan untuk mencegah infeksi pada luka. Povidone iodine bekerja sebagai antiseptik yang efektif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Namun, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan iritasi kulit dan memiliki potensi toksik jika terserap ke dalam aliran darah, terutama pada konsentrasi di atas 10% [19–22]. Keterbatasan ini mendorong perlunya eksplorasi bahan alam yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antimikroba, namun dengan risiko efek samping yang lebih minimal.

Kulit jeruk Berastagi (*Citrus sinensis* L.) merupakan salah satu varietas jeruk manis yang banyak dibudidayakan di Sumatera Utara. Kandungan flavonoid dan vitamin C yang cukup tinggi menjadikan kulit jeruk ini berpotensi sebagai agen topikal untuk mempercepat proses penyembuhan luka melalui mekanisme modulasi inflamasi [9,23,24]. Meskipun demikian, kajian mengenai efektivitas ekstrak kulit jeruk Berastagi dalam menurunkan kadar CRP sebagai indikator inflamasi pada luka sayat masih sangat terbatas.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak kulit jeruk Berastagi yang diberikan secara topikal dalam menurunkan kadar serum C-reactive protein pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang mengalami luka sayat. Temuan ini diharapkan memberikan dasar ilmiah bagi pemanfaatan kulit jeruk sebagai alternatif terapi alami yang aman dan efektif dalam mendukung proses penyembuhan luka.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang hewan uji beserta wadah pakan dan minumnya. Alat yang digunakan untuk prosedur penyayatan antara lain pisau bedah, kapas, dan eter. Peralatan ukur yang digunakan meliputi timbangan analitik, timbangan tikus, dan mikropipet Sacorex. Selain

itu, peralatan laboratorium yang digunakan adalah kertas saring tisu, cawan petri, gelas beaker, corong gelas, blender, rotary evaporator, sentrifus, dan tabung EDTA.

Bahan penelitian terdiri atas sampel uji berupa ekstrak kulit jeruk Berastagi, hewan coba tikus wistar jantan beserta pakan dan air minumannya, serta bahan kimia yang digunakan, yaitu etanol 96%, lidokain, dan povidone iodine 10%.

Sterilisasi Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus wistar jantan yang sehat dengan berat 150-250 gram berumur 8-12 minggu. Digunakannya tikus wistar jantan pada penelitian ini karena ukuran tubuh yang relatif stabil dan sama, dan memiliki reaktivitas yang lebih konsisten pada metabolisme tubuh terhadap berbagai paparan zat kimia ataupun paparan obat serta tikus wistar jantan membantu menghindari variasi yang diakibatkan oleh siklus hormonal yang terjadi pada tikus betina yang dapat mempengaruhi respon terhadap obat, metabolisme, dan perilaku yang dapat menghambat hasil penelitian. Penentuan jumlah sampel pada penelitian ini menggunakan rumus *Federer* yang didapatkan 5 ekor tikus tiap kelompok dalam bentuk 5 kelompok yang artinya terdapat 25 ekor jumlah tikus yang digunakan pada penelitian ini.

Persiapan Hewan Coba

Tikus Wistar jantan yang digunakan dalam penelitian ini dalam kondisi sehat, berusia 8-12 minggu, dan tanpa kelainan anatomi. Sebelum penelitian, tikus dikarantina untuk memastikan kesehatan, lalu diaklimatisasi selama seminggu dalam kandang dengan alas sekam padi. Kondisi lingkungan (suhu 23-27°C, kelembapan terjaga, kebersihan) dan akses ke pakan serta air minum diperhartikan selama masa aklimatisasi.

Pembuatan ekstrak kulit jeruk Berastagi

Kulit jeruk yang digunakan diperkirakan berusia kurang lebih 8 bulan karena telah memenuhi kriteria kematangan buah jeruk manis. Buah yang dipilih memiliki ukuran hampir seragam dan tidak terasa kaku atau keras saat ditekan. Kulit buah menunjukkan variasi warna kekuningan, yang menandakan tingkat kematangan optimal dan kandungan metabolit sekunder yang lebih tinggi dibandingkan kulit jeruk yang masih berwarna hijau [25–28].

Kulit jeruk manis disiapkan dan dilakukan pemisahan antara vesikel buah dan kulit. Kulit yang sudah dipisahkan kemudian dibersihkan hingga tidak ada bekas vesikel buah yang tertinggal. Kulit jeruk dikeringkan dengan cara dilakukan penjemuran didalam ruangan selama 7 hari. Kulit yang telah kering dihancurkan menjadi serbuk dan kemudian ditimbang sebanyak 500 gram. Pembasahan pada serbuk kulit jeruk dilakukan dengan memberi sedikit etanol 96%. Serbuk yang telah dibasahi kemudian dipindahkan ke dalam wadah yang memiliki tutup dan diratakan pada dasar wadah. Ditambahkan pelarut etanol 96% sebanyak 2L dan dilakukan penutupan pada wadah hingga tertutup rapat. Eadah tempat menampung larutan ekstrak kulit jeruk diberi perlakuan shaking dengan menggunakan shaker digital selama 24 jam dengan kecepatan 50 rpm. Hasil perendaman selama 24 jam disaring menggunakan kain saring menuju labu erlenmeyer. Hasil penyaringan diuapkan pada *rotary evaporator* selama 3 jam. Larutan sisa penguapan, dipanaskan pada permukaan *waterbath* selama 2 jam. Hasil dari proses maserasi yang dilakukan yaitu 40 gram ekstrak pekat kulit jeruk manis yang berupa cairan kental [29–34].

