

**REVIEW : TANAMAN JERUK KEPROK (*Citrus reticulata* Blanco)
DITINJAU DARI ASPEK FARMAKOLOGI, FITOKIMIA, AKTIVITAS
ANTIOKSIDAN DAN ANTIBAKTERI**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**Oleh:
WAHYU PRIYANTO
1704015211**

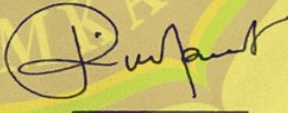


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2024**

Skripsi dengan judul

**REVIEW : TANAMAN JERUK KEPROK (*Citrus reticulata* Blanco)
DITINJAU DARI ASPEK FARMAKOGNOSI, FITOKIMIA, AKTIVITAS
ANTIOKSIDAN DAN ANTIBAKTERI**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Wahyu Priyanto, NIM 1704015211

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si.		<u>24-6-2024</u>
<u>Penguji I</u> Ema Dewanti, M.Si.		<u>11-6-2024</u>
<u>Penguji II</u> Rindita, M.Si.		<u>22-05-2024</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. apt. Sherley, M.Si.		<u>19-3-2024</u>
<u>Pembimbing II</u> Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		<u>15-3-2024</u>

Mengetahui,

Ketua Progran Studi Farmasi
Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.



14-6-2024

Dinyatakan Lulus pada tanggal: **13 Februari 2024**

PERNYATAAN PENULIS

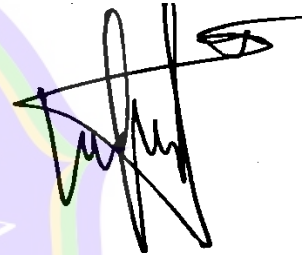
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Wahyu Priyanto

Nim : 1704015211

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian dalam skripsi ini BEBAS dari unsur PLAGIARISME. Apabila di kemudian hari ternyata pernyataan ini tidak benar maka dengan ini saya sebagai penguulis naskah skripsi ini bersedia mendapatkan sanksi akademik sesuai ketentuan yang berlaku di UHAMKA.

Jakarta, 13 Februari 2024



Wahyu Priyanto



ABSTRAK

REVIEW : TANAMAN JERUK KEPROK (*Citrus reticulata* Blanco) DITINJAU DARI ASPEK FARMAKOLOGI, FITOKIMIA, AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN ANTIBAKTERI

WAHYU PRIYANTO

1704015211

Jeruk keprok (*Citrus reticulata* Blanco) merupakan buah tropis atau subtropis yang tersebar luas di seluruh dunia antara lain Asia seperti China, Vietnam, India, dan Jepang. Penelitian ini bertujuan untuk mengulas gambaran farmakologi, kandungan kimia, aktivitas antioksidan dan antibakteri pada tanaman jeruk keprok dengan menggunakan metode *narrative review*. *Narrative review* adalah metode identifikasi apa yang sudah ditulis peneliti terhadap suatu subyek atau topik yang dilakukan secara selektif. Hasil review artikel terkait skrining fitokimia menunjukkan bahwa tanaman jeruk keprok memiliki kandungan senyawa kimia seperti flavonoid, alkaloid, fenolik, tanin, steroid, terpenoid dan minyak atsiri. Komponen utama minyak atsiri yang terdapat jeruk keprok berupa *limonene*, γ -*terpinene*, α -*pinene*, β -*pinene*, β -*myrcene*, *o*-*cymene* dan *b-thujene*. Hasil review artikel terkait aktivitas antioksidan pada bagian daun jeruk keprok menggunakan metode DPPH mendapatkan nilai IC_{50} 42,925ppm. Perasan buah dengan metode DPPH nilai IC_{50} 90ppm. Pada biji dan buah dengan menggunakan metode ABTS nilai IC_{50} 7,03ppm. Pada minyak atsiri dengan metode DPPH nilai IC_{50} 64,763ppm. Hasil penelitian aktivitas antibakteri pada perasan buah menggunakan konsentrasi 200 μ g/mL terhadap bakteri uji *P.aeruginosa* didapat zona hambat sebesar 25mm. Pada biji dan buah menggunakan metode difusi cakram terhadap bakteri *E.coli* konsentrasi larutan uji 10 mg ml⁻¹ menggunakan pelarut etanol dan n-heksan didapat zona hambat masing-masing 9,72 dan 8,98mm. Pada kulit buah menggunakan metode difusi cakram terhadap bakteri *Salmonella typhi* konsentrasi larutan uji 50 μ g/mL didapatkan zona hambat 10mm. Dapat disimpulkan bahwa tanaman jeruk keprok memiliki senyawa metabolit sekunder, aktivitas antioksidan dan antibakteri.

Kata kunci: Antioksidan, Antibakteri, Jeruk keprok (*Citrus reticulata* Blanco), Review.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrohim

Alhamdulillah, penulis mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas berkat rahmat dan petunjuk-Nya. Limpahan syukur tak terkira hanya bagi-Nya yang telah memberikan anugerah dan bimbingan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan judul: **“KAJIAN LITERATUR TANAMAN JERUK PURUT (*Citrus hystrix* DC.) DARI SEGI FARMAKOLOGI, METABOLIT SEKUNDER, AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN ANTIBAKTERI”**. Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA. Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan FFS UHAMKA.
2. Ibu Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu Dr. apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Bapak apt. Kriana Efendi, M.Farm. selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
7. Ibu. Dr.apt. Sherley, M. Si., selaku Pembimbing I dan Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Pembimbing II yang telah banyak membantu memberikan banyak saran-saran, bimbingan serta mengarahkan penulis terkait penulisan skripsi ini dapat terselesaikan
8. Skripsi ini saya persembahkan untuk kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Wagiyo S. Sos., dan Ibunda Komalasari yang tidak ada henti-hentinya memberikan doa, dukungan moril dan materil kepada penulis, serta keluarga besar yang juga ikut memberikan dorongan, motivasi sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.
9. Saudara, Sahabat dan Teman yang tiada henti memberikan bantuan baik secara tenaga maupun pemikiran sejak awal hingga saat ini. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, 13 Februari 2023

