Uji Aktivitas Ekstrak Daun Jeruk Manis (*Citrus x aurantium* L.) sebagai Antiinflamasi

Anti-Inflammatory Activity of Sweet Orange (Citrus x aurantium L.) Leaves Extract

Framesti Frisma Sriarumtias*, Muhammad Egi Ardian, Aji Najihudin

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut

Jl. Jati No 42B, Tarogong Kaler, Kabupaten Garut, Jawa Barat, 44151, Indonesia

*Corresponding author email: framesti@uniga.ac.id

Received 27-01-2020 **Accepted** 19-04-2020 **Available online** 01-07-2020

ABSTRAK

Sejak dahulu, nenek moyang bangsa Indonesia banyak memanfaatkan tanaman sebagai obat-obatan, salah satunya sebagai obat antiinflamasi. Obat antiinflamasi bisa bersumber dari bahan sintetik maupun bahan alam. Salah satu bahan alam yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi adalah jeruk manis (*Citrus x aurantium* L.). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak daun jeruk manis sebagai antiinflamasi. Daun jeruk manis diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% selama 3 hari. Ekstrak yang telah dihasilkan kemudian diuji aktivitas antiinflamasi dengan variasi dosis masing-masing sebesar 100, 150, dan 200 mg/kg BB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis efektif ekstrak daun jeruk manis sebagai antiinflamasi yaitu 100 mg/kg BB dengan rata-rata persen inhibisi sebesar 61,54%. Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun jeruk manis memiliki efek antiinflamasi.

Kata kunci: antiinflamasi, daun jeruk manis, ekstraksi.

ABSTRACT

Sweet orange (Citrus x aurantium L.) has been long used for the traditional treatment of inflammatory diseases. The purpose of this study was to determine the anti-inflammatory activity of sweet orange leaf extract. Sweet orange leaves were extracted by maceration method using 96% ethanol for 3 days. The extract was tested for its anti-inflammatory activity at doses of 100, 150, and 200 mg/kg BW. The results showed that the effective dose of sweet orange leaf extract as an anti-inflammatory agent was 100

mg/kg BW with an average percent inhibition of 61.54%. It is concluded that sweet orange leaf extract showed an anti-inflammatory effect.

Key words: anti-inflammatory, extraction, sweet orange.

Pendahuluan

Inflamasi merupakan suatu respon protektif normal tubuh terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, kontak dengan berbahaya, maupun zat mikrobiologik. Inflamasi biasanya ditandai dengan adanya kemerahan, bengkak, panas, dan nyeri (Marbun & Restuati, 2015). Salah satu cara untuk meminimalisir efek yang ditimbulkan oleh inflamasi yaitu dengan menggunakan obat-obat antiinflamasi. Obat antiinflamasi bisa berasal dari bahan sintetik maupun yang bersumber dari alam. Salah satu obat yang biasa digunakan untuk antiinflamasi yaitu dari golongan steroid dan antiinflamasi nonsteroid (AINS). Tetapi bila AINS dikonsumsi dalam jangka panjang akan menyebabkan efek samping (Mirani & Mangunsong 2018). Sehingga bisa dicari solusi dengan menggunakan bahan alam sebagai antiinflamasi. Tanaman yang diduga memiliki aktivitas antiinflamasi yaitu jeruk manis (Citrus x aurantium L.).

Jeruk manis merupakan salah satu tanaman yang digunakan dalam pengobatan radang, demam, malaria, batuk, diare, dan masalah pencernaan lain. Beberapa bagian dari tanaman ini seperti daun, buah, kulit, dan akar digunakan secara tradisonal untuk pengobatan berbagai macam penyakit, salah satunya sebagai obat inflamasi (Suntar et al., 2018). Jeruk manis

merupakan hasil persilangan antara jeruk lemon dengan jeruk siam, sehingga belum banyak penelitian yang memanfaatkan jeruk jenis ini. Sehingga peneliti memanfaatkan daun jeruk manis sebagai antiinflamasi.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah daun jeruk manis memiliki efek sebagai antiinflamasi. Selain itu penelitian ini bertujuan untuk mencari dosis efektif ekstrak daun jeruk manis sebagai antiinflamasi, dimana kedepannya bisa memudahkan peneliti untuk membuat formulasi dari ekstrak daun jeruk manis.

Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Garut.

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah bejana maserasi (Pyrex), rotary evaporator (IKA), timbangan analitik (Mettler Toledo), kertas saring, aluminium foil, penangas air (Memmert), toples kaca, kompor listrik (Maspion), sendok pengaduk, alat-alat gelas seperti Erlenmeyer (pyrex), gelas kimia (pyrex), gelas ukur (pyrex), pipet volume (pyrex), pipet tetes, corong kaca (pyrex), jarum 1 mL, sonde suntik oral. pletismometer (IntraLab).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun jeruk manis dari Kp. Bihbul, Desa Sindanglaya, Kecamatan Cimenyan, Kabupaten Bandung, etanol 96%, etanol 70%, CMC Na 0,5%, air panas, akuades, amil alkohol, amonia 25%, eter, FeCl₃, gelatin, HCl 10%, pereaksi mayer 5%, pereaksi Molisch, lambda karagenan 1%, suspensi tragakan 1%, tablet generik natrium diklofenak 50 mg.

Hewan yang digunakan pada penelitian ini yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang didapat dari Laboratorium Hewan, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung.

Jalannya Penelitian

1. Penapisan dan karakterisasi simplisia

Simplisia yang telah didapat kemudian dilakukan penapisan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terkandung dalamnya. Metabolit sekunder yang diujikan yaitu golongan alkaloid, flavonoid, saponin, kuinon, tannin, triterpenoid, dan steroid (Sriarumtias, 2004). Karakterisasi simplisia dilakukan untuk memastikan mutu simplisia yang telah dibuat. Karakterisasi simplisia meliputi penetapan kadar air, kadar abu total, kadar abu larut air, kadar abu tidak larut asam, susut pengeringan, kadar sari larut air dan etanol (Sriarumtias, 2004).

2. Ekstraksi

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% selama 3x24 jam. Ekstrak cair yang dihasilkan, dipekatkan dengan menggunakan *vacuum rotary evaporator*. Setelah didapat ekstrak kental kemudian dihitung rendemen ekstraknya (Sriarumtias *et al.*, 2019).

$$\% rendemen = \frac{berat \ ekstrak}{berat \ simplisia} \ x \ 100\%$$

3. Penapisan dan karakterisasi ekstrak

Ekstrak yang telah didapat, dilakukan penapisan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya. Metabolit sekunder yang diujikan yaitu golongan alkaloid, flavonoid, saponin, kuinon, tannin, triterpenoid, dan steroid (Sriarumtias, 2004).

4. Penyiapan hewan uji

Hewan uji diamati kesehatannya dengan cara menimbang bobot badan dan mengamati tingkah laku setiap hari kurang lebih selama tujuh hari untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan percobaan. Hewan yang digunakan yaitu tikus jantan dengan berat badan 150-200 gram. Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah yang selama pemeliharaan bobot badannya tetap atau berubah tidak lebih 10% dan secara visual tidak menunjukkan adanya penyimpangan tingkah laku dari keadaan normal. Sebelum percobaan dimulai, hewan percobaan dipuasakan makan selama 18 jam tetapi air minum tetap diberikan (Malleshappa et al., 2018).

5. Penyiapan induktor radang

Induktor radang yang digunakan dalam pengujian antiinflamasi adalah suspensi lamda karagenan. Suspensi lambda karagenan dibuat dengan melarutkan 1% karagenan dalam larutan NaCl 0,9%. Setelah itu suspensi lamda karagenan yang telah homogen diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam agar terbentuk fase suspensi yang mengembang. Telapak kaki tikus dari semua kelompok uji disuntikkan dengan 0,2 mL suspensi lamda karagenan 1% secara intra plantar, selanjutnya dilakukan pengukuran volume peradangan telapak kaki tikus dari semua kelompok uji dengan interval waktu tiap 30 menit selama 6 jam dan pada jam ke-24 (Dermiati et al., 2018; Hao et al., 2019).