Pembuatan Gel Sebagai Sediaan Topikal

Gel topikal ekstrak kulit jeruk dibuat dengan mencampurkan 5% ekstrak kulit jeruk yang diperoleh melalui metode maserasi dengan etanol 96% ke dalam basis gel yang terdiri dari karbopol 940 (1%), propilenglikol (10%), gliserin (5%), metil paraben (0,2%), propil paraben (0,05%), trietanolamin (q.s hingga pH 6,5) dan akuades hingga 100%. Bahan-bahan dicampur menggunakan homogenizer pada kecepatan 1000 rpm selama 15 menit pada suhu ruang hingga berbentuk gel homogen dengan karakteristik yang sesuai untuk aplikasi topikal [34–39].

Prosedur Kerja

Sebelum intervensi eksperimental, seluruh subjek penelitian menjalani masa aklimatisasi selama tujuh hari untuk memungkinkan adaptasi terhadap lingkungan laboratorium dan pemberian pakan standar. Sebanyak 25 ekor tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley dialokasikan ke dalam lima kelompok perlakuan berbeda melalui metode randomisasi. Tahap persiapan diawali dengan sterilisasi dan pengumpulan seluruh perangkat alat dan bahan yang diperlukan untuk menjamin aseptis. Area punggung

tikus kemudian dipersiapkan dengan mencukur bulu secara hati-hati untuk mengekspos permukaan kulit. Setelah pencukuran, daerah tersebut didesinfeksi menggunakan larutan alkohol 70% untuk meminimalisir kontaminasi mikroba. Tikus selanjutnya diberikan anestesi lokal berupa lidokain untuk memastikan kenyamanan dan immobilisasi selama prosedur pembedahan. Dengan menggunakan pisau bedah steril, sebuah insisi linear sepanjang 2 cm dibuat sejajar dengan kolumna vertebralis hingga mencapai lapisan dermis, yang dikonfirmasi dengan munculnya tanda perdarahan. Luka sayat kemudian dibilas dengan air suling hingga perdarahan berhenti secara spontan.

Setiap kelompok kemudian menerima perlakuan topikal sesuai dengan rancangan penelitian. Kelompok K1, yang berfungsi sebagai kontrol negatif, diolesi dengan basis gel tanpa zat aktif. Kelompok K2, sebagai kontrol positif, diolesi dengan larutan povidone iodine 10%. Sementara itu, tiga kelompok perlakuan (K3, K4, dan K5) menerapkan gel yang mengandung ekstrak etanolik kulit jeruk Berastagi (*Citrus reticulata*) dengan variasi konsentrasi, yaitu 40% (K3/P1), 60% (K4/P2), dan 80% (K5/P3). Pemberian perlakuan dilakukan secara terkontrol untuk mengevaluasi efek gradasi dosis ekstrak terhadap proses penyembuhan luka.



Gambar 1. (A) Kulit Jeruk sebelum ekstraksi, (B) Kulit Jeruk sediaan topikal

Prosedur Pemeriksaan dengan Metode ELISA

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah kit ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ABEBIO yang berasal dari Tiongkok. Persiapan bahan dan sampel dimulai dengan menyiapkan semua reagen dan sampel dalam suhu ruangan. Buffer pencuci diencerkan sesuai petunjuk kit yang digunakan, kemudian dibuat larutan standar melalui pengenceran berseri. Reagen lainnya direkonstruksi mengikuti panduan kit. Tahap coating dilakukan dengan memasukkan 100 μ L antigen atau antibodi ke dalam sumuran mikroplat. Plat ditutup dengan plastic wrap dan diinkubasi semalam pada suhu 4°C, lalu dicuci 3 kali menggunakan buffer pencuci. Proses blocking dilaksanakan dengan menambahkan 200 μ L larutan blocking ke tiap sumuran, diinkubasi selama 1 jam pada suhu ruang, kemudian dicuci 3 kali. Selanjutnya, 100 μ L sampel dan standar dimasukkan ke dalam sumuran sesuai peta plat yang telah ditentukan, diinkubasi 2 jam pada suhu ruang, dan dicuci 5 kali. Antibodi konjugat sebanyak 100 μ L ditambahkan ke setiap sumuran, diinkubasi selama 1 jam pada suhu ruang, lalu dicuci 5 kali. Substrat TMB sebanyak 100 μ L ditambahkan ke tiap sumuran dan diinkubasi dalam ruang gelap selama 15-30 menit sambil diamati perubahan warnanya. Reaksi dihentikan dengan menambahkan 100 μ L larutan stop (H_2SO_4) ke setiap sumuran dan dihomogenkan dengan mengetuk plat secara perlahan. Hasil dibaca menggunakan ELISA reader pada Panjang gelombang 450 nm, kemudian dibuat kurva standar untuk menghitung konsentrasi sampel. Tahap akhir meliputi interpretasi data absorbansi, penentuan, nilai cut-off, dan kategorisasi hasil positif atau negatif. Seluruh hasil pembacaan, kurva standar, dan data perhitungan didokumentasikan dengan baik.

