

## **Pengaruh Pemberian Ekstrak Ethanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia Swingle*) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit Model Hiperglikemik Akibat Induksi Aloksan**

Pengaruh Pemberian Ekstrak Ethanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia Swingle*) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit Model Hiperglikemik Akibat Induksi Aloksan

<sup>1</sup>Hanifaturohmah, <sup>2</sup>Yuke Andriane, <sup>3</sup>Yani Dewi Suryani

<sup>1</sup>Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

<sup>2</sup>Bagian Anak RSUD Al Ihsan

Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email : <sup>1</sup>hanifaturohmah@gmail.com, <sup>2</sup>andrianeyuke@yahoo.com, <sup>3</sup>yanidewis@yahoo.com

**Abstract.** Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases with characteristic of hyperglycemia that occurs due to abnormalities in insulin secretion, insulin action, or both of them. Diabetes and its complications are the main cause of death in the most of countries. Treatment of DM causes a huge financial burden on individuals and families. Citrus leaves contains flavonoid compounds that have a decreased blood glucose activity through the mechanism of lowering oxidative stress, inhibit GLUT 2 intestinal mucosa, and inhibit phosphodiesterase so that maintain insulin production and blood glucose levels decrease. This study aimed to determine the effect of ethanol extract of citrus leaves (*Citrus aurantifolia Swingle*) on blood glucose in hyperglycemic mice models induced by alloxan. This research was a quantitative experimental with observational methods using completely randomized design. The subjects were 30 male mice with swiss webster strain were divided into 5 groups: normal group, negative control, concentration 1 of ethanol extract of citrus leaves (3.5g/kg), concentration 2 of ethanol extract of citrus leaves (7g/kg) and concentration 3 of ethanol extract of citrus leaves (14g/kg). Fasting Blood Glucose (FBG) measurements was done after the adaptation period, after being given by alloxan, and the last after 10 days treated using glucometer. Repeated-Anova and continue with post- hoc test (Bonferroni) was used in this study. The results showed a significant difference between the levels of FBG after induction and FBG after treated in all treatment groups. Optimal concentration of ethanol extract of citrus leaves was on concentration of 14g/kg. Ethanol extract of citrus leaves orally can decrease fasting blood glucose in hyperglycemic mice models induced by alloxan and FBG was decreased was influenced by concentration of the treatment.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Ethanol Extract of Citrus Leaves, FBG, Male Mice With Swiss Webster Strain

**Abstrak.** Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Diabetes dan komplikasinya merupakan penyebab utama kematian di sebagian besar negara. Pengobatan DM menyebabkan beban ekonomi yang besar pada individu dan keluarga. Daun jeruk nipis mengandung senyawa flavonoid yang mempunyai aktivitas menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme menurunkan stress oksidatif, menghambat GLUT 2 mukosa usus, dan menghambat fosfodiesterase sehingga produksi insulin terjaga dan kadar glukosa darah turun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia Swingle*) terhadap kadar glukosa darah pada mencit model hiperglikemik akibat induksi aloksan. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif eksperimental dengan metode observasional dan menggunakan disain rancangan acak lengkap. Subjek penelitian adalah 30 ekor mencit jantan galur *swiss webster* yang terbagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok normal, kontrol negatif, ekstrak ethanol daun jeruk nipis konsentrasi 1 (3,5g/kgBB), ekstrak ethanol daun jeruk nipis konsentrasi 2 (7g/kgBB), dan ekstrak ethanol daun jeruk nipis konsentrasi 3 (14g/kgBB). Pengukuran glukosa darah puasa dilakukan setelah masa adaptasi, setelah diberi aloksan, dan terakhir setelah 10 hari diberi perlakuan menggunakan glukosameter. Statistik menggunakan uji *Repeated-Anova* dan dilanjutkan dengan uji *post-hoc (bonferroni)*. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar GDP setelah induksi dan GDP setelah diberi perlakuan pada semua kelompok perlakuan. Konsentrasi optimal ekstrak ethanol daun jeruk nipis adalah konsentrasi 14g/kgBB. Pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis per oral dapat menurunkan kadar GDP mencit model hiperglikemik akibat

induksi aloksan, serta penurunan kadar GDP tersebut dipengaruhi oleh konsentrasi perlakuan.

