

SYSTEMATIC REVIEW : KAJIAN FITOKIMIA DAN POTENSI FARMAKOLOGI JERUK PAMELO (*Citrus maxima*)

SYSTEMATIC REVIEW: STUDY OF PHYTOCHEMICALS AND PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF PAMELA ORANGE (*Citrus maxima*)

Roihatul Mutiah¹, Kesimira Qonita², Fitrati Hasanah Luthfi³

^{1,2} Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Indonesia.

³ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Indonesia.

A b s t r a c t

Keyword :
Citrus maxima,
limonene,
lycopene,
antibacterial,
anti-inflammatory

Background: The *Citrus maxima* plant is native to the Malay islands and East India. This plant grows widely in the tropics and has been widely used as medicine. **Objective:** The purpose of this study was to study *Citrus maxima* from the aspect of phytochemical and pharmacological activity. **Methods:** The method used in this research is PRISMA systematic review. Sources of data obtained from electronic databases PubMed, Science Direct, and Google Scholar. **Results:** The results of a systematic review showed that *Citrus maxima* also known as pamele orange has been used traditionally to treat several diseases. *Citrus maxima* contains naringin, hesperidin, hesperetin, rutin, nobiletin, tangeretin, vitamin C, limonene, lycopene, bergapten, umbelliferone and auraptene compounds. These compounds have pharmacological activities as antioxidants, anticancer, antibacterial, anti-inflammatory, and antidiabetic. **Conclusion:** *Citrus maxima* contains the compounds naringin, hesperidin, hesperetin, routine, nobiletin, tangeretin, vitamin C, limonene, lycopene, bergapten, umbelliferone and auraptene with pharmacological activity as antioxidant, anticancer, antibacterial, anti-inflammatory and antidiabetic, so *Citrus maxima* can be further developed as a Standardized Herbal Medicine or Phytopharmaceutical.

Kata kunci :
Citrus maxima,
Limonen,
Likopen,
Antibakteri,
Anti-inflamasi

A B S T R A K

Latar belakang: Tanaman *Citrus maxima* adalah tanaman asli dari Pulau Malayu dan India Timur. Tanaman ini tumbuh secara luas di daerah tropis dan telah banyak digunakan sebagai obat. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji *Citrus maxima* dari aspek fitokimia dan aktivitas farmakologis. **Metode:** Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah PRISMA *systematic review*. Sumber data yang diperoleh dari database elektronik PubMed, Science Direct, dan Google Scholar. **Hasil:** Hasil *systematic review* menunjukkan bahwa tanaman *Citrus maxima* dengan nama lain jeruk pamele telah digunakan secara tradisional untuk mengobati beberapa penyakit. Kandungan yang terdapat dalam *Citrus maxima* antara lain senyawa naringin, hesperidin, hesperetin, rutin, nobiletin, tangeretin, vitamin C, limonen, likopen, bergapten, umbelliferone dan auraptene. Senyawa tersebut memiliki aktivitas farmakologi sebagai antioksidan, antikanker, antibakteri, anti-inflamasi, dan antidiabetes. **Kesimpulan:** *Citrus maxima* mengandung senyawa naringin, hesperidin, hesperetin, rutin, nobiletin, tangeretin, vitamin C, limonen, likopen, bergapten, umbelliferone dan auraptene dengan aktivitas farmakologi sebagai antioksidan, antikanker, antibakteri, anti-inflamasi, dan antidiabetes, sehingga *Citrus maxima* dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai Obat Herbal Terstandar maupun Fitofarmaka.

How To Cite : Mutiah, R., Qonita, K., Luthfi, F., H., 2023. Systematic Review : Kajian Fitokimia Dan Potensi Farmakologi Jeruk Pamelos (Citrus Maxima). *Journal of Islamic Medicine*. 7(02), 163-173 <https://doi.org/10.18860/jim.v7i2.15444>
Copyright © 2023