Hasil Dan Pembahasan

Sebelum dilakukan analisis statistik inferensial, terlebih dahulu disajikan gambaran umum data penelitian melalui statistik deskriptif kadar serum C-Reactive Protein (CRP) pada setiap kelompok. Data deskriptif ini meliputi jumlah sampel, nilai rata-rata, standar deviasi, nilai minimum, dan nilai maksimum yang memberikan gambaran awal mengenai karakteristik dan sebaran data kadar CRP pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan dengan berbagai konsentrasi ekstrak kulit jeruk Berastagi.

Tabel 1. menunjukkan data deskriptif kadar serum C-Reactive Protein (CRP) pada 15 sampel tikus yang terbagi dalam lima kelompok perlakuan, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 3 sampel. Hasil

pengukuran menunjukkan adanya variasi kadar CRP yang berbeda antar kelompok perlakuan. Kelompok kontrol negatif yang diberi gel basis menunjukkan kadar CRP tertinggi dengan rata-rata berkisar antara $6,0 \pm 0,6$ µg/dL hingga $6,2 \pm 0,5$ µg/dL. Tingginya kadar CRP pada kelompok ini mengindikasikan adanya respons inflamasi yang kuat akibat luka sayat yang tidak mendapat perlakuan antimikroba atau antiinflamasi yang efektif. Gel basis yang hanya berfungsi sebagai pembawa dan tidak memiliki aktivitas terapeutik, sehingga proses inflamasi berlangsung secara alami tanpa intervensi yang signifikan.

Tabel 1. Hasil Uji Statistik kadar CRP

Kelompok	Perlakuan	n	Nilai CRP (rata-rata $\pm$ SD) µg/dL	Minimum - Maksimum	Sig.
1	Gel basis (kontrol)	5	$6,2 \pm 0,5$	6,0-6,2	0,000
2	Povidone iodine	5	$6,0 \pm 0,6$	4,3-4,5	
3	Ekstrak kulit jeruk 40%	5	$6,1 \pm 0,4$	3,6-3,8	
4	Ekstrak kulit jeruk 60%	5	$4,5 \pm 0,4$	2,9-3,1	
5	Ekstrak kulit jeruk 80%	5	$4,3 \pm 0,3$	2,1-2,3	

Kelompok kontrol positif yang diberi *povidone iodine* 10% menunjukkan kadar CRP yang lebih rendah dibandingkan kontrol negatif, dengan rentang nilai $4,3 \pm 0,3$ µg/dL hingga $4,5 \pm 0,4$ µg/dL. Penurunan kadar CRP ini menunjukkan bahwa *povidone iodine* sebagai antiseptik standar memiliki efek dalam mengurangi respons inflamasi melalui mekanisme antimikroba yang mencegah infeksi sekunder pada luka, sehingga meminimalkan stimulus inflamasi. Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit jeruk Berastagi menunjukkan penurunan kadar CRP secara bertahap seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak. Pada konsentrasi 40%, kadar CRP berkisar antara $3,6 \pm 0,3$ µg/dL hingga $3,8 \pm 0,4$ µg/dL. Konsentrasi 60% menunjukkan kadar CRP yang lebih rendah dengan rentang $2,9 \pm 0,4$ µg/dL hingga $3,1 \pm 0,3$ µg/dL. Kelompok dengan konsentrasi ekstrak tertinggi (80%) menunjukkan kadar CRP terendah di antara semua kelompok, yaitu berkisar antara $2,1 \pm 0,2$ µg/dL hingga $2,3 \pm 0,4$ µg/dL.

Pola penurunan kadar CRP yang konsisten seiring peningkatan konsentrasi ekstrak mengindikasikan adanya hubungan dose-dependent antara konsentrasi ekstrak kulit jeruk Berastagi dengan efek antiinflamasi. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang diberikan, semakin rendah kadar CRP yang terukur, yang menunjukkan bahwa ekstrak kulit jeruk Berastagi memiliki aktivitas antiinflamasi yang efektif. Nilai standar deviasi yang relatif kecil pada setiap kelompok (berkisar 0,2-0,6) menunjukkan bahwa data bersifat homogen dengan variasi yang minimal antar sampel dalam satu kelompok. Secara keseluruhan, data deskriptif ini memberikan gambaran awal bahwa pemberian ekstrak kulit jeruk Berastagi secara topikal mampu menurunkan kadar serum C-Reactive Protein sebagai marker inflamasi pada luka sayat, dengan efektivitas yang meningkat seiring peningkatan konsentrasi ekstrak. Kelompok ekstrak 80% bahkan menunjukkan kadar CRP yang lebih rendah dibandingkan *povidone iodine* sebagai kontrol positif, mengindikasikan potensi ekstrak kulit jeruk Berastagi sebagai alternatif terapi antiinflamasi yang efektif.

