



Efek Pemberian Ekstrak Kulit Buah Jeruk Bali (*Citrus maxima*) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kadar MDA Tikus Hiperglikemia

Isti Fadah¹, Nugrahaningsih WH^{✉2}

^{1,2}Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang, Indonesia

Info Artikel

Diterima: 1 Maret 2020
Disetujui: 30 Maret 2020
Dipublikasikan: 31 April 2020

Keywords:

Hiperglycemia, free radicals, blood glucose, MDA, grapefruit rind extract.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder marked by increased blood glucose or hyperglycemia that occurs due to abnormality of insulin secretion, insulin work, or both. Diabetes mellitus condition caused excessive free radicals formation that damage pancreas beta cells. Antioxidant from flavonoid is known to overcome DM by preventing free radicals. Several studies reported that grapefruit rind extract content has antioxidant activity and may reduce the blood glucose level. This study aimed to analyze the effect of grapefruit rind extract to blood glucose and malondialdehyde (MDA) levels of white male rats with hyperglycemia. This study was an experimental study using a pretest-posttest with control group design. As many as 25 white male Wistar strain rats were divided into five treatment groups (the positive control was given metformin 150 mg/kgBB, the negative control was given no treatment, and the grapefruit rind extract treatment was given dosages of 125, 250, and 500 mg/kgBB). The data analysis was carried out using One Way ANOVA and Tukey HSD techniques. The study result shows that grapefruit rind extract provision differs significantly on blood glucose levels, but only slightly different on MDA levels. The study conclusion is that grapefruit rind extract provision on hyperglycemia white male rats causes the blood glucose level decrease, and has no effect on the MDA level. In this study, the effective dosage of grapefruit rind extract to decrease the blood glucose level is the 500 mg/kgBB dosage.

Abstrak

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolismik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya. Pada kondisi diabetes melitus mudah terjadi pembentukan radikal bebas yang berlebih sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas. Antioksidan yang berasal dari flavonoid diketahui dapat berperan mengatasi DM dengan menangkal radikal bebas. Beberapa penelitian melaporkan bahwa kandungan dalam ekstrak kulit buah jeruk bali memiliki aktivitas antioksidan dan dapat menurunkan kadar glukosa darah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis efek pemberian ekstrak kulit buah jeruk bali terhadap kadar glukosa darah dan kadar malondialdehyde (MDA) tikus putih jantan yang mengalami hiperglikemia. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *pretest and posttest with control group design*. Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi dalam lima kelompok perlakuan (kontrol positif diberi obat metformin 150 mg/kgBB, kontrol negatif tidak diberi perlakuan, dan perlakuan ekstrak kulit buah jeruk bali dosis 125, 250, dan 500 mg/kgBB). Analisis data menggunakan teknik *OneWay ANOVA* dan *Tukey HSD*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit buah jeruk bali berbeda secara signifikan pada kadar glukosa darah, namun tidak berbeda signifikan pada kadar MDA. Simpulan dari penelitian ini adalah pemberian ekstrak kulit buah jeruk bali pada tikus putih jantan hiperglikemia berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah dan tidak berpengaruh pada kadar MDA. Pada penelitian ini dosis ekstrak kulit buah jeruk bali yang efektif pada penurunan kadar glukosa darah adalah dosis 500 mg/kgBB.

© 2020 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:
Gedung D6 Lt.1, Jl. Raya Sekaran,
Gunungpati, Semarang, Indonesia 50229
E-mail: nugrahaningsihwh@mail.unnes.ac.id

p-ISSN 2252-6277
e-ISSN 2528-5009

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolisme yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia. Hiperglikemia dapat terjadi akibat penurunan sekresi insulin, aksi insulin yang tidak mampu mengendalikan glukosa darah ataupun akibat dari keduanya. Penderita DM kronik dapat mengalami disfungsi ataupun gagal organ seperti mata, hati, saraf, ginjal, dan pembuluh darah (ADA, 2010).