DAFTAR ISI

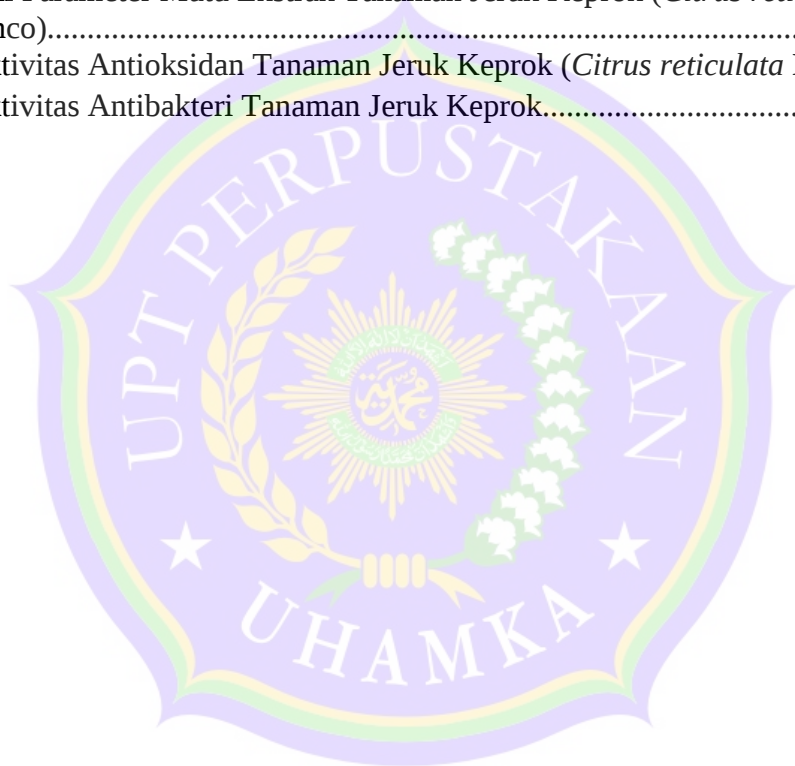
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERYATAAN PENULISAN.....	iii
ABSTRAK	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian.....	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	2
BAB II	4
TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Landasan Teori.....	5
1. Studi Literatur.....	5
2. Tanaman Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i> Blanco).....	7
3. Farmakognosi	8
4. Fitokimia	9
5. Parameter Non Spesifik Ekstrak.....	13
6. Simplisia.....	14
7. Ekstrak dan Ekstraksi	14
8. Fraksinasi	16
9. Isolasi Senyawa	17
10. Farmakologi	17
11. Efek Farmakologi	17
12. Antioksidan.....	17
13. Antibakteri	22
B. Kerangka Berfikir.....	25
BAB III.....	26
METODOLOGI PENELITIAN	26
A. Desain Penelitian dan Waktu Penelitian	26

B. Populasi dan Sampel.....	26
C. Analisis Data	27
BAB IV	27
HASIL DAN PEMBAHASAN	28
1. Pencarian dan Pengumpulan Artikel	28
2. Farmakognosi	30
3. Fitokimia	33
4. Antioksidan	39
5. Antibakteri.....	42
BAB V.....	45
SIMPULAN DAN SARAN	45
A. Simpulan	45
B. Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN.....	55



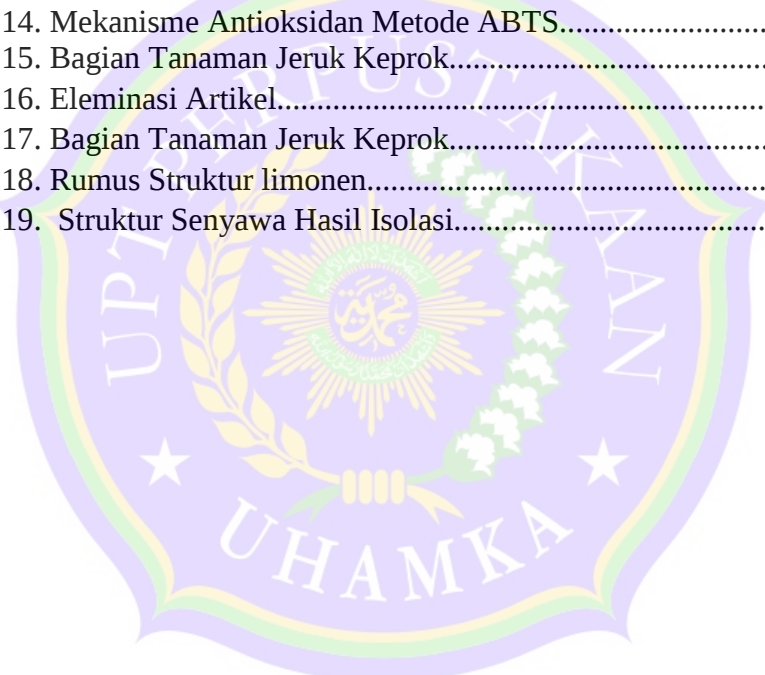
DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Klasifikasi antioksidan berdasarkan nilai IC ₅₀ dengan metode DPPH.....	19
Tabel 2. Klasifikasi respon hambatan pertumbuhan bakteri.....	24
Tabel 3. Hail pengumpulan artikel jeruk keprok (<i>Citrus reticulata</i> Blanco).....	28
Tabel 4. Jurnal Yang Digunakan.....	29
Tabel 5. Makroskopis Tanaman Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i> Blanco).....	31
Tabel 6. Fragmen Spesifik Tanaman Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i> Blanco).....	32
Tabel 7. Metabolit Sekunder Tanaman Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i> Blanco).....	33
Tabel 8. Komposisi Senyawa didalam Minyak Atsiri Tanaman Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i> Blanco).....	35
Tabel 9. Hasil Parameter Mutu Ekstrak Tanaman Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i> Blanco).....	38
Tabel 10. Aktivitas Antioksidan Tanaman Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i> Blanco).....	41
Tabel 11. Aktivitas Antibakteri Tanaman Jeruk Keprok.....	44



DAFRTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Tanaman Jeruk Keprok.....	7
Gambar 2. Sturuktur Flavonoid.....	10
Gambar 3. Struktur Tanin.....	10
Gambar 4. Struktur Alkaloid.....	11
Gambar 5. Struktur Steroid.....	11
Gambar 6. Struktur Saponin.....	12
Gambar 7. Struktur Triterpenoid.....	12
Gambar 8. Alat Perkolasi.....	15
Gambar 9. Alat Refluks.....	15
Gambar 10. Alat Soklet.....	16
Gambar 11. Reaksi Metode DPPH (2,2 Difenil-1-1Pikrilhidrazil).....	19
Gambar 12. Mekanisme Antioksidan Metode FRAP.....	20
Gambar 13. Mekanisme Antioksidan Metode ORAC.....	21
Gambar 14. Mekanisme Antioksidan Metode ABTS.....	22
Gambar 15. Bagian Tanaman Jeruk Keprok.....	25
Gambar 16. Eleminasi Artikel.....	27
Gambar 17. Bagian Tanaman Jeruk Keprok.....	30
Gambar 18. Rumus Struktur limonen.....	36
Gambar 19. Struktur Senyawa Hasil Isolasi.....	37



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Tabel Jurnal Yang Direview.....	55
Lampiran 2. Pencarian Artikel.....	61
Lampiran 2.1. Google Scholar (Jeruk Keprok).....	61
Lampiran 2.1. Google Scholar (Skrining Fitokimia Tanaman Jeruk Keprok).....	61
Lampiran 2.1. Google Scholar (Aktivitas Antioksidan Tanaman Jeruk Keprok)..	62
Lampiran 2.1. Google Scholar (Aktivitas Antibakteri Tanaman Jeruk Keprok)..	62
Lampiran 2.1. Google Scholar (<i>Pharmacognosy of Citrus reticulata</i> Blanco).....	63
Lampiran 2.1. Google Scholar (<i>Phytochemical screening of Citrus reticulata</i> Blanco).....	63
Lampiran 2.1. Google Scholar (<i>Antioxidant Activity of Citrus reticulata</i> Blanco)..	64
Lampiran 2.1. Google Scholar (<i>Antibacterial Activity of Citrus reticulata</i> Blanco).....	64
Lampiran 2.2. Garuda Ristek (<i>Pharmacognosy of Citrus reticulata</i> Blanco).....	65
Lampiran 2.2. Garuda Ristek (<i>Phytochemical screening of Citrus reticulata</i> Blanco).....	65
Lampiran 2.2. Garuda Ristek (<i>Antioxidant Activity of Citrus reticulata</i> Blanco)....	66
Lampiran 2.2. Garuda Ristek (<i>Antibacterial Activity of Citrus reticulata</i> Blanco).	66
Lampiran 2.3. PubMed (<i>Pharmacognosy of Citrus reticulata</i> Blanco).....	67
Lampiran 2.3. PubMed (<i>Phytochemical screening of Citrus reticulata</i> Blanco)....	67
Lampiran 2.3. PubMed (<i>Antioxidant Activity of Citrus reticulata</i> Blanco).....	68
Lampiran 2.3. PubMed (<i>Antibacterial Activity of Citrus reticulata</i> Blanco).....	68
Lampiran 2.4. SciencDirect (<i>Pharmacognosy of Citrus reticulata</i> Blanco).....	69
Lampiran 2.4. SciencDirect (<i>Phytochemical screening of Citrus reticulata</i> Blanco).....	69
Lampiran 2.4. SciencDirect (<i>Antioxidant Activity of Citrus reticulata</i> Blanco)....	70
Lampiran 2.4. SciencDirect (<i>Antibacterial Activity of Citrus reticulata</i> Blanco)....	70
Lampiran 3. Hasil Turnitin.....	71

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Jeruk Keprok (*Citrus reticulata* Blanco) merupakan buah tropis atau subtropis yang tersebar luas di seluruh dunia antara lain Asia seperti China, Vietnam, India, dan Jepang (Musara *et al.*, 2020). Sebagai salah satu buah yang paling banyak dikonsumsi, buah ini juga memiliki nilai ekonomis yang besar (Wang *et al.*, 2017). Genus *Citrus* termasuk dalam famili *Rutaceae* dan dicirikan oleh aroma yang unik dan rasa yang menyenangkan. Varietas jeruk yang termasuk umumnya adalah jeruk keprok, limau, lemon dan jeruk bali (Song *et al.*, 2020). Pada bagian kulit buah jeruk keprok dapat ditemukan kandungan asam askorbat, flavonoid, minyak atsiri, lemak, protein, magnesium, karotenoid, serat makanan, dan polifenol (Arif, 2019). Minyak atsiri kulit buah jeruk keprok mengandung senyawa fenolat, flavonoid dan limonena. Senyawa fenolat ini menunjukkan berbagai bioaktivitas seperti, antibakteri, antioksidan, antikanker, dan inflamasi serta aktivitas larva (Devi, 2021). Manfaat lain dari kulit buah jeruk keprok adalah menurunkan risiko penyakit jantung dan obesitas (Jasim, 2012). Kulit buah jeruk keprok merupakan bahan baku yang berharga untuk produksi minyak atsiri, dimana minyak tersebut digunakan dalam obat-obatan tradisional (Bhandari *et al.*, 2021).