Persentase Penurunan Kadar CRP

Untuk memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai efektivitas masing-masing perlakuan dalam menurunkan kadar serum C-Reactive Protein (CRP), dilakukan perhitungan persentase penurunan kadar CRP pada setiap kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (gel basis). Analisis persentase penurunan ini bertujuan untuk mengevaluasi secara kuantitatif seberapa besar efek antiinflamasi yang dihasilkan oleh masing-masing konsentrasi ekstrak kulit jeruk Berastagi dan povidone iodine sebagai pembanding. Selanjutnya statistik deskriptif kadar serum C-Reactive Protein (CRP) dari masing-masing kelompok perlakuan yang digunakan sebagai dasar perhitungan persentase penurunan. Kelompok kontrol negatif (gel basis) memiliki rata-rata kadar CRP sebesar $6,1$ µg/dL dengan rentang nilai $6,0-6,2$ µg/dL dan standar deviasi 0,1. Nilai ini dijadikan sebagai baseline untuk menghitung persentase penurunan kadar CRP pada kelompok perlakuan lainnya.

Berdasarkan perhitungan menggunakan formula persentase penurunan, kelompok kontrol positif yang diberi *povidone iodine* 10% menunjukkan rata-rata kadar CRP sebesar $4,4$ µg/dL, yang menghasilkan persentase penurunan sebesar 27,9% dibandingkan kontrol negatif. Penurunan ini menunjukkan bahwa *povidone iodine* sebagai antiseptik standar memiliki efek moderat dalam mengurangi respons inflamasi pada luka sayat.

Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit jeruk Berastagi menunjukkan persentase penurunan kadar CRP yang lebih tinggi secara progresif seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak. Pada konsentrasi 40%, rata-rata kadar CRP adalah 3,7 µg/dL dengan persentase penurunan sebesar 39,3%. Konsentrasi 60% menghasilkan rata-rata kadar CRP sebesar 3,0 µg/dL dengan persentase penurunan sebesar 50,8%. Kelompok dengan konsentrasi tertinggi (80%) menunjukkan rata-rata kadar CRP terendah yaitu 2,2 µg/dL, yang menghasilkan persentase penurunan tertinggi sebesar 63,9%.

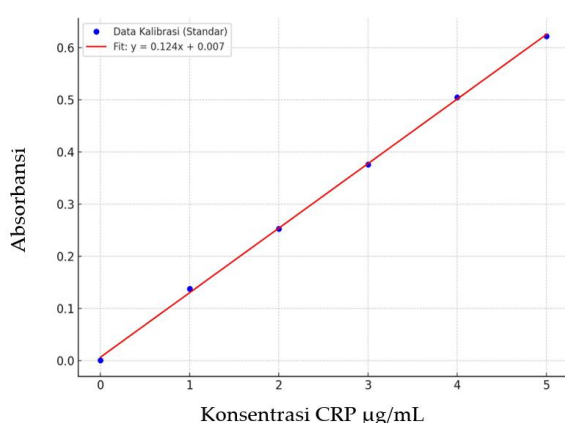
Hasil perhitungan persentase penurunan ini menunjukkan bahwa semua konsentrasi ekstrak kulit jeruk Berastagi (40%, 60%, dan 80%) memberikan efek antiinflamasi yang lebih superior dibandingkan *povidone iodine* sebagai kontrol positif. Ekstrak konsentrasi 40% sudah mampu menurunkan kadar CRP sebesar 39,3%, lebih tinggi 11,4% dibandingkan *povidone iodine*. Peningkatan konsentrasi menjadi 60% menghasilkan penurunan sebesar 50,8%, hampir dua kali lipat efektivitas *povidone iodine*. Konsentrasi 80% menunjukkan efektivitas tertinggi dengan penurunan kadar CRP mencapai 63,9%, yang berarti mampu menurunkan kadar CRP lebih dari dua kali lipat dibandingkan *povidone iodine*.

Pola peningkatan persentase penurunan yang konsisten ini memperkuat temuan uji korelasi sebelumnya yang menunjukkan adanya hubungan linear yang sangat kuat ($r = -0,950$) antara konsentrasi ekstrak dengan penurunan kadar CRP. Setiap peningkatan konsentrasi ekstrak sebesar 20% menghasilkan peningkatan efektivitas penurunan kadar CRP yang signifikan, dengan selisih persentase penurunan berkisar antara 11-13% antar tingkat konsentrasi. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak kulit jeruk Berastagi memiliki potensi yang sangat baik sebagai agen antiinflamasi alami dengan efektivitas yang dapat dioptimalkan melalui penyesuaian konsentrasi.

Secara keseluruhan, analisis persentase penurunan ini memberikan bukti kuantitatif yang kuat bahwa ekstrak kulit jeruk Berastagi, khususnya pada konsentrasi 80%, memiliki efektivitas antiinflamasi yang sangat superior dalam menurunkan kadar serum C-Reactive Protein pada luka sayat. Dengan kemampuan menurunkan kadar CRP hingga 63,9%, ekstrak kulit jeruk Berastagi menunjukkan potensi untuk dikembangkan sebagai alternatif terapi topikal yang efektif dalam penanganan luka dengan respons inflamasi.

Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas pemberian ekstrak kulit jeruk Berastagi secara topikal terhadap kadar serum C-Reactive Protein (CRP) sebagai penanda peradangan pada luka sayat tikus jantan. Pembahasan berikut akan menguraikan temuan penelitian berdasarkan tujuan-tujuan yang telah ditetapkan.



Gambar 2. Kurva Kalibrasi C-Reactive Protein

Evaluasi Efektivitas Ekstrak Kulit Jeruk Berastagi terhadap Kadar CRP Serum pada Luka Sayat

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas pemberian ekstrak kulit jeruk Berastagi secara topikal terhadap kadar serum C-Reactive Protein (CRP) pada luka sayat tikus jantan. Berdasarkan hasil analisis data yang meliputi uji normalitas dan homogenitas, uji One-Way ANOVA, uji Post Hoc Tukey, uji korelasi, dan analisis persentase penurunan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit jeruk Berastagi terbukti efektif dalam menurunkan kadar serum CRP secara signifikan. Hasil uji One-Way ANOVA menunjukkan

adanya perbedaan yang sangat signifikan pada kadar CRP antar kelompok perlakuan ($F = 662$, $p = 0,000$), yang mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak kulit jeruk Berastagi dengan berbagai konsentrasi memberikan pengaruh yang berbeda secara bermakna terhadap kadar serum CRP. Dengan adanya perbedaan signifikan ini, hipotesis alternatif (H_a) diterima, yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak kulit jeruk Berastagi secara topikal efektif terhadap kadar serum C-Reactive Protein pada luka sayat tikus jantan. Pengaruh ekstrak kulit jeruk Berastagi ditunjukkan melalui penurunan kadar CRP yang konsisten pada semua konsentrasi yang diuji. Ekstrak konsentrasi 40% menurunkan CRP sebesar 39,3%, konsentrasi 60% sebesar 50,8%, dan konsentrasi 80% memberikan penurunan tertinggi sebesar 63,9% dibandingkan kontrol negatif. Bahkan pada konsentrasi terendah (40%), ekstrak kulit jeruk Berastagi sudah menunjukkan efektivitas yang lebih superior dibandingkan povidone iodine 10% sebagai antiseptik standar yang hanya menurunkan CRP sebesar 27,9%.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ulfa *et al*, (2020) yang menyatakan bahwa ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) memiliki efektifitas sebagai penyembuh luka sayat pada tikus galur wistar dengan diameter luka akhir formulasi M/A dan A/M ekstrak pada hari ke- 7, formulasi M/A dan A/M tanpa ekstrak hari ke-9.

Perbandingan Efektivitas Ekstrak Kulit Jeruk Berastagi dengan Povidone Iodine 10%

Hasil uji Post Hoc Tukey HSD menunjukkan bahwa semua konsentrasi ekstrak kulit jeruk Berastagi (40%, 60%, dan 80%) memberikan penurunan kadar CRP yang lebih superior secara signifikan dibandingkan povidone iodine 10% ($p = 0,000$). Kelompok povidone iodine menunjukkan penurunan CRP sebesar 27,9% (menjadi 4,4 $\mu\text{g/dL}$), sementara ekstrak 40%, 60%, dan 80% masing-masing memberikan penurunan 39,3%, 50,8%, dan 63,9%. Superioritas ekstrak kulit jeruk Berastagi dapat dijelaskan melalui perbedaan mekanisme kerja. Povidone iodine bekerja terutama sebagai antimikroba dengan merusak dinding sel dan protein mikroorganisme. Efek penurunan CRP pada povidone iodine terutama disebabkan oleh pencegahan infeksi yang dapat memperburuk respons peradangan, bukan melalui modulasi langsung jalur peradangan. Sebaliknya, ekstrak kulit jeruk Berastagi memiliki mekanisme langsung melalui kandungan flavonoid, hespiridin, dan asam askorbat. Flavonoid menghambat enzim siklooksigenase yang bertanggung jawab dalam sintesis mediator peradangan, serta menghambat produksi zat-zat peradangan yang merupakan pemicu utama produksi CRP oleh hati. Hesperidin mengatur sirkulasi mikro dan mengurangi kebocoran pembuluh darah berlebihan pada fase peradangan, sehingga mengurangi akumulasi sel-sel peradangan. Asam askorbat memberikan aktivitas sebagai pelawan radikal bebas dan memutus siklus peradangan. Perbedaan rata-rata kadar CRP antara ekstrak 80% dengan povidone iodine adalah 2,2 mg/L, merupakan selisih terbesar yang menunjukkan ekstrak kulit jeruk Berastagi konsentrasi 80% memiliki kekuatan yang jauh lebih superior. Bahkan ekstrak konsentrasi 40% sudah menunjukkan kegunaannya lebih baik 11,4% dibandingkan povidone iodine.