Penyakit DM sering disebut dengan istilah *silent killer* karena sering tidak disadari oleh penderitanya dan ketika penyakit tersebut terdeteksi sudah terjadi komplikasi. Berdasarkan data Departemen Kesehatan (2018) angka prevalensi DM di Indonesia mencapai 8,5% dari jumlah penduduk Indonesia. Prevalensi DM di Indonesia diperkirakan meningkat mencapai 21,3 juta jiwa pada tahun 2030 mendatang. Penyakit DM terdiri dari DM tipe 1 terjadi karena adanya kerusakan sel beta pankreas hingga menyebabkan ketergantungan insulin seumur hidup. Sedangkan DM tipe 2 disebabkan adanya resistensi insulin, kurangnya produksi insulin dan gaya hidup masyarakat (Dipiro *et al.*, 2011).

Kondisi hiperglikemia pada penderita DM dapat mempercepat pembentukan senyawa *Reactive Oxygen Species* (ROS) di dalam tubuh. Peningkatan senyawa ROS dapat menyebabkan kerusakan lipid, DNA, dan protein pada jaringan tubuh sehingga terjadi ketidakseimbangan antioksidan protektif dan peningkatan produksi radikal bebas yang dikenal sebagai stres oksidatif. Reaksi antara radikal bebas dengan asam lemak tak jenuh disebut dengan peroksidasi lipid. Proses peroksidasi lipid ditandai dengan peningkatan produksi senyawa *malondialdehyde* (MDA). Senyawa MDA dapat ditemukan pada jaringan tubuh dan darah sehingga mudah digunakan dalam biomarker stress oksidatif. Peroksidasi lipid dapat dicegah dengan senyawa antioksidan. Salah satu sumber antioksidan yang berasal dari tanaman ialah senyawa flavonoid di mana senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk meredam radikal bebas dalam tubuh.

Pengobatan DM dapat dilakukan secara farmakologis dengan insulin maupun obat-obatan dan secara non-farmakologi melalui pengaturan pola makan dan olahraga secara teratur. Namun, terapi farmakologis harganya relatif mahal dan menimbulkan efek samping karena penggunaannya dalam jangka panjang. Oleh karena itu terapi non-farmakologi perlu dikembangkan dengan mencari obat efektif dan harga yang lebih murah serta memiliki efek samping relatif rendah.

Beberapa tanaman obat telah dilaporkan sebagai obat DM dan bekerja dengan cara peningkatan kualitas dan kuantitas sel beta pankreas, mempercepat regenerasi sel serta memperbaiki kinerja insulin (Jelodar, 2005). Berdasarkan penelitian Navneet and Singh

(2017), tanaman jeruk bali terbukti memiliki berbagai manfaat untuk kesegatan antara lain sebagai antikanker, antidiabetik, antimikroba, hepatoprotektif, dan antiinflamasi. Menurut Milin and Dev (2012), kandungan senyawa dalam kulit buah jeruk bali antara lain flavon glikosida, triterpene, flavon polimetoksilat, dan flavonoid. Kandungan flavonoid pada kulit buah jeruk bali lebih tinggi dibandingkan dengan bagian buah lainnya. Flavonoid inilah yang diduga memiliki aktivitas antidiabetes. Flavonoid berkerja dengan meregenerasi kerusakan sel beta pankreas (Dheer and Bhatnagar, 2010) dan merangsang sel beta untuk memproduksi insulin (Kawatu, 2013). Kandungan pada buah jeruk yang dapat menurunkan kadar glukosa darah ialah naringin dan naringenin. Naringin bekerja dengan aktivasi enzim AMPK-activated protein kinase dan meningkatkan ambilan glukosa oleh otot (Alam *et al.*, 2014). Sedangkan naringenin berperan dalam penghambatan enzim alfa-glukosidase (Vinayagam and Xu, 2015).

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis efek pemberian ekstrak kulit buah jeruk bali terhadap kadar glukosa darah dan kadar MDA tikus hiperglikemia. Hasil penelitian akan memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat kulit buah jeruk bali.