LATAR BELAKANG

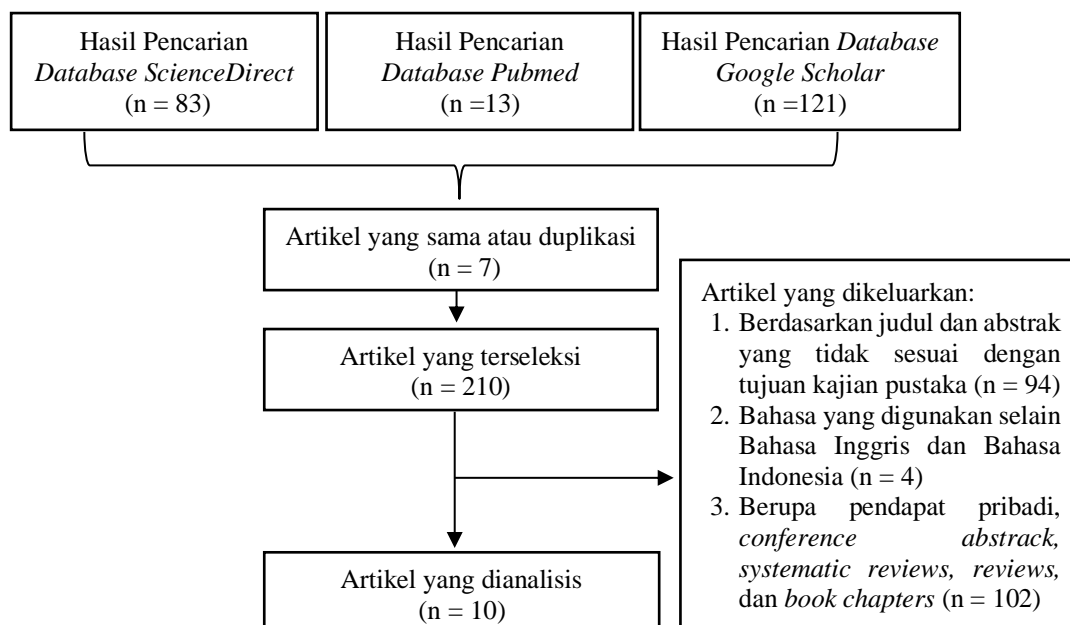
Tanaman *Citrus maxima* (J. Burm.) Merr. adalah tanaman asli dari Pulau Malayu dan India Timur. Secara ilmiah dikenal sebagai *Citrus grandis* L., *Citrus aurantium* var. *grandis* L., *Citrus aurantium* var. *decumana* L., *Citrus decumana* (L.) Murr.¹ *Citrus maxima* (J. Burm.) Merr. merupakan salah satu dari spesies jeruk keluarga Rutaceae, tumbuh secara luas di daerah tropis dan iklim subtropis Asia Tenggara, Taiwan, Cina, India dan Filipina.²

Citrus maxima telah diketahui di Indonesia dalam kurun waktu yang lama. Populasi tanaman *Citrus maxima* di Indonesia tersebar secara luas di berbagai pelosok nusantara, khususnya di daerah Jawa Timur dan Bali. *Citrus maxima* atau jeruk pamelos umumnya dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai makanan buah. Setiap bagian dari jeruk pamelos memiliki manfaat yang berbeda-beda. Pada bagian daun dimanfaatkan secara empiris untuk mengobati hemoragik, epilepsi, batuk rejang. Minyak dari daun jeruk pamelos memiliki aktivitas fungisida dan antidermatopik. Bunga dimanfaatkan sebagai sedatif untuk mengatasi kondisi gugup. Buah jeruk pamelos dimanfaatkan sebagai kardiotonik, asma, batuk, kusta, penyimpangan mental, dan epilepsi.³ Selain itu, berdasarkan penelitian sebelumnya,

jeruk pamelos disebut potensial untuk dikembangkan menjadi agen terapi kanker, anti diabetes, anti-oksidan, anti-inflamasi, dan antibakteri. Tujuan *systematic review* adalah untuk mengkaji kandungan fitokimia dan aktivitas farmakologis dari *Citrus maxima*.

METODE

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *metode Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Sumber data yang digunakan adalah *database* elektronik dari *PubMed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: (i) Tahun publikasi artikel pada tahun 2011 – 2021; (ii) Bahasa publikasi artikel adalah Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia; (iii) Penelitian terkait aktivitas farmakologi *Citrus maxima*; (iv) Literatur berupa original artikel (v) Kata kunci yang digunakan adalah *Citrus maxima* (*pamelos*), *Bioactivity*, *Preclinic and Clinical Trials*. Kriteria eksklusi adalah: (i) Tahun publikasi artikel sebelum tahun 2011; (ii) Bahasa publikasi artikel selain Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia; (iii) Penelitian terkait aktivitas farmakologi selain *Citrus maxima*; (iv) Literatur berupa pendapat pribadi, *conference abstract*, *systematic reviews*, *reviews*, dan *book chapters*.



Gambar 1. Diagram *PRISMA Guideline*

HASIL PENELITIAN

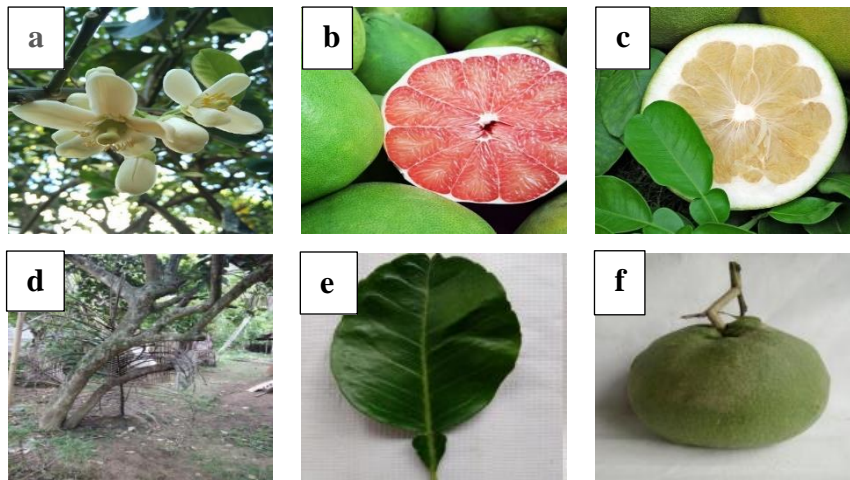
decumana L., *Citrus decumana* (L.) Murr.⁴