Farmakognosi merupakan penggabungan dua kata Yunani yaitu *pharmakon* berarti obat dan *gnosis* berarti ilmu/pengetahuan. Secara kusus farmakognosi adalah salah satu ilmu farmasi yang mempelajari sumber bahan obat yang berasal dari bahan alami seperti tumbuhan, mineral dan hewan (Saifudin, 2014). Ribuan spesies hayati tumbuhan tingkat tinggi, mikroba, jamur dan bakteri adalah sumber molekul-molekul penting untuk kehidupan manusia dan lingkungan. Dengan ditemukan metode kromatografi dan spektroskopi, farmakognosi memulai babak baru yakni fokus dengan aspek pemurnian senyawa organik tunggal. Jadi di dalam farmasi modern metabolit sekunder merupakan sumber molekul obat. Pada kimia medisinal, metabolit sekunder tersebut dipelajari dan diteliti untuk digunakan sebagai kandidat obat modern (Saifudin, 2014).

Pengobatan tradisional yang berasal dari tanaman merupakan manifestasi dari partisipasi aktif masyarakat dalam menyelesaikan problematika kesehatan dan telah diakui peranannya oleh berbagai bangsa dalam meningkatkan derajat kesehatan masyarakat. World Health Organization (WHO) merekomendasikan penggunaan obat tradisional termasuk obat herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk kronis, penyakit degeneratif dan kanker (Dwisatyadini, 2017). Penyakit degeneratif adalah penyakit akibat penurunan fungsi organ tubuh. Umumnya dikatakan bahwa penyakit ini merupakan proses penurunan fungsi organ tubuh yang terjadi pada usia tua. Namun dapat juga terjadi pada usia muda, akibat terjadinya penurunan derajat kesehatan yang biasanya diikuti dengan penyakit. Beberapa faktor seperti gaya hidup, riwayat penyakit, dan genetik dapat memengaruhi seseorang untuk terkena penyakit ini (Priskila, 2022).

Radikal bebas merupakan senyawa yang memiliki elektron bebas atau tidak berpasangan dengan sifat sangat reaktif. Radikal bebas adalah molekul yang kehilangan 1 elektron pada bagian kulit terluar, sehingga molekul tersebut menjadi tidak stabil dan selalu berusaha mengambil elektron dari molekul atau sel lain (Tunmuni *et al.*, 2021). Radikal bebas merupakan faktor yang menyebabkan terjadinya berbagai penyakit degeneratif. Penyakit degeneratif telah menjadi penyebab kematian terbesar di Indonesia (Febrianti dkk. 2019). Oleh karena itu, untuk bertahan hidup dan mengurangi jumlah radikal bebas dalam tubuh, manusia memerlukan antioksidan (Tunmuni *et al.*, 2021). Buah jeruk keprok banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai antioksidan karena mengandung vitamin C dalam jumlah besar serta senyawa flavonoid yang merupakan agen antioksidan (Sriarumtias *et al.*, 2019).

Antioksidan merupakan senyawa yang mampu menghilangkan, membersihkan, dan melawan efek radikal bebas. Antioksidan dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki oleh radikal bebas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa daun jeruk keprok terbukti memiliki aktivitas antioksidan (Fadhlillah *et al.*, 2019). Pada penelitian Lovina *et al.*, (2018), kandungan minyak atsiri kulit buah jeruk keprok dengan konsentrasi 200 dan 2000 ppm menunjukkan aktivitas antioksidan IC_{50} masing-masing 15,79

dan 69,87% dengan asam askorbat sebagai standar. Pada penelitian Bentahar *et al.*, (2020) menggunakan ekstrak etanol daging buah jeruk keprok secara maserasi dalam campuran air:etanol (20:80) diperoleh aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} sebesar $0,572 \pm 0,100$ mg/ml.

Antibakteri merupakan suatu senyawa atau zat yang dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme dengan cara mengganggu metabolisme mikroba (Dávila, 2018). Pada pengujian antibakteri terdapat 2 metode, yaitu metode difusi dan metode dilusi. Hasil penelitian Santoso *et al.*, (2020), ekstrak kulit buah jeruk keprok yang dimaserasi dalam pelarut etanol 70% menunjukkan hasil KHM 11,33 mm, merupakan konsentrasi yang paling efektif dalam menghambat *Staphylococcus aureus* dibandingkan dengan konsentrasi etanol 96%. Penelitian Arif *et al.*, (2019) menggunakan kulit buah jeruk keprok terhadap bakteri *Escherichia coli* dengan metode difusi cakram. Sampel uji terdiri dari 3 konsentrasi yaitu 5, 10, dan 25%, sebagai kontrol positif menggunakan kloramfenikol 30 µg, sedangkan kontrol negatif menggunakan DMSO 2%. Hasil uji menunjukkan pada konsentrasi 5, 10 dan 25% rata-rata menunjukkan diameter zona hambat sebesar 8,66; 9,32, dan 11,52 mm serta kontrol positif menggunakan kloramfenikol 30 µg memberikan nilai sebesar 22,81 mm.

Literatur review atau Studi Literatur adalah cara untuk menyelesaikan persoalan dengan menelusuri sumber-sumber tulisan yang pernah dibuat sebelumnya. Melihat banyaknya komponen kimia yang terdapat dalam tanaman jeruk keprok dan banyaknya aktivitas farmakologi yang telah dilakukan oleh peneliti yang sudah dipublikasikan. Oleh karena itu penulis akan melakukan pengkajian dengan cara mengumpulkan hasil-hasil tersebut di atas dalam suatu kajian ilmiah yang sebelumnya belum pernah ada yang melakukan dengan cara menghimpun data berupa farmakognosi, fitokimia, aktivitas antioksidan dan antibakteri pada tanaman jeruk keprok sebagai sumber bahan obat maupun makanan dan minuman serta kosmetik yang bermanfaat bagi masyarakat.