METODE

Penelitian dilakukan di laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang. Jenis penelitian adalah eksperimental laboratorik dengan *pretest posttest with control group design*. Ekstrak kulit buah jeruk bali dibuat dengan cara kulit buah dicuci lalu dipisahkan dari daging buah, kemudian dipotong kecil-kecil dikering anginkan. Setelah kering, diblender dan direndam dalam alkohol 70%. Kemudian disaring untuk diambil masernya dan diuapkan dengan evaporator, lalu ekstrak kental digunakan untuk perlakuan pada tikus.

Sampel sebanyak 25 ekor tikus putih jantan galur wistar yang mengalami hiperglikemia (diberi aloksan dosis 120 mg/kgBB) dengan umur 2-3 bulan, berat badan 150-200 gram, dibagi secara acak menjadi 5 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor. Kelompok I (kontrol positif), diberi obat metformin dengan dosis 150 mg/kgBB. Kelompok II (kontrol negatif), diberi akuades dan pakan standar tanpa diberi perlakuan. Kelompok III, IV, dan V berturut-turut diberi ekstrak kulit buah jeruk bali 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Pemberian perlakuan selama 14 hari. Kadar glukosa darah puasa diukur menggunakan alat glukometer, sedangkan kadar MDA diukur dengan menggunakan spektrofotometer. Data kadar glukosa darah dan MDA, masing-masing diuji normalitasnya menggunakan *Shapiro Wilk test*. Distribusi data normal dan homogen dilanjutkan dengan analisis uji *One Way ANOVA* dan uji *Tukey HSD*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rerata kadar glukosa darah puasa dan MDA tikus semua kelompok dalam penelitian disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rerata kadar glukosa darah puasa dan kadar MDA tikus hiperglikemia selama penelitian.

Kelompok	Rerata kadar glukosa darah puasa (mg/dL)			Rerata kadar MDA (nmol/mL)
	KGD 0	KGD 1	KGD 2	MDA
K+	102,4	175,4	86,6	11,02
K -	96,2	171	110	12,66
P 1	92,2	164,6	94,8	11,92
P 2	94,2	168,8	90,4	11,32
P3	96,4	168,4	87,4	11,17

Berdasarkan pada tabel 1 bahwa dari ketiga kelompok perlakuan, kadar glukosa darah terendah memiliki rata-rata 87,4 mg/dL pada kelompok pemberian ekstrak kulit buah jeruk bali dosis 500 mg/kgBB. Rata-rata tersebut memiliki selisih yang sedikit jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (86,6 mg/dL). Sedangkan hasil rata-rata kadar glukosa darah tertinggi berada pada kelompok kontrol negatif yaitu 110 mg/dL. Pada rerata kadar mda terlihat bahwa antara kelompok kontrol positif maupun negatif dengan kelompok perlakuan memiliki selisih angka yang sedikit. Selanjutnya data diuji *One Way ANOVA* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan data kadar glukosa darah dan kadar MDA. Hasil analisis uji *One Way ANOVA* ialah sebagai berikut.

Tabel 2. Hasil uji *One Way ANOVA* antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan.

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	206,800	3	68,933	2,169	,132
Within Groups	508,400	16	31,775		
Total	715,200	19			

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa nilai signifikansi ialah $0,132 > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan kadar glukosa darah kelompok kontrol positif tidak berbeda dengan kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa adanya kesamaan pengaruh antara

pemberian metformin dan ekstrak kulit buah jeruk bali dalam penurunan kadar glukosa darah.

Tabel 3. Hasil uji *One Way ANOVA* antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan.

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1511,350	3	503,783	8,035	,002
Within Groups	1003,200	16	62,700		
Total	2514,550	19			

Pada tabel 3 menunjukkan bahwa nilai signifikansi ialah $0,002 < 0,05$ sehingga disimpulkan bahwa kadar glukosa darah kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan berbeda. Hal tersebut menunjukkan adanya perbedaan kadar glukosa darah antara kelompok yang tidak diberi perlakuan dengan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit buah jeruk bali. Sehingga dapat dikatakan terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit buah jeruk bali dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemia.

Tabel 4. Hasil uji *one way ANOVA* kadar MDA.