TAKSONOMI

Kingdom : Plantae
 Filum : Tracheophyta
 Divisi : Magnoliophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Ordo : Sapindales
 Famili : Rutacea
 Sub-famili : Aurantioideae
 Genus : Citrus
 Spesies : Maxima
 Nama Botani : *Citrus maxima*
 Nama Umum : Pamelu, Pummelo, Jeruk Bali, Jeruk Besar
 Nama Lain : *Citrus grandis* L., *Citrus aurantium* var. *grandis* L., *Citrus aurantium* var.

MORFOLOGI

Daun : Daun hijau berbentuk lonjong sampai elips, panjang 10,5 hingga 20 cm (4 hingga 8 inchi), emarginate, bagian bawah pubescens, apeks acute, bangun dasar asimetris, tepi daun (margin) entire, berbau khas. *Tangkai daun* bersayap lebar. *Bunga* besar putih. *Benang sari* 16-24.
Buah : Besar, kuning pucat, globose atau piriform, kulit tebal, warna daging buah bervariasi dari merah tua hingga merah mudah pucat atau kuning.⁵
Batang : Habitus pohon, batang berwarna hijau, tinggi batang ≥ 5 cm, bentuk batang tegak lurus, permukaan rata.⁶



Gambar 2. Morfologi Tumbuhan Jeruk Bali (*Citrus maxima*); a) Bunga; b) daging buah; c) daging buah; d) batang; e) daun; f) buah

PENGGUNAAN TRADISIONAL

Citrus maxima telah digunakan secara tradisional untuk mengobati beberapa penyakit. Daun dimanfaatkan untuk mengatasi Epilepsi, *chorea*, batuk kejang dan pendarahan. Minyak dari daun segar memiliki aktivitas *antidermatophytic* dan aktivitas fungisida. Bagian bunga digunakan sebagai obat penenang untuk mengatasi gugup. Buah dimanfaatkan untuk mengatasi kusta, asma, batuk, cegukan, kelainan mental, epilepsi, kardiotonik. Bagian kulit buahnya dimanfaatkan sebagai antiasma, sedatif, muntah, perut kembung, diare, sakit kepala dan gangguan mata. Akar dan batang dimanfaatkan sebagai antimikroba.^{7,8}

SENYAWA AKTIF

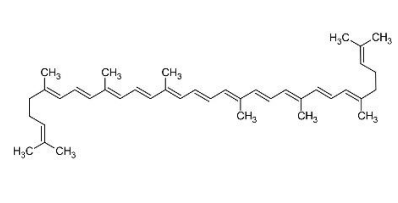
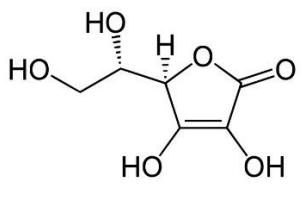
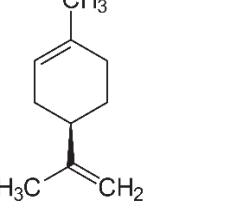
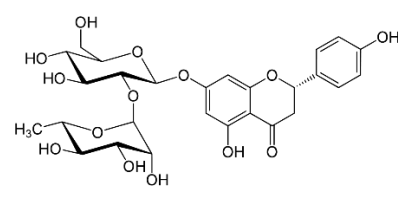
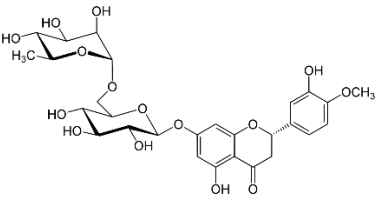
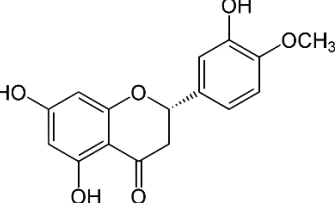
Naringin dan naringenin diidentifikasi dari ekstrak kulit buah *Citrus maxima* menggunakan spektrofotometer dan HPLC.⁹ Likopen dan vitamin C diidentifikasi dari sari buah *Citrus maxima*