Efektivitas Ekstrak Kulit Jeruk Berastagi Konsentrasi 40% terhadap Penyembuhan Luka Sayat

Pemberian ekstrak kulit jeruk Berastagi konsentrasi 40% menunjukkan pengaruh yang signifikan dalam menurunkan kadar serum CRP. Konsentrasi 40% mampu menurunkan kadar CRP menjadi 3,7 $\mu\text{g/dL}$ dengan persentase penurunan 39,3% dibandingkan kontrol negatif ($p < 0,05$). Meskipun merupakan konsentrasi terendah yang diuji, konsentrasi 40% sudah menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan povidone iodine 10% sebagai standar antiseptik. Perbedaan rata-rata kadar CRP antara ekstrak 40% dengan povidone iodine adalah 0,7 mg/L ($p = 0,000$), mengindikasikan bahwa pada konsentrasi ini, kandungan senyawa bioaktif sudah cukup untuk memberikan efek modulasi peradangan yang bermakna. Efektivitas konsentrasi 40% dapat dijelaskan melalui kandungan flavonoid, hespiridin, dan asam askorbat yang memadai untuk menghambat jalur peradangan. Pada konsentrasi ini, flavonoid dapat menghambat produksi mediator peradangan dan mengurangi stimulus untuk sintesis CRP di hati. (Bai, 2016).

Efektivitas Ekstrak Kulit Jeruk Berastagi Konsentrasi 60% terhadap Penyembuhan Luka Sayat

Peningkatan konsentrasi ekstrak menjadi 60% menunjukkan peningkatan yang substansial. Konsentrasi 60% mampu menurunkan kadar CRP menjadi 3,0 $\mu\text{g/dL}$ dengan persentase penurunan 50,8% dibandingkan kontrol negatif, yang berarti mampu menurunkan kadar CRP hingga lebih dari setengah nilai awal. Hasil uji Post Hoc Tukey menunjukkan bahwa ekstrak 60% memberikan penurunan yang lebih baik sebesar 22,9% dibandingkan povidone iodine dan 11,5% lebih baik dibandingkan ekstrak 40%, dengan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Pengaruh ekstrak kulit jeruk berastagi yang lebih tinggi

ini dapat dijelaskan oleh peningkatan kandungan senyawa bioaktif yang tersedia untuk berinteraksi dengan target molekuler dalam jalur peradangan. Kandungan flavonoid yang lebih tinggi pada konsentrasi 60% memberikan penghambatan yang lebih kuat terhadap enzim sikloosigenase dan produksi zat-zat peradangan. Hesperidin yang lebih tinggi memberikan efek yang lebih optimal dalam mengatur sirkulasi mikro dan mengurangi pembengkakan pada fase peradangan, sesuai dengan kemampuannya untuk menurunkan bengkak dan mengatur sirkulasi mikro (Bai, 2016).

Efektivitas Ekstrak Kulit Jeruk Berastagi Konsentrasi 80% terhadap Penyembuhan Luka Sayat

Konsentrasi 80% menunjukkan efektivitas tertinggi di antara semua kelompok perlakuan. Konsentrasi ini mampu menurunkan kadar CRP menjadi 2,2 µg/dL dengan persentase penurunan 63,9% dibandingkan kontrol negatif, merupakan penurunan terbesar yang dicapai dalam penelitian ini. Perbandingan dengan kelompok lain menunjukkan superioritas yang jelas. Dibandingkan dengan povidone iodine, ekstrak 80% lebih efektif sebesar 36% dengan perbedaan rata-rata 2,2 mg/L ($p = 0,000$). Dibandingkan dengan konsentrasi ekstrak yang lebih rendah, konsentrasi 80% menunjukkan penurunan tambahan sebesar 24,6% dibanding ekstrak 40% dan 13,1% dibanding ekstrak 60%, dengan semua perbedaan signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Pengaruh superior dari konsentrasi 80% dapat dijelaskan melalui kandungan senyawa bioaktif yang paling tinggi. Konsentrasi flavonoid yang lebih besar memungkinkan penghambatan yang lebih menyeluruh terhadap berbagai jalur peradangan dan produksi zat-zat peradangan yang merupakan pemicu CRP. Kandungan hesperidin yang lebih tinggi memberikan efek optimal dalam mengatur sirkulasi mikro, menurunkan kebocoran pembuluh darah berlebihan, dan mengurangi pembengkakan pada fase peradangan. Aktivitas pelawan radikal bebas yang lebih kuat dari asam askorbat dan flavonoid pada konsentrasi 80% memberikan perlindungan maksimal terhadap kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas selama proses peradangan.

Kesimpulan

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian gel ekstrak kulit jeruk Berastagi (*Citrus sinensis* L.) secara topikal berpengaruh signifikan dalam menurunkan kadar serum C-reactive protein (CRP) pada tikus jantan dengan luka sayat ($p < 0,05$). Efek antiinflamasi yang dihasilkan bersifat dose-dependent, dengan persentase penurunan kadar CRP sebesar 39,3% (40%), 50,8% (60%), dan 63,9% (80%) dibandingkan kontrol negatif, serta seluruh konsentrasi menunjukkan efektivitas lebih tinggi daripada povidone iodine 10% sebagai kontrol positif (27,9%). Ekstrak kulit jeruk Berastagi, khususnya pada konsentrasi 80%, berpotensi dikembangkan sebagai sediaan topikal alami dengan aktivitas antiinflamasi yang unggul untuk mendukung proses penyembuhan luka, meskipun penelitian lanjutan masih diperlukan untuk mengkaji profil keamanan dan potensi aplikasinya pada manusia.