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9,189	4	2,297	1,813	,166
Within Groups	25,336	20	1,267		
Total	34,525	24			

Berdasarkan uji normalitas diketahui bahwa data kadar *malondialdehyde* (MDA) berdistribusi normal dan memiliki varians sama atau homogen. Sedangkan hasil analisis *One Way ANOVA* (tabel 4) menunjukkan bahwa nilai sig sebesar $0,166 > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa data kadar MDA pada semua perlakuan tidak berbeda. Hal ini menunjukkan semua perlakuan tidak berpengaruh terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) plasma tikus hiperglikemia.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah jeruk bali dengan berbagai dosis berpengaruh terhadap kadar glukosa darah tikus yang telah diinduksi aloksan. Hasil uji anova pada kelompok kontrol positif tidak berbeda dengan kelompok perlakuan, sedangkan pada kelompok kontrol negatif terdapat perbedaan dengan kelompok perlakuan. Variabel lain yakni hasil uji kadar MDA pada tikus hiperglikemia menunjukkan bahwa

tidak terdapat perbedaan antara kelompok kontrol positif maupun negatif dengan kelompok perlakuan.

Penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan dengan tiga tingkatan dosis (125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB, dan 500 mg/kg BB) dipengaruhi oleh kulit buah jeruk bali yang mengandung senyawa flavonoid golongan flavanon yakni naringin dan naringenin. Menurut Alam, et al. (2014), naringin dapat menurunkan aktivitas *glucose-6-phosphatase*. *Glucose-6-phosphatase* adalah enzim yang sangat penting dalam pengaturan kadar glukosa darah. Penurunan aktivitas *glucose-6-phosphatase* dapat menghambat pembentukan glukosa dari glikogen yang disimpan dalam hati sehingga kadar glukosa darah juga mengalami penurunan. Selain itu, naringin memiliki peran dalam aktivasi enzim *AMPK-activated protein kinase* yang berpengaruh pada peningkatan *uptake* glukosa pada otot skelet. Sedangkan senyawa naringenin sebagai agen hipoglikemik dapat menghambat aktivitas enzim alfa-glukosidase. Enzim alfa-glukosidase ialah enzim yang berperan penting pada proses hidrolisis karbohidrat menjadi glukosa. Penghambatan enzim alfa-glukosidase secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorbsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa darah (Vinayagam and Xu, 2015).

Pengaruh lain dalam penurunan kadar glukosa darah juga dapat dipengaruhi oleh adanya aktivitas antioksidan dari kandungan fitokimia pada ekstrak kulit buah jeruk bali. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Ani dan Abel (2018), kandungan fitokimia yang ada pada ekstrak kulit buah jeruk bali lebih tinggi dibandingkan dengan jus buah jeruk bali. Komposisi fitokimia yang ada pada kulit buah jeruk bali antara lain alkaloid, flavonoid, saponin, dan fenolik. Selain itu, kulit buah jeruk bali juga mengandung vitamin C dan vitamin E. Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antioksidan. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel beta sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan pada flavonoid dapat menurunkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan cara menyumbangkan atom hidrogennya. Flavonoid akan teroksidasi dan berikatan dengan radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi senyawa yang lebih stabil.

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi pada kelompok kontrol positif dipengaruhi oleh kinerja metformin sebagai agen antidiabetes. Metformin ialah obat antihiperglikemik yang banyak digunakan saat ini. Metformin tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan otot dan adipose (Decroli, 2019). Metformin mengurangi kadar glukosa melalui

mekanisme nonpancreatic tanpa meningkatkan sekresi insulin tetapi meningkatkan efek dari insulin, sehingga metformin disebut sebagai “*Sensitizer insulin*”. Metformin bekerja dengan menekan produksi glukosa endogen oleh hati yang terjadi karena penurunan tingkat glukoneogenesis dan glikogenolisis. Metformin juga mengaktifkan enzim *Adenosine Monophosphate Kinase* (AMPK) di mana menghasilkan penghambatan enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis dan sintesis glikogen dalam hati diikuti perangsangan sinyal insulin dan transportasi glukosa di otot (Nasri and Kopaei, 2014).