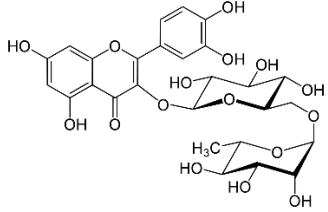
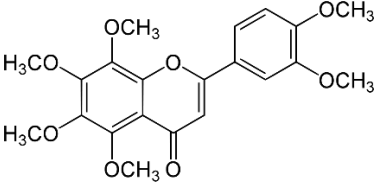
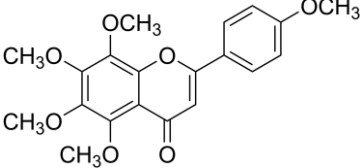
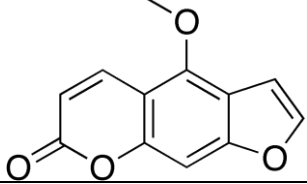
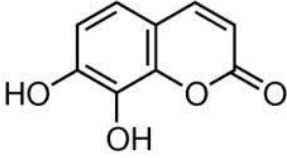
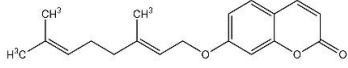
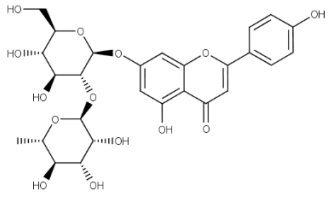
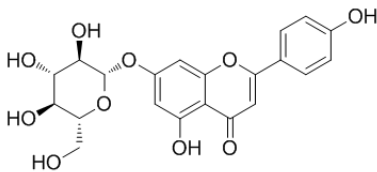
menggunakan spektrofotometer UV-Vis.¹⁰ Limonen diidentifikasi dari ekstrak keseluruhan buah *Citrus maxima* menggunakan HPLC.¹¹ Golongan senyawa kumarin diidentifikasi menggunakan kromatografi kolom yang terdiri atas bergamottin, bergaptol, 5-(7-Hydroxy-8-methoxy-3,8-dimethyl-2-enyloxy)psoralen, 5-(6-Hydroxy-3,7-dimethyl-2E,7-octadienyloxy)psoralen, 8-(6-Hydroxy-7-methoxy-3,7-dimethyl-(2E)-2-octenyloxy)-psoralen, 8-(6,8-Dihydroxy-3,8-dimethyl-2-octenyloxy)psoralen, auraptene, marmin, 7-[6-Hydroxy-7-methoxy-3,7-dimethyl-(2E)-2-octenyloxy]-coumarine, 7-(6-Hydroxy-3,7-dimethyl-2E,7-octadienyloxy)coumarin, Umbelliferone, Auraptenol, Isoauraptene, 7-Methoxy-8-(2-formyl-2-methylpropyl)coumarin, Yuehgesin, Meranzin Hydrate, Toddanone, Omphalocarpin.¹² Golongan senyawa flavonoid diidentifikasi HPLC yang terdiri atas naringin, hesperidin, hesperetin, rutin, nobiletin, dan tangeretin.¹³

Tabel 1. Senyawa yang Terdapat pada *Citrus maxima* dan Aktivitas Farmakologinya

Nama Senyawa	Tipe Senyawa	Aktivitas Farmakologi	Referensi
Likopen	Karotenoid	Anti-oksidan, Anti-aging, Anti-kanker	(14,15)
Vitamin C	L-asam askorbat	Anti-oksidan, mempercepat penyembuhan luka, proses hidrosilasi hormon kateks adrenal, pembentukan kolagen dan menurunkan kadar kolesterol di dalam darah	(10,16)
Limonen	Terpenoid	Anti-bakteri dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri <i>E.coli</i>	(17,18)
Naringin	Flavanon	Anti-tumor dengan cara mereduksi TNF- α dan IL-6	(13,19)
Hesperidin	Glikosida flavanon	Agen kemopreventif karsinogenesis, penghambatan proliferasi sel kanker, dan menghambat tumorigenesis	(13,20)
Hesperetin	Flavanon	Anti-Neurodegeneratif, Anti-virus pada demam berdarah	(13,21,22)
Rutin	Glikosida flavonoid	Anti-inflamasi, Anti-arthritis reumatoid, vasodilator, dan mencegah agregasi platelet	(13,23)
Nobiletin	Polimetoksiflavin	Anti-proliferasi pada sel kanker skuamosa	(13,24)
Tangeretin	Polimetoksiflavin	Anti-kanker	(13,25)
Bergapten	Furano kumarin	Anti-tuberkulosis Anti-fungi	(12,26,27)
Umbelliferone	Simple kumarin	Anti-tuberkulosis	(12,27)
Auraptene	Simple kumarin	Anti-adipogenik (anti-obesitas)	(12,28)
Rhoifolin	Glikosida flavonoid	Anti-inflamasi, anti-kanker	(29)
Kosmosiin	Glikosida flavonoid	Anti-oksidan, hepatoprotektif	(29)

Tabel 2. Senyawa Aktif pada *Citrus maxima*

		
Likopen	Vitamin C	Limonen
		
Naringin	Hesperidin	Hesperetin

		
Rutin	Nobiletin	Tangeretin
		
Bergapten	Umbelliferone	Auraptene
		
Rhoifolin	Kosmosiin	

AKTIVITAS FARMAKOLOGI

Antioksidan

Citrus maxima (pamelo) mengandung senyawa golongan polifenol yang penting untuk mencegah tubuh dari kerusakan oksidatif. Pomelo dilaporkan kaya polifenol, flavonoid dan asam askorbat. Diperoleh total polifenol pada buah sebanyak 515,45±4,62 mg/100 g GAEs, Total flavonoid sebanyak 21,71±0,22 mg/100 g CEQs, dan total asam askorbat sebesar 87,25±0,90 mg/100 g AEs. Selain itu, aktivitas antioksidan ekstrak metanol pomelo dievaluasi dengan uji FRAP dan DPPH. Uji FRAP terutama mengukur kemampuan antioksidan untuk mereduksi *ferric tripyridyltriazine* (Fe³⁺) menjadi bentuk ferrous (Fe²⁺), sedangkan DPPH scavenging assay mengukur persentase aktivitas penangkal radikal. Diperoleh hasil IC₅₀ sebesar 1,70±0,00 µg/mL, dan FARP value sebesar 1848,2±5,34 µM Fe (II)/100 g. Maka dapat disimpulkan, pomelo memiliki potensi antioksidan yang tinggi.³⁰