Conflict of Interest

Penelitian ini dilaksanakan secara independen dan objektif sesuai kaidah ilmiah, dengan proses analisis yang transparan serta bebas dari konflik kepentingan. Seluruh hasil dan kesimpulan penelitian disampaikan berdasarkan data yang valid dan dapat dipertanggungjawabkan.

Referensi

- [1] David W, Alkausar S, Widyarti B. Statistik Pertanian Organik Indonesia 2023.
- [2] Tuwo M. Analisis Keragaman Jeruk Lokal (*Citrus* spp.) Sulawesi Selatan, Deteksi Molekuler Keberadaan Cvpd Dan Potensi Pengembangannya Melalui Teknik Kultur In Vitro= Diversity Analysis Of Local Orange (*Citrus* spp.) In South Sulawesi, Molecular Detection Of Cvpd, A 2024.
- [3] Imanda FS. Preferensi Konsumen Terhadap Jeruk Di Kota Lhokseumawe 2023.
- [4] Ramadhani MA, Turaya MRA, Aminah M, Mardiyanti D, Vifta RL. Uji Aktivitas Antibakteri Mouthwash dan Antioksidan Minyak Atsiri Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*): Antioxidant and Antibacterial Activity Test of Lime Essential Oil (*Citrus aurantifolia*). *Indones J Pharm Nat Prod* 2025;8:90–100.

- [5] Pradita D, Pertiwi I, Limbong YS. Tinjauan Literatur: Mekanisme Antibakteri Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC.). *J Indah Sains Dan Klin* 2025;6:26–39.
- [6] Dari AW, Narsa AC, Zamruddin NM. Literature Review: Aktivitas Kulit Jeruk dalam Bidang Farmasi. *Proceeding Mulawarman Pharm. Conf.*, vol. 12, 2020, p. 125–51.
- [7] Silalahi KP, Swasti YR, Pranata FS. Aktivitas Antioksidan dari Produk Samping Olahan Jeruk. *Amerta Nutr* 2022;6.
- [8] Dzahabiyyah Q, Suharti P. Efektivitas Eco Enzyme Limbah Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) sebagai Obat Oles Penyembuhan Luka Sayat. *Biosci J Ilm Biol* 2023;11:1787–802.
- [9] Dzahabiyyah Q. Efektivitas Eco Enzyme Limbah Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) Sebagai Obat Oles Penyembuhan Luka Sayat dan Pemanfaatannya sebagai Media Edukasi Masyarakat 2023.
- [10] Decy Mariska F. Formulasi Dan Uji Aktivitas Sampo Antiketombe Ekoenzim Kulit Buah Jeruk Manis (*Citrus sinensis* L) Terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans* 2025.
- [11] Hastuti S, Parmadi A, Pratama BA. Daya Penyembuhan Luka Sayat Ekstrak Etil Asetat Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L) Terhadap Kelinci. *Duta Pharma J* 2025;5:66–73.
- [12] Sidabutar L, Lumbantoruan SM, Wardhana AD. Edukasi luka dan penanganan mandiri di rumah selama masa pandemi. *J Kreat Pengabd Kpd Masy* 2022;5:3898–913.
- [13] Nuridah N, Burhanuddin YE, Yodang Y. Penanganan Awal pada Berbagai Jenis Luka Akut. *J Abdimas Kesehat* 2023;5:312–6.
- [14] Tamuntuan DN, De Queljoe E, Datu OS. Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Sediaan Salep Ekstrak Rumpun Macan (*Lantana Camara* L) Terhadap Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*). *Pharmacon* 2021;10:1040–9.
- [15] Pratiwi D, Novrita S, Mukti RF. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus Communis*) Terhadap Luka Sayat Pada Tikus Jantan Putih. *JFARM-Jurnal Farm* 2024;2:27–33.
- [16] Indrinastiti CS. Pengaruh Pemberian Lidah Buaya Terhadap Kadar IL-6 Pada Ulkus Diabetikum (Studi Eksperimental terhadap Hewan Coba Mencit (Galur Putih (BALB/c)) 2024.
- [17] Collister SM, Neale WA, Littlejohn JR, Greenhough TJ, Shrive AK. Structural Studies of C-Reactive Protein. *Acta Crystallogr Sect a Found Adv* 2021;77:C859–C859. <https://doi.org/10.1107/s0108767321088395>.
- [18] Sproston NR, Ashworth J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>.
- [19] Perangin-Angin ELB, Natali O, Lubis A. Perbandingan Efektivitas Ekstrak Kulit Jeruk Berastagi (*Citrus Sinensis* L.) Dengan Povidone-Iodine 10% Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Berdasarkan Jumlah Kolagen dan Lama Penyembuhan Luka. *J Locus Penelit Dan Pengabd* 2025;4:10775–89.
- [20] Fauziah IN. Efektivitas Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) Dibandingkan Dengan Povidone Iodine 10% Terhadap Proses Penyembuhan Luka Insisi Pada Marmut (*Cavia cobaya*): Penelitian True-Experimental 2010.
- [21] Syamsuddin F, Manalib S. Pengaruh Pemberian Povidone Iodine 10% Terhadap Penyembuhan Luka Perineum Pada Ibu Postpartum Di Puskesmas Limboto Kabupaten Gorontalo. *J Med Heal* 2023;1:24–9.
- [22] Purnomo W. Perbandingan efektivitas kombinasi chlorhexidine gluconate cetrimide-alkohol 70%-povidone iodine 10% dengan chlorhexidine gluconate cetrimide-povidone iodine 10% sebagai antiseptik terhadap penurunan kepadatan kuman pada operasi fraktur tertutup elekti 2010.
- [23] Mutia MS, Sihotang WY, Sipayung YR, Mahulae WAEB, Prasetya LM. Granul Nanopartikel Ekstrak Kulit Jeruk Sunkist (*Citrus sinensis* (L). Osbeck). *PUBLIS PENERBIT UNPRI Press* 2024;1.
- [24] Siregar TYH. Formulasi Krim Anti-Aging Dari Ekstrak Kulit Jeruk Sipirok (*Citrus sinensis*) 2024.
- [25] Fathy HM, El-Maksoud AAA, Cheng W, Elshaghabe FMF. Value-Added Utilization of Citrus Peels in Improving Functional Properties and Probiotic Viability of *Acidophilus-Bifidus-Thermophilus* (ABT)-Type Synbiotic Yoghurt During Cold Storage. *Foods* 2022;11:2677. <https://doi.org/10.3390/foods11172677>.
- [26] Sun L, Xu J, Nasrullah N, Wang L, Nie Z, Huang X, et al. Comprehensive Studies of Biological Characteristics, Phytochemical Profiling, and Antioxidant Activities of Two Local Citrus Varieties in China. *Front Nutr* 2023;10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1103041>.
- [27] Hu Y, Wang G, Pan S, Wang L. Influence of Ethylene and Ethephon Treatments on the Peel Color and Carotenoids of Gannan Newhall Navel Orange During Postharvest Storage. *J Food Biochem*