**Kata Kunci:** Diabetes Melitus, Ekstrak Ethanol Daun Jeruk Nipis, GDP, Mencit Jantan Galur *Swiss Webster*

## A. Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia pada DM ditandai dengan poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, kadang-kadang disertai dengan polifagia, dan pandangan kabur. Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain Diabetik Ketoasidosis (DKA) dan *Hyperglycemic Hyperosmolar State* (HHS), yang keduanya dapat berakibat fatal dan menyebabkan kematian. Komplikasi jangka panjang dari DM termasuk retinopati, nefropati, neuropati. Pasien dengan DM memiliki peningkatan insiden kardiovaskular aterosklerotik dan penyakit serebrovaskular (ADA, 2014).

Diabetes dan komplikasinya merupakan penyebab utama kematian di sebagian besar negara. Pengobatan DM menyebabkan beban keuangan yang besar pada individu dan keluarga karena biaya insulin dan obat-obatan penting lainnya. Diabetes juga memiliki dampak ekonomi yang cukup besar pada negara dan sistem kesehatan nasional (Cho NH dkk, 2015). Selain itu, obat yang digunakan untuk terapi farmakologis dalam mengendalikan DM dapat menimbulkan efek samping yang mengganggu pasien seperti diare, dispepsia, kenaikan berat badan, dan lain sebagainya (Tanto, 2014).

Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman hayati yang memiliki sekitar 7.000 spesies tanaman tradisional dikenal sebagai tanaman obat. Tanaman obat tersebut dapat digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit termasuk DM (Berawie, N). Diantara tanaman tersebut mengandung senyawa flavonoid yang mempunyai aktivitas menurunkan kadar glukosa darah (Dalimartha S, 2000).

Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) baik pada buahnya, kulitnya, maupun daunnya juga mengandung senyawa flavonoid yang mempunyai aktivitas menurunkan kadar glukosa darah dan dapat berfungsi sebagai antioksidan (Loizzo MR dkk, 2012 ; Hii CST & Howell, 1985). Penelitian tentang buah jeruk nipis sudah banyak dilakukan tetapi penelitian tentang manfaat daun jeruk nipis belum dilakukan. Maka dari itu, peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia Swingle*) terhadap kadar glukosa darah pada mencit model hiperglikemik akibat induksi aloksan.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Apakah ekstrak ethanol daun jeruk nipis dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit model hiperglikemik akibat induksi aloksan?”, “Berapakah konsentrasi optimal pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis yang dapat menurunkan kadar glukosa darah?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sebagai berikut:

1. Mengetahui apakah pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit model hiperglikemik akibat induksi aloksan.
2. Mengetahui konsentrasi optimal ekstrak ethanol daun jeruk nipis yang dapat menurunkan kadar glukosa darah.

## B. Landasan Teori

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu sindrom penyakit metabolisme dengan hiperglikemia karena kekurangan sekresi insulin absolut atau reduksi dalam efektivitas biologis insulin (atau keduanya) (Jameson JL, 2010). Klasifikasi DM berdasarkan WHO terdiri dari DM tipe I yang disebabkan oleh destruksi sel beta yang umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut, DM tipe II karena resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin, dan DM tipe lain (defek genetik, infeksi, obat/zat kimia) (Gardner DG dkk, 2007). Gejala dari DM adalah poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, kadang-kadang disertai dengan polifagia, dan pandangan kabur (ADA, 2014).

Pada uji farmakologis hewan coba, keadaan DM dapat diinduksi dengan pemberian zat kimia seperti aloksan. Aloksan selektif menghancurkan sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Setelah pemberian aloksan, dalam jangka waktu yang pendek aloksan menyebabkan kenaikan insulin secara mendadak. Setelah itu, aloksan bereaksi dengan membentuk asam dialurik yang teroksidasi membentuk siklus redoks untuk pengaktifan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan radikal superoksida. *Reactive Oxygen Species* dapat mengakibatkan fragmentasi dan kerusakan DNA sel  $\beta$  pankreas. Aloksan dapat meningkatkan depolarisasi sel  $\beta$  pankreas yang kemudian meningkatkan kalsium yang masuk ke dalam sel. Hal ini mengakibatkan pelepasan ROS dan menimbulkan ketidakseimbangan antara ROS dan antioksidan endogen yang akhirnya menyebabkan kerusakan sel beta pankreas (Rohilla A dan Ali S, 2012).