OHC, sebagai penyusun dari kumarin dan furanokumarin, ditemukan

sebagai konstituen utama nonvolatil pada pamelo. Minyak atsiri yang diperas dingin menunjukkan potensi antioksidan *in vitro* yang signifikan dan aktivitas penangkapan radikal jangka panjang. OHC adalah senyawa aktif utama yang berkontribusi terhadap efek antioksidan.³¹

Antibakteri

Aktivitas antimikroba ekstrak kulit jeruk bali terhadap *S. aureus*, *B. cereus*, *S. typhi*, dan *P. aeruginosa* ditentukan dengan metode difusi, yaitu mengukur zona hambat di dalam sumur pada pelat agar. ekstrak yang diperoleh dari kulit jeruk bali dengan perlakuan enzim (EAE, U-EAE, dan E-UAE) menunjukkan aktivitas antimikroba yang positif terhadap semua jenis bakteri. tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kapasitas antimikroba ekstrak dari kulit jeruk bali yang diperoleh dengan menggunakan teknik EAE dan U-EAE, sedangkan kapasitas antimikroba yang lebih kuat dari ekstrak yang menggunakan E-UAE, diperoleh hasil rata-rata zona hambat sebesar 12 mm.³²

Antikanker

Uji sitotoksitas digunakan untuk mengetahui efek ekstrak pada kelangsungan hidup sel kanker. Metode yang digunakan adalah metode MTT. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kulit buah jeruk pangelo memiliki potensi sebagai anti kanker serviks. Aktivitas anti kanker dapat dilihat menggunakan parameter IC_{50} . Semakin kecil nilai IC_{50} maka aktivitas sitotoksiknya semakin besar. Nilai IC_{50} dari ekstrak jeruk pangelo terhadap sel kanker adalah 10.67 ($\mu\text{g/mL}$). Suatu ekstrak dapat dikatakan memiliki aktivitas anti kanker apabila memiliki nilai IC_{50} dibawah 300. Potensi antikanker pada ekstrak jeruk pangelo dikarenakan adanya senyawa likopen.³³

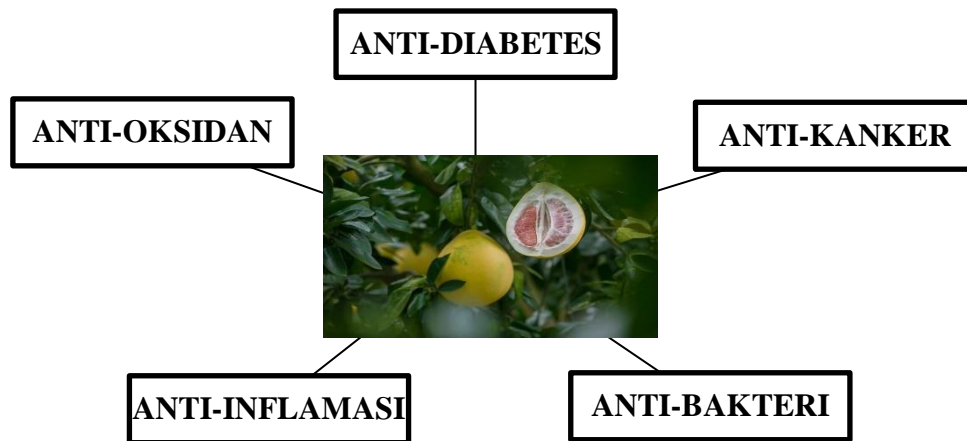
Anti-Inflamasi

Efek senyawa kumarin pada pelepasan ekstraseluler $IL-1\beta$, PGE_2 , dan $TNF-\alpha$ diteliti dalam sel RAW 264,7 yang distimulasi LPS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa LPS secara nyata meningkatkan produksi $IL-1\beta$, PGE_2 , dan $TNF-\alpha$, dan perlakuan awal dengan senyawa kumarin secara signifikan menghambat produksi $IL-1\beta$, PGE_2 , dan $TNF-\alpha$ pada konsentrasi 5 g/mL dan tanpa sitotoksitas. Hasilnya mengungkapkan bahwa kumarin adalah komponen utama