B. Permasalahan Penelitian

Jeruk keprok memiliki beberapa kandungan kimia dan efek farmakologi seperti, antibakteri, antioksidan, antikanker, dan inflamasi serta aktivitas larva. Maka permasalahan dalam penelitian ini berupa:

1. Bagaimana tinjauan farmakognosi dan kandungan kimia yang terdapat pada tanaman jeruk keprok ?
2. Bagaimana aktivitas antioksidan dan antibakteri yang dimiliki tanaman jeruk keprok ?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengulas gambaran farmakognosi dan kandungan kimia apa saja yang dimiliki jeruk keprok.
2. Untuk mengulas aktivitas antioksidan dan antibakteri yang ada pada jeruk keprok.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai tanaman jeruk keprok yang mempunyai aktivitas antioksidan dan antibakteri serta senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman tersebut sehingga memperkaya data ilmiah tentang obat tradisional.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeogun, E. F., Akpovwovwo, S. J., Gab-Deedam, S. D., Ihezue, S. R., & Adeogun, O. O. (2018). Phytochemical Screening, Proximate Analysis And Mineral Composition Of Unripe *Citrus reticulata* Peels. *Fudma Journal Of Sciences*, 2(4), 106-112.
- Adlini, M. N., & Umaroh, H. K. (2021). Karakterisasi Tanaman Jeruk (*Citrus* sp.) Di Kecamatan Nibung Hangus Kabupaten Batu Bara Sumatera Utara. *Klorofil: Jurnal Ilmu Biologi dan Terapan*, 4(1), 48-54. <https://doi.org/10.30821/kfl:jibt.v4i1.8921>
- Alhassan, G., Keshe, M., & Merza, J. (2017). Studying the Esterification of Phenylacetic Acid with some Hydroxylated Derivatives Using Eco-Friendly Medias. *Chemistry*, 3(5), 42-47.
- Aliya, R., & Nurhabidah, T. (2021). Granul Effervescent Sari Buah Jeruk Keprok (*Citrus reticulata* Blanco). *Jurnal Permata Indonesia*, 12(2). <https://doi.org/10.59737/jpi.v12i2.35>
- Anam, K. (2015). Isolasi senyawa triterpenoid dari Alga Merah (*Eucheuma cottonii*) menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dan analisisnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan FTIR. *Doctoral dissertation*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Apraj, V. D., & Pandita, N. S. (2016). Evaluation of skin anti-aging potential of *Citrus reticulata* Blanco peel. *Pharmacognosy research*, 8(3), 160. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.182913>
- Arif, S. (2019). Uji aktivitas antibakteri fraksi etanol kulit buah *Citrus Reticulata* terhadap bakteri *Escherichia coli* dengan metode Difusi Cakram. University of Muhammadiyah Malang.
- Aris, N. A., & Morad, N. A. M. (2014). Effect of extraction time on degradation of bioactive compounds (*Zingiber officinale* Roscoe). *Jurnal Teknologi*, 67(4), 10-11113. <https://doi.org/10.11113/jt.v67.2800>
- Badan POM RI. (2013). Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak, Volume 2., Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta.
- Bhandari, D. P., Poudel, D. K., Satyal, P., Khadayat, K., Dhami, S., Aryal, D., & Parajuli, N. (2021). Volatile Compounds and Antioxidant and Antimicrobial Activities of Selected Citrus Essential Oils Originated from Nepal. *Molecules*, 26(21), 6683. <https://doi.org/10.3390/molecules26216683>

- Balai Penelitian Tanaman Jeruk dan Buah Sub Tropika (Balitjestro). (2014). Karakteristik Varietas dan Distribusi Benih Sumber Jeruk Nusantara. Kementrian Pertanian. Jawa Timur.
- Bibi S, N., Montesano, D., Albrizio, S., Zengin, G., & Mahomoodally, M. F. (2020). The versatility of antioxidant assays in food science and safety—Chemistry, applications, strengths, and limitations. *Antioxidants*, 9(8), 709. <https://doi.org/10.3390/antiox9080709>
- Bentahar, A., Bouaziz, A., Djidel, S., & Khennouf, S. (2020). Phenolic content and antioxidant activity of ethanolic extracts from *Citrus sinensis* L. and *Citrus reticulata* L. fruits. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(5-s), 308-313. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i5-s.4537>
- Cahyati, S., Kurniasih, Y., & Khery, Y. (2016). Efisiensi isolasi minyak atsiri dari kulit jeruk dengan metode destilasi air-uap ditinjau dari perbandingan bahan baku dan pelarut yang digunakan. *Hydrogen: Jurnal Kependidikan Kimia*, 4(2), 103-110.
- Cui, H., Chen, X., Wang, L., An, P., Zhou, H., & Dong, Y. (2021). Essential Oils from *Citrus reticulata* cv. Shatangju Peel: Optimization of Hydrodistillation Extraction by Response Surface Methodology and Evaluation of Their Specific Adhesive Effect to Polystyrene. *ACS omega*, 6(21), 13695-13703. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00895>
- Damián-Reyna, Andrés A., González-Hernández, J. C., Maya-Yescas, R., de Jesús Cortés-Penagos, C., & del Carmen Chávez-Parga, M. (2017). Polyphenolic content and bactericidal effect of Mexican *Citrus limetta* and *Citrus reticulata*. *Journal of food science and technology*, 54(2), 531-537. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2498-7>
- Departemen Kesehatan RI. (1987). *Analisis Obat Tradisional*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Cetakan Pertama, 3-11, 17-19, Dikjen POM, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional.
- Dávila, F., Botteaux, A., Bauman, D., Chérasse, S., & Aron, S. (2018). Antibacterial activity of male and female sperm-storage organs in ants. *Journal of Experimental Biology*, 221(6), jeb175158. <https://doi.org/10.1242/jeb.175158>
- Devi, P. L. (2021). Komponen Kimia dan Aktivitas Biologi Minyak Atsiri dari Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*) yang Diisolasi dengan Distilasi Uap Air dan Maserasi n-Heksana. *Doctoral dissertation*. Universitas Pendidikan Ganesha.