6. Uji antiinflamasi

Uji efek antiinflamasi dilakukan menggunakan metode Winter dengan menggunakan alat pletismometer, yaitu dengan cara menginduksi udem dengan karagenan pada telapak kaki tikus (Saputri & Zahara, 2016). Sebelumnya, selama 18 jam tikus hanya diberikan air minum tanpa diberi pakan. Hewan uji kemudian dibagi menjadi 5 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 3 ekor tikus. Pada awal penelitian, volume telapak kaki masing-masing hewan uji diukur terlebih dahulu dengan pletismometer sebagai volume awal (V0), kemudian dihitung volumenya setiap waktu (Apridamayanti et al.,

2018; Pramitaningastuti & Anggraeny, 2017).

Vu = Vt - V0

Keterangan:

Vu = volume edema kaki tikus tiap waktu,

Vt = volume kaki tikus setelah diinduksi karagenan pada waktu t,

V0 = volume kaki tikus sebelum diinduksi.

Setelah data awal diperoleh, masing-masing kelompok diberikan sediaan uji atau pembanding. Kelompok I=kontrol negatif (suspensi 1%), kelompok tragakan II=pembanding (natrium diklofenak dosis 50 mg/70 kg BB), kelompok III=ekstrak daun jeruk dosis 100 mg/kg BB, kelompok IV = ekstrak daun jeruk dosis 150 mg/kg BB, Kelompok V=ekstrak daun jeruk dosis 200 mg/kg BB (Dermiati et al., 2018).

7. Analisis data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode Analisis Varian (Anova) dan dilanjutkan Uji LSD (Least Significant Different) untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna, secara dan untuk mengetahui pengaruh dosis terhadap efek farmakologi (Apridamayanti et al., 2018).

Hasil dan Pembahasan

Penelitian dilakukan dengan menggunakan daun jeruk manis yang telah dideterminasi di Herbarium Bandungense, Sekolah Ilmu Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung untuk mengetahui klasifikasi serta spesies dari bahan uji. Hasil determinasi menyatakan bahwa tumbuhan yang digunakan merupakan spesies *Citrus x aurantium* (L.) (Gambar 1).

Proses pemeriksaan karakteristik simplisia dilakukan untuk mengetahui mutu dan standarisasi bahan untuk menjamin kualitas dari simplisia atau sampel yang digunakan dalam penelitian. Pemeriksaan karakteristik simplisia meliputi pemeriksaan kadar abu total, kadar abu larut air, kadar abu tidak larut asam, kadar air, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, serta susut pengeringan. Pemeriksaan dilakukan secara triplo untuk memastikan bahwa hasil yang diperoleh dapat mewakili hasil yang sebenarnya. Hasil karakterisasi dapat dilihat pada Tabel 1. Penelitian terkait daun jeruk manis belum banyak dilakukan, sehingga standar dan persyaratan dari materia

medika maupun farmakope herbal Indonesia belum ada. Hanya saja untuk persyaratan kadar air, melihat syarat pada daun jeruk dengan genus yang sama.

Penetapan kadar abu dalam penelitian ini dilakukan terhadap simplisia. Hal ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa anorganik berupa mineral internal dan eksternal pada tumbuhan. Kadar abu bisa berasal dari senyawa anorganik dikandung oleh tumbuhan yang (internal) ataupun yang berasal dari lingkungan seperti pasir dan polusi (eksternal).

Simplisia kering yang didapat yaitu sebesar 1,65 kg, setelah dilakukan maserasi dan pemekatan ekstrak didapat ekstrak kental sebanyak 85,19 gram. Dari hasil tersebut didapat rendemen dengan persen rendemen sebesar 5,16%.



Gambar 1. Daun jeruk manis (dokumentasi pribadi).

Penapisan fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam simplisia daun jeruk manis. Senyawa metabolit yang diidentifikasi adalah alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid atau steroid, dan kuinon. Hasil penapisan fitokimia dapat dilihat pada Tabel 2.