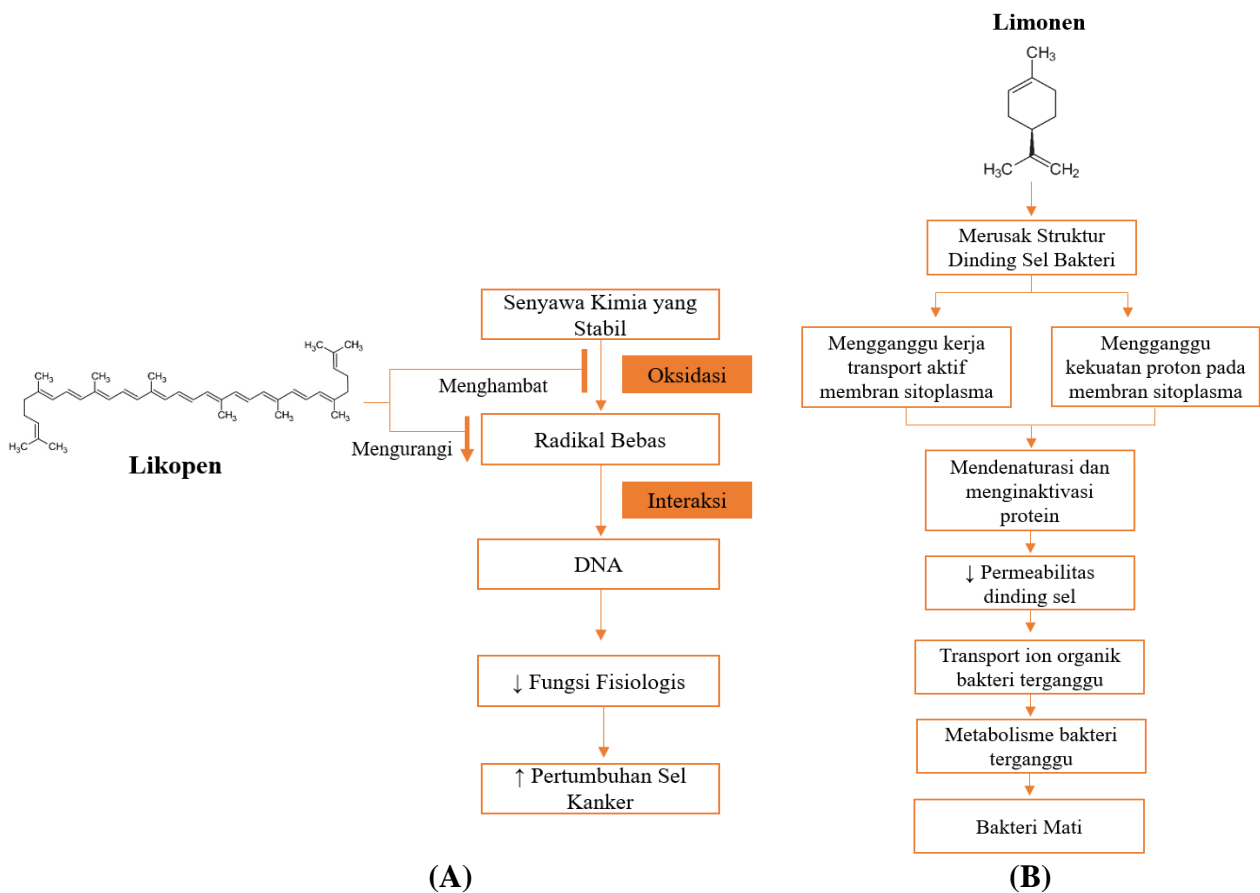
dalam fraksi ini. Hasil studi farmakologi *in vitro* menunjukkan bahwa produksi faktor inflamasi pada peradangan yang diinduksi LPS menurun pada sel yang diobati dengan kumarin, ditunjukkan oleh uji antiinflamasi *in vivo*. Penelitian ini menunjukkan kemungkinan kulit jeruk bali dapat digunakan untuk pengobatan penyakit inflamasi.¹²

Anti-Diabetes

Senyawa rhoifolin dan kosmosiin dari *Citrus maxima* dapat memberikan efek anti-diabetes melalui peningkatan sekresi adiponektin, fosforilasi reseptor insulin β , dan translokasi GLUT4. Daun *Citrus maxima* merupakan sumber yang kaya untuk molekul rhoifolin (1,1%, b/b). Senyawa ini berguna untuk mengembangkan senyawa timbal yang kuat untuk pengobatan diabetes melalui peningkatan sekresi adiponektin dan fosforilasi tirosin dari reseptor insulin- β dan translokasi GLUT4. Gen-gen penting yang terlibat dalam aksi rhoifolin dan kosmosiin dapat memberikan target baru untuk memerangi penyakit terkait resistensi insulin. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rhoifolin lebih poten daripada kosmosiin dalam hal sekresi adiponektin, translokasi pIR- β dan GLUT4 yang disebabkan oleh adanya bagian rhamnose tambahan dalam rhoifolin.³⁴



Gambar 3. Aktivitas Farmakologi pada *Citrus maxima*



Gambar 4. Mekanisme Kerja Likopen sebagai Antikanker (A) dan Mekanisme Kerja Limonen sebagai Antibakteri (B)