Flavonoid diduga dapat menurunkan glukosa darah. Daun jeruk nipis mengandung flavonoid. Flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan eksogen dapat menimbulkan efek kuratif terhadap sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara menurunkan stres oksidatif dan mengurangi ROS. Mekanisme ini meredam radikal bebas secara langsung dengan menyumbangkan atom hidrogennya. Flavonoid akan teroksidasi oleh radikal menjadi senyawa yang lebih stabil dan kurang reaktif (Kaneto H dkk, 2000). Flavonoid juga menghambat GLUT 2 pada mukosa usus. Mekanisme penghambatan ini bersifat non kompetitif sehingga dapat menurunkan absorpsi glukosa dan kadar glukosa darah turun (Song J dkk, 2002). Selain itu, flavonoid dapat menghambat fosfodiesterase sehingga dapat menyebabkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan dapat mengakibatkan penurunan kadar glukosa darah (Kwon O dkk, 2007).

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian efek ekstrak ethanol daun jeruk nipis terhadap glukosa darah puasa telah dilakukan pada 30 ekor mencit galur *swiss webster*. Kelompok penelitian dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kelompok 1 (kontrol normal), kelompok 2 (kontrol negatif), kelompok 3 (konsentrasi 1) diberikan ekstrak ethanol daun jeruk nipis dengan konsentrasi 3,5g/kgBB, kelompok 4 (konsentrasi 2) diberikan ekstrak ethanol daun jeruk nipis dengan konsentrasi 7g/kgBB, dan kelompok 5 (konsentrasi 3) diberikan ekstrak ethanol daun jeruk nipis dengan konsentrasi 14g/kgBB. Subjek penelitian diberi perlakuan sesuai dengan alur penelitian seperti yang telah tertulis sebelumnya. Hasil rerata kadar GDP setelah masa adaptasi ( $GDP_1$ ), setelah diinduksi aloksan ( $GDP_2$ ), dan setelah 10 hari perlakuan ( $GDP_3$ ) tertera dalam tabel 1.

**Tabel 1.** Rerata Kadar GDP<sub>1</sub>, GDP<sub>2</sub>, dan GDP<sub>3</sub>

Kelompok Perlakuan	Rerata Kadar GDP (mg/dl)		
	GDP <sub>1</sub> (mg/dl)	GDP <sub>2</sub> (mg/dl)	GDP <sub>3</sub> (mg/dl)
1	92,17(±8,52)	99,67(±12,19)	95,17(±24,14)
2	102,8(±17,04)	147,6(±7,5)	141,2 (±12,07)
3	110,2(±13,86)	149,6(±10,21)	101,8(±20,99)
4	107,2(±18,65)	149,2(±4,76)	108,2(±11,69)
5	106,2(±12,79)	144,8(±8,11)	83,2(±19,94)

Berdasarkan table 1 dapat dilihat bahwa rerata kadar GDP<sub>1</sub> pada seluruh kelompok berada dalam batas normal. Rerata kadar GDP<sub>2</sub> pada kelompok 2, 3, 4, dan 5 menunjukkan angka hiperglikemi (>140mg/dL) (Kusumawati D, 2004). Rerata kadar GDP<sub>3</sub> pada kelompok 2 menetap pada angka hiperglikemi, sedangkan kelompok 3, 4, dan 5 terdapat penurunan kadar GDP sampai dibawah angka hiperglikemi.

Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis memberikan efek terhadap penurunan kadar GDP pada mencit model hiperglikemi. Data pada penelitian ini dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan *Shapiro Wilks Test* dengan besar sampel  $n \leq 50$ . Uji normalitas tersebut menunjukkan bahwa semua variabel glukosa darah puasa berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) sehingga data dianalisis parametrik dan bivariat untuk melihat karakteristik masing-masing menggunakan uji *Repeated-Anova*. Uji *Repeated-Anova* dilakukan untuk menentukan signifikansi efek ekstrak ethanol daun jeruk nipis terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa yang terpapar pada tabel 2.