- Dwisatyadini, M. (2017). *Pemanfaatan tanaman obat untuk pencegahan dan pengobatan penyakit degeneratif*. Optimalisasi Peran Sains dan Teknologi untuk Mewujudkan Smart City, 2, 237-270.
- Elfariyanti, E., Zarwinda, I., Mardiana, M., & Rahmah, R. (2022). Analisis Kandungan Vitamin C dan Aktivitas Antioksidan Buah-Buahan Khas Dataran Tinggi Gayo Aceh. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan: Publikasi Ilmiah*. Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 9(2), 161-170. <https://doi.org/10.32539/JKK.V9I2.16999>
- Fadhlillah, F. M., Oktaviani, W., & Mariani, R. (2019). Antioxidant activity of Ethanol Extract, n-Hexane fraction, Ethyl Acetate fraction and Water fraction of Garut Orange Leaves (*Citrus reticulata* Blanco). In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1402, No. 5, p. 055083). IOP Publishing. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1402/5/055083>
- Febrianti, D. R., Ariani, N., Niah, R., & Jannah, R. (2019). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Kulit Jeruk Siam Banjar (*Citrus reticulata*). *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 2(1), 1-6. <https://doi.org/10.36387/jifi.v2i1.298>
- Febriza, M. A., & Adrian, Q. J. (2021). Penerapan AR dalam Media Pembelajaran Klasifikasi Bakteri. *Jurnal BIOEDUIN*, 11(1), 10-18.
- Ghosh, S., Chatterjee, J. K., Chalkroborty, B., & Hazra, A. K. (2019). Comparison of different aqueous extraction methods for optimum extraction of polyphenols and in-vitro anti-oxidant activity from pomegranate peel. *J. Pharmacogn. Phytochem*, 8, 342-347.
- Gülcin, I. (2012). Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Archives of toxicology*, 86, 345-391. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0774-2>
- Guzmán, D. C., Olguín, H. J., Corona, Q. V., Herrera, M. O., Brizuela, N. O., & Mejía, G. B. (2020). Consumption of cooked common beans or saponins could reduce the risk of diabetic complications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 3481. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S270564>
- Handoco, E., & Silalahi, M. V. (2021). Studi morfometrik dan skrining fitokimia ikan gulamah (*Johnius trachycephalus*) di perairan Selat Malaka kecamatan Tanjungtiram kabupaten Batubara. *Media Bina Ilmiah*, 16(3), 6495-6502.
- Harefa, S. A. D. (2023). Efek Antimikroba Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap *Escherichia coli* dan *Salmonella typhi* dengan metode Difusi Cakram.
- Heliawati, L., Suchyadi, Y., & Iryani, A. (2018). *Kimia Organik 2*. Universitas Pakuan Bogor, Bogor.

- Hidayah, N. (2016). Pemanfaatan Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman (Tanin Dan Saponin) Dalam Mengurangi Emisi Metan Ternak Ruminansia. *Jurnal Sain Peternakan Indonesia*, 11(2), 89-98. <https://doi.org/10.31186/jspi.id.11.2.89-98>
- Holderman, M. V., De Queljoe, E., & Rondonuwu, S. B. (2017). Identifikasi bakteri pada pegangan eskalator di salah satu pusat perbelanjaan di kota Manado. *Jurnal Ilmiah Sains*, 17(1), 13-18.
- Hou, H. S., Bonku, E. M., Zhai, R., Zeng, R., Hou, Y. L., Yang, Z. H., & Quan, C. (2019). Extraction of essential oil from *Citrus reticulata* Blanco peel and its antibacterial activity against *Cutibacterium acnes* (formerly *Propionibacterium acnes*). *Heliyon*, 5(12). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02947>
- Ikalinus, R., Widyastuti, S. K., & Setiasih, N. L. E. (2015). Skrining fitokimia ekstrak etanol kulit batang kelor (*Moringa oleifera*). *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(1), 71-79.
- Indijah, Sujati, Woro., & Fajri, P. (2016) *Farmakologi*. Kemenkes RI.
- Intan, K., Diani, A., & Nurul, A. S. R. (2021). Aktivitas Antibakteri Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Kesehatan Perintis*, 8(2), 121-127. <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.679>
- Jasim, A. R. (2012). Phytochemical Study of some Flavonoids Present in the Fruit Peels of *Citrus reticulata* Grown in Iraq. *Kerbala journal of Pharmaceutical Sciences*, (3).
- Juliantina, F., Citra, D. A., Nirwani, B., Nurmasitoh, T., & Bowo, E. T. (2009). Manfaat Sirih Merah (*Piper crocatum*) Sebagai Agen Anti Bakterial Terhadap Bakteri Gam Positif Dan Bakteri Gam Negatif. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, (1), 12-20. <https://doi.org/10.20885/JKKI.Vol1.Iss1.art3>
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Khaing, T., Win, K. H., & Khaing, Y. K. (2019). Phytochemical screening, antimicrobial activities and extraction of essential oil from the peel of *Citrus reticulata* Blanco. *Int. J. Sci. Res. Publ*, 9(7), 750-754. <https://doi.org/10.29322/IJSRP.9.07.2019.p9194>
- Komala, W. O. R. N., Mita, N., & Sastyarina, Y. (2020, February). Karakteristik Rumput Banto (*Leersia hexandra* Sw.) Berdasarkan Makroskopik dan Mikroskopik. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*

(Vol. 11, pp. 33-37).