Stres oksidatif berperan penting dalam patofisiologi terjadinya proses menua dan berbagai penyakit degeneratif, seperti kanker, diabetes mellitus dan komplikasinya, serta aterosklerosis yang mendasari penyakit jantung, pembuluh darah dan stroke. Antioksidan sangat diperlukan oleh tubuh untuk mengatasi dan mencegah stres oksidatif.³⁵ Berdasarkan penelitian, senyawa golongan fenolik menunjukkan aktivitas antioksidan yang poten. Korelasi antara kadar senyawa golongan fenolik atau flavonoid dengan aktivitas antioksidan dengan metode DPPH sangat tinggi.³⁶ Pada tanaman *Citrus maxima* terdapat banyak kandungan senyawa golongan flavonoid. Oleh karena itu *Citrus maxima* dapat digunakan sebagai sumber antioksidan yang baik. Selain itu, antioksidan dapat mengurangi dan mencegah pertumbuhan sel kanker. Hal tersebut telah dibuktikan bahwa *Citrus maxima* juga berpotensi sebagai antikanker dengan mekanisme menghambat terjadinya oksidasi pada senyawa kimia. Terlepas dari sifat antioksidan dan antikanker, tanaman ini memiliki aktivitas farmakologi sebagai antibakteri, anti-inflamasi, dan anti-diabetes. Maka dari itu, *Citrus maxima* memiliki potensi fitokimia dan farmakologis.

KESIMPULAN

Tanaman *Citrus maxima* mengandung senyawa naringin, hesperidin, hesperetin, rutin, nobiletin, tangeretin, vitamin C, limonen, likopen, bergapten, umbelliferone dan auraptene. Aktivitas farmakologi dari senyawa tersebut adalah sebagai antioksidan, antikanker, antibakteri, anti-inflamasi, dan antidiabetes. *Citrus maxima* bisa dikembangkan lebih lanjut sebagai Obat Herbal Terstandar maupun Fitofarmaka untuk aktifitas farmakologi tersebut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih Kepada Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Manner HI, Buker RS, Smith VE, Elevitch CR. Species Profiles for Pacific Island Agroforestry Citrus (*citrus*) and *Fortunella (kumquat)*. 2020;(January 2006).
2. C. P. Khare. Indian Medicinal Plants : an Illustrated Dictionary. New Delhi: Springer; 2007.
3. Vijaylakshmi P, Radha R. An overview: *Citrus maxima*. The Journal of Phytopharmacology. 2015;4(5):263–7.
4. Manner HI, Buker RS, Smith VE, Elevitch CR. Species Profiles for Pacific Island Agroforestry Citrus (*citrus*) and *Fortunella (kumquat)*. 2020;(January 2006).
5. Kharjul et al. Pharmacognostic Investigation On Leaves Of *Citrus maxima* (Burm.) Merr. (Rutaceae). 2012;3(12):4913–8.
6. Zufahmi & Nurlaila. Hubungan Kekerbatan Famili Rutaceae Berdasarkan Karakter Morfologi Di Kecamatan Bandar Baru. In: Seminar Nasional Biotik. 2018. p. 90–6.
7. Dubey NK, RK and PT. Global Promotion of Herbal Medicine: India's Opportunity. Curr Sci. 2004;80.
8. Van Wyk BE. Food Plants of the World: An Illustrated Guide. Oregon: Timber Press, Inc.; 2005.
9. Sowmya N. Exploring the total flavonoid content of peels of *Citrus*

- aurantium*, *Citrus maxima* and *Citrus sinensis* using different solvents and HPLC-analysis of flavonones-Naringin and Naringenin in peels of *Citrus maxima*. 12 The Pharma Innovation Journal. 2019;8(4):12–7.
10. Tahir M, Kusuma AT, Ekawati. Analysis of Lycopene and Vitamin C Levels of Pamelo (*Citrus maxima* (Burm) Merr) Red and White Meat Varieties from South Sulawesi. Journal of Current Pharmaceutical Science. 2018;2(1):125–30.
 11. Pichaiyongvongdee S, Haruenkit R. Comparative studies of limonin and naringin distribution in different parts of pummelo [*Citrus grandis* (L.) Osbeck] cultivars grown in Thailand. Kasetsart Journal - Natural Science. 2009;43(1):28–36.
 12. Zhao YL, Yang XW, Wu BF, Shang JH, Liu YP, Zhi-Dai, et al. Anti-inflammatory Effect of Pomelo Peel and Its Bioactive Coumarins. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2019;67(32):8810–8.
 13. Choi SY, Ko HC, Ko SY, Hwang JH, Park JG, Kang SH, et al. Correlation between flavonoid content and the NO production inhibitory activity of peel extracts from various citrus fruits. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2007;30(4):772–8.
 14. Tahir M, Kusuma AT, Ekawati. Analysis of Lycopene and Vitamin C Levels of Pamelo (*Citrus maxima* (Burm) Merr) Red and White Meat Varieties from South Sulawesi. Journal of Current Pharmaceutical Science [Internet]. 2018;2(1):125–30. Available from: <https://www.journal.umbjm.ac.id/index.php/jcps/article/view/172/114>
 15. Sujana D, Wardani D, Nurul N. Review Artikel : Potensi Likopen Dari Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum* L) Sebagai Antiaging Topikal. Jurnal Insan Farmasi Indonesia. 2020;3(1):56–65.
 16. Hasanah U. Penentuan Kadar Vitamin C Pada Mangga Kweni Dengan Menggunakan Metode Iodometri. Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera. 2018;16(31):90–5.
 17. Patricia AD, Mahatmanti FW. Uji Daya Antibakteri Gel Hand Sanitizer Minyak Atsiri Seledri (*Apium graveolens*). Indonesian Journal of Chemical Science. 2019;8(1):28–33.
 18. Pichaiyongvongdee S, Haruenkit R. Comparative studies of limonin and naringin distribution in different parts of pummelo [*Citrus grandis* (L.) Osbeck] cultivars grown in Thailand. Kasetsart Journal - Natural Science. 2009;43(1):28–36.
 19. Camargo CA, Gomes-Marcondes MCC, Wutzki NC, Aoyama H. Naringin inhibits tumor growth and reduces interleukin-6 and tumor necrosis factor α levels in rats with Walker 256 carcinosarcoma. Anticancer Research. 2012;32(1):129–33.
 20. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. International Journal of Biological Sciences. 2017;13(11):1387–97.
 21. Hwang SL, Yen GC. Neuroprotective effects of the citrus flavanones against H₂O₂-induced cytotoxicity in PC12 cells. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008;56(3):859–64.
 22. Zandi K, Teoh BT, Sam SS, Wong PF, Mustafa M, Abubakar S. Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2. Virology Journal. 2011;8:1–11.