**Tabel 2.** Efek Ekstrak Ethanol Daun Jeruk Nipis

Kelompok	GDP <sub>2</sub> (mg/dl)	GDP <sub>3</sub> (mg/dl)	$\Delta$ GDP <sub>2</sub> -GDP <sub>3</sub> (mg/dl)	Nilai p*
2	147.6	141.2	6.4	0,00
3	149.6	101.8	47.8	0,00
4	149.2	108.2	41	0,00
5	144.8	83.2	61.6	0,00

Perbandingan pengukuran kadar GDP<sub>2</sub> dan GDP<sub>3</sub> dilakukan untuk mengetahui penurunan kadar GDP dan manfaat terapi efek ekstrak ethanol daun jeruk nipis selama 10 hari. Pada hasil uji analisis statistik yang tersaji pada tabel 2 terdapat penurunan kadar glukosa darah pada kelompok 2, 3, 4, dan 5 pada GDP<sub>2</sub> dan GDP<sub>3</sub> sebesar 6,4 mg/dl; 47,8 mg/dl; 41 mg/dl; 61,6 mg/dl. Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dengan signifikansi 0,00 ( $\alpha < 0,05$ ) pada kelompok 2, 3, 4, dan 5. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis memberikan efek terhadap penurunan kadar GDP pada mencit model hiperglikemi.

Konsentrasi optimal ekstrak ethanol daun jeruk nipis terhadap penurunan kadar GDP diketahui melalui analisis *post-hoc Bonferroni* dengan membandingkan selisih GDP<sub>2</sub> dan GDP<sub>3</sub> antar kelompok. Hasil *post-hoc (bonferroni)* disajikan pada tabel 3.

**Tabel 3.** Perbandingan Selisih GDP<sub>2</sub> dan GDP<sub>3</sub> Antar Kelompok

Perbandingan antar kelompok	Selisih	Nilai p*
2-3	41.4	0.006
2-4	34.6	0.031
2-5	55.2	0.000

Hasil *post-hoc (bonferroni)* perbandingan selisih GDP<sub>2</sub> dan GDP<sub>3</sub> pada kelompok 2-3, 2-4, dan 2-5 menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada selisih GDP<sub>2</sub> dan GDP<sub>3</sub> antar kelompok tersebut dengan nilai signifikansi terkecil terdapat pada 2-5 dengan nilai  $p=0,000$ .

Hasil pengukuran kadar GDP<sub>1</sub> dalam masa adaptasi masih dalam batas normal. Hal ini menunjukkan bahwa makanan, minuman, dan kondisi lain tidak mempengaruhi gula darah mencit selama masa adaptasi. Hasil pemeriksaan GDP<sub>2</sub> pada kelompok yang diinduksi aloksan mengalami peningkatan mencapai angka hiperglikemik pada semua kelompok. Hal ini menunjukkan bahwa aloksan efektif menimbulkan efek hiperglikemik pada penelitian ini.

Hasil pemeriksaan GDP<sub>3</sub>, rerata GDP pada kelompok 2 menunjukkan adanya sedikit peningkatan dan penurunan GDP yang signifikan. Namun, selisih GDP<sub>2</sub>-GDP<sub>3</sub> pada kelompok ini jauh lebih kecil dibandingkan pada kelompok 3, 4, dan 5. Hal ini sesuai dengan penelitian Chaugale, Panaskar, Gurao, dan Arvindeka (2007) yang mengatakan bahwa regenerasi dan neogenesis pankreas dapat terjadi pada waktu 12 hari pada penggunaan aloksan dosis 120 mg/kgBB (Chougale AD dkk, 2007). Sehingga, penurunan GDP pada kelompok 2 kemungkinan disebabkan oleh regenerasi pankreas. Akan tetapi penurunannya tidak sebesar kelompok yang diberi perlakuan. Rerata GDP<sub>2</sub> dan GDP<sub>3</sub> pada kelompok 3, 4, dan 5 menunjukkan adanya penurunan GDP yang menggambarkan efektivitas perlakuan berupa respon penurunan kadar glukosa darah. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis memberikan efek terhadap penurunan glukosa darah sesuai dengan penelitian Eni Setyowati (2014) bahwa kandungan flavonoid memiliki aktivitas antidiabetes (Setyowati E, 2014). Kandungan flavonoid dapat menurunkan stress oksidatif, menghambat GLUT 2 mukosa usus, dan menghambat fosfodiesterase sehingga menyebabkan kadar glukosa turun seperti yang telah dibahas pada bab sebelumnya.

Hasil analisis statistik bivariat menggunakan uji *Repeated-Anova* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara GDP<sub>2</sub> dan GDP<sub>3</sub> pada kelompok 3, 4, dan 5. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak ethanol daun jeruk nipis mempunyai efek secara bermakna terhadap kadar GDP subjek penelitian.