Ekstrak kental yang diperoleh kemudian diuji aktivitasnya sebagai antiinflamasi. Pengujian aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan metode Winter yang bekerja dengan cara pembentukan radang pada telapak kaki tikus yang diukur menggunakan alat pletismometer (Dermiati *et al.*, 2018). Prinsip pletismometer adalah berdasarkan hukum Archimides yaitu tekanan yang diberikan sama dengan

tekanan yang dikeluarkan. Metode ini dipilih karena sederhana dan lebih mudah dilakukan tanpa keahlian khusus namun memiliki hasil yang akurat. Lambda karagenan dipilih karena dapat menimbulkan gejala inflamasi akut, dan waktu pembengkakan yang disebabkan oleh karagenan relatif pendek yaitu sekitar 3-6 jam sehingga memudahkan dalam pengamatan. Pembengkakan yang disebabkan oleh karagenan akan berangsur-angsur berkurang dalam waktu 24 jam tanpa meninggalkan bekas, selain itu pembentukan udem karagenan tidak menyebabkan kerusakan permanen pada jaringan sekitar inflamasi, memberikan respon yang lebih peka terhadap kerja dari obat antiinflamasi (Saputri & Zahara, 2016).

Tabel 1. Karakteristik simplisia daun jeruk manis

No.	Pemeriksaan	Kadar (%)	Syarat
1	Kadar air	5,73	< 10%
2	Kadar abu total	11,53	-
3	Kadar abu larut air	4,69	-
4	Kadar abu tidak larut asam	0,50	-
5	Susut pengeringan	9,16	-
6	Kadar sari larut etanol	7	-
7	Kadar sari larut air	3,78	-

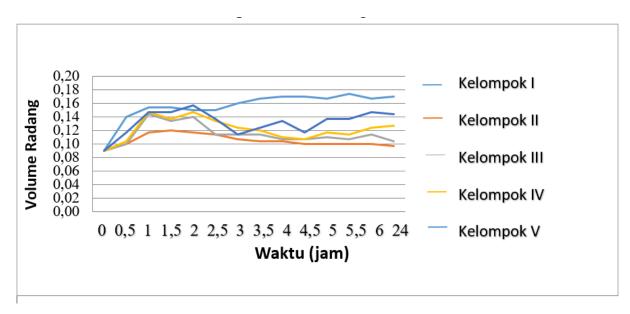
Tabel 2. Hasil penapisan simplisia dan ekstrak daun jeruk manis

No	Matabalit Calcumday	Hasil Penapisan					
No.	Metabolit Sekunder	Simplisia	Ekstrak				
1	Alkaloid	+	+				
2	Flavonoid	+	+				
3	Saponin	+	+				
4	Tanin	-	-				
5	Kuinon	-	-				
6	Steroid/ triterpenoid	+	+				

Keterangan: (+) = terdeteksi, (-) = tidak terdeteksi.

Tabel 3. Persen inhibisi radang telapak kaki tikus

Kelompok	Persen Inhibisi Peradangan pada Jam Ke-											9/ Data rata		
кеютрок	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	24	- % Rata-rata
Pembanding	80,00	57,89	52,63	65,22	65,00	80,00	82,61	77,78	83,33	86,96	88,00	86,96	91,67	76,77
Dosis 100 mg/kgBB	60,00	15,79	31,58	34,78	65,00	72,00	69,57	72,22	72,22	73,91	80,00	69,57	83,33	61,54
Dosis 150 mg/kgBB	73,33	10,53	26,32	26,09	35,00	60,00	60,87	66,67	72,22	65,22	72,00	56,52	54,17	52,23
Dosis 200 mg/kgBB	46,67	10,53	10,53	13,04	30,00	72,00	56,52	27,78	55,56	39,13	44,00	26,09	33,33	35,78



Gambar 2. Grafik hubungan waktu dengan volume radang.

Induksi karagenan menyebabkan terjadinya radang yang terdiri dari dua fase, yaitu 1-2 jam setelah diberikan injeksi karagenan, yang mengakibatkan munculnya trauma pada kulit. Fase pertama ditandai dengan lepasnya serotonin dan histamin menuju ke tempat radang selain itu juga munculnya peningkatan sintesis prostaglandin pada jaringan yang rusak. Fase kedua prostaglandin lepas kemudian dimediasi oleh bradykinin (Ramadhani & Sumiwi, 2015).