23. Zielińska D, Szawara-Nowak D, Zieliński H. Determination of the antioxidant activity of rutin and its contribution to the antioxidant capacity of diversified buckwheat origin material by updated analytical strategies. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*. 2010;60(4):315–21.
24. Kandaswami C, Perkins E, Soloniuk DS, Drzewiecki G, Middleton E. Antit proliferative effects of citrus flavonoids on a human squamous cell carcinoma in vitro. *Cancer Letters*. 1991;56(2):147–52.
25. Arafa ES. Tangeretin Sensitizes Cisplatin-resistant Human Ovarian Cancer Cells through Down-regulation of PI3K/Akt Signaling Pathway. *Bone*. 2012;23(1):1–7.
26. Xu L, Zhao XY, Wu YL, Zhang W. The Study on Biological and Pharmacological Activity of Coumarins. *Proceedings of the 2015 Asia-Pacific Energy Equipment Engineering Research Conference*. 2015;9(Ap3er):135–8.
27. Chiang CC, Cheng MJ, Peng CF, Huang HY, Chen IS. A novel dimeric coumarin analog and antimycobacterial constituents from *Fatoua pilosa*. *Chemistry and Biodiversity*. 2010;7(7):1728–36.
28. Venugopala KN, Rashmi V, Odhav B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *BioMed Research International*. 2013;2013(Table 1).
29. Tzeng YM, Rao YK, Lee MJ, Chen K, Lee YC, Wu WS. Insulin-mimetic action of rhoifolin and cosmosiin isolated from citrus grandis (L.) osbeck leaves: Enhanced adiponectin secretion and insulin receptor phosphorylation in 3T3-L1 cells. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011.
30. Ali MY, Rumpa NEN, Paul S, Hossen MS, Tanvir EM, Hossan T, et al. Antioxidant potential, subacute toxicity, and beneficiary effects of methanolic extract of pomelo (*Citrus grandis* L. Osbeck) in long evan rats. *Journal of Toxicology*. 2019;2019.
31. Li G, Cheng Y, Zhang T, Li Y, Han L, Liang G. Characterization of oxygenated heterocyclic compounds and in vitro antioxidant activity of pomelo essential oil. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:937–47.
32. Van Hung P, Yen Nhi NH, Ting LY, Lan Phi NT, Al Loman A. Chemical Composition and Biological Activities of Extracts from Pomelo Peel By-Products under Enzyme and Ultrasound-Assisted Extractions. *Journal of Chemistry*. 2020;2020.
33. Maritha V, Handoko DE, Keperawatan PS, Info A, Maritha V, Handoko DE. Aktifitas Sitotoksik Ekstrak Buah Jeruk Pamelo (*Citrus maxima*) Terhadap Sel Kanker Servik. 2021;10(2):27–32.
34. Tzeng YM, Rao YK, Lee MJ, Chen K, Lee YC, Wu WS. Insulin-mimetic action of rhoifolin and cosmosiin isolated from *Citrus grandis* (L.) osbeck leaves: Enhanced adiponectin secretion and insulin receptor phosphorylation in 3T3-L1 cells. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011.
35. Werdhasari A. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *Jurnal Biomedik Medisiana Indonesia*. 2014;3(2):59–68.
36. Sri Wahdaningsih, Erna Prawita Setyowati SW. Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Dari Batang Pakis (*Alsophila glauca* J. Sm). *Majalah Obat Tradisional*, 16(3). 2011;16(3):156 – 160.