Variabel lain yang diamati dalam penelitian ini adalah kadar MDA dalam plasma darah tikus. Pengukuran kadar MDA dilakukan dengan metode *Thiobarbituric Acid-reactive Substance* (TBARS). Dasar pengukuran menggunakan metode TBARS adalah pengukuran kadar MDA yang paling sering digunakan dan relatif mudah dikerjakan. Reaksi antara satu molekul MDA dengan dua molekul TBA menghasilkan produk akhir yang stabil berupa MDA-TBA *adduct*. Reaksi tersebut berjalan pada pH 2-3 dan akan memberikan warna pink-kromogen yang dapat diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang 532-535 nm (Tangvarasittichai, 2015).

Berdasarkan data kadar MDA yang diperoleh dalam penelitian, pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan masih tergolong cukup tinggi. Tingginya kadar MDA pada saat penelitian dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya proses pemberian perlakuan atau penyondean. Penyondean yang dilakukan selama penelitian dapat mengakibatkan kenaikan tingkat stress oksidatif pada tikus. Peningkatan level *Reactive Oxygen Species* (ROS) menyebabkan kerusakan sel pada bagian lipid membran yang dikenal dengan reaksi peroksidasi lipid, sehingga meningkatkan terbentuknya MDA. Berdasarkan teori, tingginya kadar MDA dapat dikurangi dengan pemberian antioksidan seperti vitamin C, E, dan flavonoid. Kandungan senyawa antioksidan dalam ekstrak kulit buah jeruk bali antara lain ialah vitamin C sebesar 19,34 mg/100 g, vitamin E sebanyak 4,45 mg/100 g, serta flavonoid sebesar 1511,74 mg/100 g. Keberadaan vitamin C sangat diperlukan dalam mengatasi tingginya kadar MDA pada tikus. Vitamin C sebagai salah satu senyawa antioksidan mampu menetralkan radikal bebas melalui proses transfer elektron. Vitamin C secara efektif dapat mencegah terjadinya proses peroksidasi lipid yang disebabkan oleh akumulasi radikal bebas yang ada di dalam tubuh (Kumar, *et al.*, 2017). Berdasarkan kekuatan aktivitas antioksidan, vitamin C tergolong senyawa antioksidan yang kuat jika dibandingkan dengan vitamin E. Namun, kandungan vitamin C pada ekstrak kulit buah jeruk bali tergolong sangat

kecil, sehingga keberadaan vitamin C sebagai senyawa antioksidan tidak mencukupi dalam penangkalan radikal bebas. Rendahnya kadar vitamin C pada ekstrak kulit buah jeruk bali menyebabkan peroksidasi lipid tidak dapat dicegah, sehingga hal tersebut menjadi pemicu utama dari tingginya kadar MDA pada tikus.

Hasil dari pemberian ekstrak kulit buah jeruk bali pada kelompok perlakuan menunjukkan tidak terdapat pengaruh terhadap kadar MDA, dan nilai kadar MDA ketiga kelompok perlakuan tidak berbeda dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini dapat disebabkan oleh waktu pemberian perlakuan hanya selama 14 hari, sehingga hasil yang diperoleh tidak terlalu terlihat perbedaan yang signifikan. Selain itu, tingginya kadar MDA pada tikus juga dapat disebabkan oleh faktor perlakuan berupa penyondean. Namun, jika dilihat dari hasil deskriptif *Anova One Way* menunjukkan nilai MDA terbaik pada kelompok kontrol positif karena memiliki nilai rata-rata paling rendah. Hal ini disebabkan karena metformin dapat memberikan efek antioksidatif melalui beberapa mekanisme, diantaranya meningkatkan antioksidan endogen dan menurunkan produk akhir peroksidasi lipid (Ali, 2015).