2018;42:e12534. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12534>.

- [28] Gervasi T, Mandalari G. Valorization of Agro-Industrial Orange Peel by-Products Through Fermentation Strategies. *Fermentation* 2024;10:224. <https://doi.org/10.3390/fermentation10050224>.
- [29] Alfianur A. Identifikasi komponen penyusun minyak atsiri kulit jeruk manis (*Citrus sinensis* L.) asal Selorejo dan uji aktivitas antibakteri menggunakan metode kertas cakram 2017.
- [30] Leli G. Formulasi Gel Eco Enzim Kulit Buah Jeruk Manis (*Citrus x sinensis* (L.) Osbeck) Dan Uji Aktivitas Bakteri *Propionibacterium acnes* 2024.
- [31] Siburian DF. Formulasi dan Uji Efektivitas Face Mist Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) sebagai Antioksidan dan Pelembab 2024.
- [32] Setyawati I, Anggraeni R. Effectiveness of sweet orange peel extract (*Citrus sinensis*) on the improvement of liver functions of animal trials induced by cigarette smoke. *J Young Pharm* 2018;10:S132.
- [33] Sari WY, Yuliasuti D, Ulfa M. The Phytochemical Content and Antioxidant Activity Cream of Ethanol Fraction of Sweet Orange Leather (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck). *J Farm Indones* 2022;19:69–79.
- [34] Hindun S, Rantika N, Hanifa HL, Fahrudin D, Sujana D. Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Dan Fraksi Kulit Jeruk Manis (*Citrus x aurantium* L.) Sebagai Tabir Surya Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis: Gel Formulation Of Ethanol Extract And Fractions Sweet Orange Peel (*Citrus x aurantium* L.) as a Sunscreen . *Med Sains J Ilm Kefarmasian* 2022;7:315–26.
- [35] Oktaviani ED, Oktriyantri M, Hartati N. Produk gel hand sanitizer sebagai antiseptik dari ekstrak kulit jeruk manis (*Citrus sinensis* (L.)). *JEDCHEM (JOURNAL Educ Chem* 2023;5:93–9.
- [36] SILABAN E. Formulasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Ekstrak Etanol Daun Jeruk Lemon (*Citrus limon*) 2019.
- [37] Wintariani NP, Suryaningsih NPA, Ardinata IPR, Wartana IGNAW. Formulation and Evaluation of Sun Protection Factor (SPF) of *Chrysanthemum indicum* L. Flower Extract Gel. *J Ilm Medicam* 2025;11:245–54.
- [38] Apriani EF, Kornelia N, Amriani A. Optimizing Gel Formulations Using Carbopol 940 and Sodium Alginate Containing *Andrographis paniculata* Extract for Burn-Wound Healing. *Pharm Pharm Sci Journal/Jurnal Farm Dan Ilmu Kefarmasian Indones* 2023;10.
- [39] Herowet J, Rochman MF, Fitriani N, Dinda S. Formulation of patchouli oil spray gel (*Pogostemon cablin* Benth) and irritation test in rabbit 2023.