Hasil analisis multivariat antara kelompok 2 dan 3, 2 dan 4, serta 2 dan 5 menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada selisih GDP<sub>2</sub> dan GDP<sub>3</sub>. Hal ini berarti bahwa pada pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis konsentrasi 3,5g/kgBB, 7g/kgBB, dan 14g/kgBB berbeda bermakna dengan kelompok kontrol negatif yang tidak diberi ekstrak dan menimbulkan penurunan kadar GDP. Konsentrasi optimal yang menurunkan kadar GDP adalah konsentrasi 14g/kgBB pada kelompok perlakuan 5.

#### **D. Kesimpulan**

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis setiap hari selama 10 hari per oral per mencit dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit model hiperglikemik.
2. Konsentrasi optimal pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis yang dapat menurunkan kadar glukosa darah adalah konsentrasi 14g/kgBB.
3. Penurunan kadar glukosa darah puasa pada mencit model hiperglikemik dipengaruhi oleh konsentrasi perlakuan.

## **E. Saran**

### **Saran Teoritis**

1. Perlu adanya suatu penelitian lanjutan tentang infusa daun jeruk nipis terhadap penurunan kadar glukosa darah agar lebih mudah dikonsumsi sebagai bahan obat herbal.
2. Perlunya uji klinis pada manusia agar dapat dimanfaatkan penggunaannya di bidang kesehatan.

### **Saran Praktis**

Masyarakat dapat memanfaatkan bahan alam yang sangat terjangkau untuk pencegahan dan terapi alternatif bagi penderita DM.

### **Daftar Pustaka**

- American Diabetes Association. 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 37 Suppl 1:819.
- Berawie, N. 2004. Inventory, Documentation and Status of Medicinal Plants Research in Indonesia. di dalam Batugal, Pons A, Jayashree K, Lee Sok Y dan Jeffrey T (ed.), *Medicinal Plants Research in Asia*. Malaysia: International Plant Genetic Resources Institute. p:56 – 68.
- Cho NH, Whiting D, Forouhi N, Guariguata L, Hambleton I, Li R, dkk. 2015. *IDF DIABETES ATLAS*. 7th edition. International Diabetes Federation.
- Chougale AD, Panaskar SN, Gurao PM, Arvindeka AU. 2007. Optimization of alloxan dose is essential to induce stable diabetes for prolong period. *India: Asian J. Biochem.*, 402–3.
- Dalimartha, S. 2000. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid 2. Jakarta: Trubus Agriwidya.
- Gardner DG, Shoback D, editor. 2007. *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 8th Edition. New York: McGraw-Hill.
- Hii CST, Howell SL. 1985. Effects on flavonoids on insulin secretin &  $4\text{SCa}^{2+}$  Handling in rat islet of Langerhans. *London: J. Endocrinol*, 107:1–8.
- Jameson, JL. 2007. *Harrison endocrinology*. 2nd edition. USA: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa JI, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, dkk. 2000. Beneficial effects of antioxidants in diabetes. *Diabetes*, 2398406.
- Kusumawati D. 2004. *Bersahabat dengan hewan coba*. Yogyakarta: Gama Press.

- Loizzo MR, Tundis R, Bonesi M, Mernichini F, Luca MD, Colica C, dkk. 2012. Evaluation of *Citrus aurantifolia* peel and leaves extracts for their chemical composition, antioxidant and anti-cholinesterase activities. *J Sci Food Agric*. 92(15), 2960-7.
- Rohilla A, Ali S. 2012. Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, Vol. 3 (2). 819-823.
- Setyowati E. 2014. Aktivitas antidiabetes mellitus ekstrak kulit buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) dan kulit buah kelengkeng (*Euphoria longan* (Lour.) Streud) terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan. Surakarta: UMS ETD-db.
- Song J, Kwon O, Chen S, Daruwala R, Eck P, B.Park J, Levine M, dkk. 2002. Membrane transport structure function and biogenesis: flavonoid inhibition of SVCT1 and GLUT2, intestinal transporters for vitamin C and glucose. USA: *JBC*, 15252–260.
- Tanto C, Liwang F, Hanifati S, Pradipta EA. 2014. *Kapita Selekta Kedokteran Edisi 4 Jilid II*. Jakarta: Media Aesculapius.