- Kumalasari, E., Arsyad, M., & Rahman, R. N. (2017). Uji Daya Hambat Perasan Buah Jeruk Siam Banjar (*Citrus reticulata*) terhadap Pertumbuhan *Shigella dysenteriae*. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2(2), 254-262. <https://doi.org/10.61902/cerata.v13i2.612>
- Kurniasari, Y., Khasanah, K., Yunita, V., Alawiyah, L., & Wijayanti, P. (2022). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Serbuk Bekatul Menggunakan Metode DPPH, ABTS, dan FRAP. *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*, 13(2).
- Kurnia, K. A., Widyatamaka, S. Q., Paujiah, S., & Prayuda, E. M. (2021). Isolasi Senyawa Turunan Kuinon dari Tanaman. *Syntax Idea*, 3(6), 1361-1369. <https://doi.org/10.46799/syntax-idea.v3i6.1275>
- Latifa, N. N., Mulqie, L., & Hazar, S. (2022). Penetapan kadar sari larut air dan kadar sari larut etanol simplisia buah tin (*Ficus carica* L.). In *Bandung Conference Series: Pharmacy* (Vol. 2, No. 2, pp. 860-866).
- Lovina G. & Sonia Ki., (2018). Evaluation of Chemical Composition and Antioxidant Potential of Essential Oil from *Citrus reticulata* Fruit Peels. Department of Chemistry, Punjab Agricultural University, Ludhiana – 141004, Punjab, India.
- Mardawati, E., Filianty, F., & Marta, H. (2008). Kajian aktivitas antioksidan ekstrak kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L) dalam rangka pemanfaatan limbah kulit manggis di Kecamatan Puspahiang Kabupaten Tasikmalaya. *Teknotan*, 2(3).
- Marzali, A. (2016). Menulis kajian literatur. *Jurnal Etnografi Indonesia*. <https://doi.org/10.31947/etnosia.v1i2.1613>
- Miranti, M., Fadhlillah F. M., Wibowo. D. P. (2021). Determination of Total Phenol and Flavonoids Levels and The Antioxide Activity Test of Ethanol Extracts, Ethyl Acetate, and n-hexane Siam Orange (*Citrus reticulata* Blanco) Activites with DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) and ABTS (2,2-azinobis (3-ethylbenzothiazolin)-6-sulfonate). Fakultas MIPA- Universitas Garut, Jl. Jati No.42B, Tarogong, Garut.
- Mulyadi, M., Wuryanti, W., & Sarjono, P. R. (2017). Konsentrasi hambat minimum (KHM) kadar sampel alang-alang (*Imperata cylindrica*) dalam etanol melalui metode difusi cakram. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 20(3), 130-135. <https://doi.org/10.14710/jksa.20.3.130-135>
- Muthia, R., Saputri, R., & Verawati, S. A. (2019). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Mundar (*Garcinia Forbesii* King.) Menggunakan Metode DPPH (2, 2-Diphenyl-1-Picrylhydrazil). *Jurnal Pharmascience*, 6(1), 74-82. <https://doi.org/10.20527/jps.v6i1.6079>

- Nabilla, O. P. (2022). Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Sabun Padat Transparan Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*). *Doctoral dissertation*, UIN Raden Intan Lampung.
- Nurlivia, S. (2022). Optimasi Formula Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*) Dengan Kombinasi *Polyvinilpirolydone* dan *Croscarmellose Sodium*. *Doctoral dissertation*, Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
- Oikeh, E. I., Omoregie, E. S., Oviasogie, F. E., & Oriakhi, K. (2016). Phytochemical, antimicrobial, and antioxidant activities of different *citrus* juice concentrates. *Food science & nutrition*, 4(1), 103-109. <https://doi.org/10.1002/fsn3.268>
- Okwu, D. E., & Emenike, I. N. (2006). Evaluation of the phytonutrients and vitamin contents of *Citrus* fruits. *Int. J. Mol. Med. Adv. Sci*, 2(1), 1-6.
- Okwu, D.E., A.N. Awurum and J.I. Okoronkwo. (2008). Phytochemical Composition and In Vitro Antifungal Activity Screening of Extracts from *Citrus* Plants againts *Fusarium oxysporum* of Okra Plant (*Hibiscus esculentus*). *Pest Thecnology. Nigeria. Umuahia Abia State*. 1(2): 145-148.
- Partiwisari, N. P. E., Astuti, K. W., & Ariantari, N. P. (2014). Identifikasi simplisia kulit batang cempaka kuning (*Michelia champaca* L.) secara makroskopis dan mikroskopis. *Jurnal Farmasi Udayana*, 3(2), 279786.
- Pribadi, F. (2022). *Farmakologi Obat-Obat Penting dalam pembelajaran ilmu farmasi dan dunia kesehatan*. Media Nusa Creative (MNC Publishing)
- Priskila, O., Setiawan, D., Sugiono, A., & Cynthia, F. (2022). Skrining dan penyuluhan kesehatan sebagai upaya pencegahan penyakit degeneratif di Kota Madiun. *Bubungan Tinggi: Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 4(4), 1633-1637. <https://doi.org/10.20527/btjpm.v4i4.6751>
- Putra, I. A. (2017). Uji Antiinflamasi Fraksi Etil Asetat Kulit Buah *Citrus reticulata* L. pada *Rattus novergicus* yang diinduksi Karagenin. *Doctoral dissertation*, University of Muhammadiyah Malang.
- Rafsanjani, M. K., & Putri, W. D. R. (2015). Karakterisasi ekstrak kulit jeruk bali menggunakan metode ultrasonic bath (kajian perbedaan pelarut dan lama ekstraksi). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 3(4), 1473-1480.
- Rahmayanti, D. (2019). Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Etanol Kulit Buah *Citrus reticulata* terhadap *Propionibacterium acnes* dengan menggunakan Metode Difusi Cakram. *Doctoral dissertation*. University of Muhammadiyah Malang.