Pada penelitian ini juga dilakukan uji aktivitas antioksidan ekstrak kulit buah jeruk bali menggunakan metode DPPH. Penggunaan metode DPPH dalam pengujian aktivitas antioksidan dipilih karena metode tersebut termasuk sederhana, mudah, cepat, serta hanya membutuhkan sedikit sampel untuk evaluasi aktivitas antioksidan dari senyawa bahan alam. Radikal bebas DPPH memiliki elektron tidak berpasangan akan terlihat warna ungu dan berubah menjadi kuning saat elektronnya berpasangan. Perubahan intensitas warna ungu terjadi karena adanya peredaman radikal bebas yang dihasilkan oleh bereaksinya molekul DPPH dengan atom hidrogen yang dilepaskan oleh senyawa sampel sehingga terbentuk senyawa difenil pikril hidrazin yang sifatnya non radikal. Hasil uji aktivitas antioksidan pada sampel ekstrak kulit buah jeruk bali dinyatakan dalam persentase inhibisi terhadap radikal DPPH. Persentase inhibisi didapatkan dari perbedaan serapan antara absorban DPPH dengan absorban sampel yang diukur dengan spektrofotometer UV-Vis. Persentase inhibisi ekstrak buah jeruk bali pada penelitian ini adalah 48, 245%.

SIMPULAN

Ekstrak kulit buah jeruk bali pada dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kg BB memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur Wistar hiperglikemia yang diinduksi aloksan. Pemberian ekstrak kulit buah jeruk bali berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah tetapi tidak berpengaruh terhadap kadar

malondialdehyde (MDA), dengan dosis yang termasuk efektif dalam penurunan kadar glukosa darah adalah 500 mg/kg BB.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu selama penelitian. Khususnya Teknisi di laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang serta Dosen Biologi yang telah membantu selama proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, M. A., Subhan, N., Rahman, M., Uddin, S. J., Reza, H., and Sarker, S. 2014. Effect of Citrus Flavonoids, Naringin, and Naringenin, on Metabolic Syndrome and Their Mechanisms of Action. *American Society for Nutrition*, 5:404-417.
- American Diabetes Association. 2010. Diagnostic and Classification of Diabetes Melitus. *Diabetes care*. 33: 562-569.
- Ani, P.N. and Abel, H.C. 2018. Nutrient, Phytochemical, and Antinutrient Composition of Citrus maxima Fruit Juice and Peel Extract. *Journal of Food Science and Nutrition*. 1-6.
- Decroli, E. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2*. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Andalas.
- Depkes RI (Departemen Kesehatan Republik Indonesia). 2018. Diabetes Melitus Penyebab Kematian Nomor 6 di Dunia.
- Dheer, R. and Bhatnagar, P. 2010. A Study of The Antidiabetic Activity of Barleria prionitis Linn. *Indian Journal of Pharmacology*. 42(2): 70-73.
- Dipiro, J.T., R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, & L.M. Posey. 2011. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8th ed. New York: Mc Graw Hill Medical.
- Jelodar, G.A., Malki, M., and Motadayen, S.S. 2005. Effect of Fenugreek, Onion, and Garlic on Blood Glucose and Histopathology of Pancreas of Alloxan Induced Diabetic Rats. *Indian Journal Med. Sci.* 52: 54-69.
- Kawatu, C., Bodhi, W., and Mongi, J. 2013. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Kucing-kucingan (*Acalypha indica* L.) terhadap Kadar glukosa Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2(1): 81-87.
- Kumar, S., B.V. Singh, and Verma, R. 2017. Anticancer Potential of Dietary Vitamin D and Ascorbic Acid: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 57(12): 2623-2635.
- Milind, P. and Dev, C. 2012. Orange: Range of Benefits. *International Research Journal of Pharmacy*. 3(7): 59-64.
- Nasri, H. and Kopaei, M.R. 2014. Metformin: Current Knowledge. *Journal of Research of Medical Science*. 19:658-664.
- Navneet, and Singh, A. 2017. Citrus maxima (Burm.) Merr. A Traditional Medicine: Its Antimicrobial Potential and Pharmacological Update for Commercial Exploitation in Herbal Drugs. *International Journal of ChemTech Research*. 10(5): 642-651.

- Tangvarasittichai, S. 2015. Oxidative Stress, Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Type 2 Diabetes Mellitus. *World Journal of Diabetes*. 6(3): 456-480.
- Vinayagam, R. and Xu, B. 2015. Antidiabetic Properties of Dietary Flavonoids: a Cellular Mechanism Review. *Nutrition and Metabolism*. 12(1): 60-80.