- Rasyid, A. (2012). Identifikasi senyawa metabolit sekunder serta uji aktivitas antibakteri dan antioksidan ekstrak metanol teripang *Stichopus hermannii*. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kelautan Tropis*, 4(2), 360-368. <https://doi.org/10.28930/jitkt.v4i2.7799>
- Redha, A. (2013). Flavonoid: struktur, sifat antioksidatif dan peranannya dalam sistem biologis. Teknologi Pertanian. Politeknik Negeri Pontianak.
- Redrejo-Rodriguez, M., Tejeda-Cano, A., del Carmen Pinto, M., & Macías, P. (2004). Lipoxygenase inhibition by flavonoids: semiempirical study of the structure–activity relation. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 674(1-3), 121-124. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2003.12.021>
- Rusli, M. S. (2010). *Sukses memproduksi minyak atsiri*. AgroMedia. Ciganjur, Jagakarsa. Jakarta Selatan. 12630
- Saifudin, A. (2014). *Senyawa alam metabolit sekunder teori, konsep, dan teknik pemurnian*. Deepublish. Sleman, Yogyakarta.
- Santoso, J. D. (2020). Potensi Bahan Aktif Ekstrak Kulit Jeruk Mandarin (*Citrus reticulata* Blanco.) dan Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle.) sebagai Komponen Gel Hand Sanitizer. Universitas Kristen Duta Wacana.
- Sara, S. (2018). Uji Efek Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus epidermidis*. *Doctoral dissertation*, Institut Kesehatan Helvetia.
- Saragih, D. E., & Arsita, E. V. (2019). Kandungan fitokimia *Zanthoxylum acanthopodium* dan potensinya sebagai tanaman obat di wilayah Toba Samosir dan Tapanuli Utara, Sumatera Utara. *In Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia* (Vol. 5, No. 1, pp. 71-76).
- Sari, N. K. (2022). Uji Aktivitas Sediaan Tablet Aantikolesterol Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*) Terhadap Kadar HDL dan Trigliserida pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Doctoral dissertation*, Universitas Islam Sultan Agung Semarang).
- Setiawan, M. A., Retnoningrum, M. D., Yahya, F., Andika, R. R., & Sudarni, D. H. A. (2020). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Biji Jeruk Siam (*Citrus reticulata*) Pada Bakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia* (JBBI), 7(2), 289-295. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.4194>
- Sinaga, F. S. (2021). Aktivitas Antioksidan dari Perasan Jeruk Siam Madu (*Citrus Reticulata* Blanco.) dan Jeruk Sunkist Navel (*Citrus Sinensis* (L.) Osbeck) dengan Metode Abts (*Doctoral dissertation*, Universitas Sumatera Utara).
- Singh, A., Singh, G., Kalia, A., Rattanpal, H. S., & Gupta, M. (2020). Leaf morpho-anatomical diversity analysis in mandarin (*Citrus reticulata*

- Blanco) genotypes using scanning electron microscopy. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 67, 2173-2194. <https://doi.org/10.1007/s10722-020-00972-x>
- Song, X., Liu, T., Wang, L., Liu, L., Li, X., & Wu, X. (2020). Antibacterial effects and mechanism of mandarin (*Citrus reticulata* L.) essential oil against *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 25(21), 4956. <https://doi.org/10.3390/molecules25214956>
- Sreepian, A., Popruk, S., Nutalai, D., Phutthanu, C., & Sreepian, P. M. (2022). Antibacterial activities and synergistic interaction of citrus essential oils and limonene with gentamicin against clinically isolated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *The Scientific World Journal*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8418287>
- Sriarumtias, F. F., Nafisah, F. N., & Gozali, D. (2019). Splash Mask Formulation of Tangerine (*Citrus reticulata* Blanco) Peel extract as an antioxidant. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(2), 205-219. <https://doi.org/10.52434/jfb.v10i2.661>
- Suryelita, S., Etika, S. B., & Kurnia, N. S. (2017). Isolasi Dan Karakterisasi Senyawa Steroid Dari Daun Cemara Natal (*Cupressus funebris* Endl.). *Eksakta: Berkala Ilmiah Bidang MIPA* (E-ISSN: 2549-7464), 18(01), 86-94. <https://doi.org/10.24036/eksakta/vol18-iss01/23>
- Syarif, S., Kosman, R., & Inayah, N. (2015). Uji Aktivitas Antioksidan Terong Belanda (*Solanum betaceum* Cav.) Dengan Metode FRAP. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 7(1), 26-33. <https://doi.org/10.33096/jifa.v7i1.18>
- Tisserand, R., & Young, R. (2013). *Essential oil safety: a guide for health care professionals*. Elsevier Health Sciences.
- Tumbas, V. T., Četković, G. S., Đilas, S. M., Čanadanović-Brunet, J. M., Vulić, J. J., Knez, Ž., & Škerget, M. (2010). Antioxidant activity of mandarin (*Citrus reticulata*) peel. *Acta periodica technologica*, (41), 195-203. <https://doi.org/10.2298/APT1041195T>
- Tunmuni, D., Astiti, N. P. A., & Sudirga, S. K. (2021). Antioxidant Activity Of Tangerine (*Citrus reticulata* Blanco) So'e Extract As Traditional Tea. *Metamorfosa: Journal of Biological Sciences* 8(2): 274-283. doi:10.24843/metamorfosa.2021.v08.i02.p11
- Uthia, R., Arifin, H., & Efrianti, F. (2017). Pengaruh hasil fraksinasi ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) terhadap aktivitas susunan saraf pusat pada mencit putih jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 9(1), 85-95.
- Wang Y., Qian J., Cao J., Wang D., Liu C., Yang R., Li X., Sun C. (2017). Antioxidant capacity, anticancer ability and flavonoids composition of 35

citrus (*Citrus reticulata* Blanco) varieties. *Molecules*, 22.7: 1114.

Zhang, H., Yang, Y. fei, & Zhou, Z. qin. .(2018). Phenolic and Flavonoid Contents of Mandarin (*Citrus reticulata* Blanco) Fruit Tissues and Their Antioxidant Capacity as Evaluated by DPPH and ABTS Methods. *Journal of Integrative Agriculture*. 17, 256–263. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(17\)61664-2](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(17)61664-2)