Pada penelitian ini digunakan natrium diklofenak sebagai pembanding merupakan antiinflamasi yang nonsteroid dari derivat fenil asetat yang memiliki efek farmakologi dengan menghambat mekanisme sintesis prostaglandin. Pemilihan natrium diklofenak berdasarkan penelitian bahwa natrium diklofenak dan metabolitnya mampu mencapai konsentrasi yang cukup tinggi di telapak kaki yang mengalami peradangan. Hasil uji statistik menunjukkan kelompok II memiliki perbedaan bermakna (p<0,05) dengan kelompok I. Adanya hambatan pada pembentukan udem dikarenakan natrium diklofenak menghambat sintesis prostaglandin sebelum memasuki fase ketiga (Saputri & Zahara 2016).

Volume penurunan edema pada kelompok I menunjukkan volume penurunan edema yang paling sedikit dan cenderung naik di antara kelompok perlakuan lainnya. Hal ini disebabkan karena pada kelompok tidak ı terkandung aktif zat yang dapat menurunkan volume edema. Pada

kelompok Ш menunjukkan volume penurunan edema yang baik. Hal ini karena natrium diklofenak sudah teruji secara klinis mampu menurunkan patologis inflamasi. kondisi Hasil pengamatan volume penurunan edema pada kelompok III, IV, dan V menunjukkan penurunan volume edema tikus dibandingkan kaki dengan kelompok I (Gambar 2).

Hal tersebut juga dapat dilihat pada uji statistik secara Kruskall-Wallis yang kemudian dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney dimana terdapat perbedaan bermakna (p<0,05) setelah induksi dan perlakuan. Artinya senyawa ekstrak daun jeruk manis dengan nilai dosis 100, 150, dan 200 mg/kg BB memberikan efek antiinflamasi terhadap peradangan telapak kaki tikus dibandingkan dengan kelompok I. Dari ketiga dosis yang diberikan, dosis ekstrak daun jeruk manis 100 mg/kg BB memberikan efek penekanan radang yang lebih besar dibandingkan dua dosis lainnya yaitu, dosis 150 dan dosis 200 mg/kg BB.

Dosis ekstrak daun jeruk manis sebagai antiinflamasi termasuk kategori non-dipendent doses yaitu dosis efektif terapi tidak tergantung pada kenaikan jumlah dari nilai dosis yang diberikan, melainkan kebalikan dari hal tersebut. Nilai dosis yang lebih kecil memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dengan nilai dosis yang lebih besar. Dari tiga dosis yang diujikan, dosis ekstrak daun jeruk manis 100 mg/kg BB memiliki nilai persen inhibisi yang lebih baik dibanding dua dosis ekstrak lainnya.

Peneliti belum bisa menjelaskan terkait dugaan senyawa apa dan bagaimana mekanisme aktivitas antiinflamasi pada daun jeruk manis. Namun, jika melihat hasil skrining fitokimianya, kemungkinan besar aktivitas antiinflamasi berasal dari steroid dan flavonoid yang telah banyak dilaporkan dari berbagai penelitian bahwa diduga golongan senyawa tersebut mampu memberikan efek antiinflamasi (Ramadhani & Sumiwi 2015).

Flavonoid mampu menghambat produksi nitrit oksida dan menghambat ekspresi iNOS, daya antiinflamasinya tergantung pada struktur atau subklas dari flavonoid. Selain itu, flavonoid juga menghambat akumulasi leukosit di daerah inflamasi (Ramadhani & Sumiwi 2015).

Hasil persentase radang dimulai dari 0,5 jam hingga 6 jam dan 24 jam setelah penyuntikan karagenan. Uji Mann-Whitney terhadap persentase radang digunakan untuk melihat ada tidaknya perbedaan pengaruh obat uji yaitu ekstrak daun jeruk manis dan natrium diklofenak sebagai pembanding terhadap kontrol positif (p<0,05). Hasil penelitian dilakukan yang pada kelompok pembanding natrium diklofenak menunjukkan adanya aktivitas antiinflamasi dengan menurunkan persen radang berbeda bermakna secara statistik dibandingkan dengan kontrol positif (p<0,05) pada jam ke-1 sampai jam ke-6 dan jam ke-24.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, ekstrak etanol daun jeruk manis memiliki dosis efektif sebagai antiinflamasi pada dosis 100 mg/kgBB tikus.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam serta kepada Unit Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat (UPPM), Fakultas MIPA, Universitas Garut yang telah mendanai penelitian ini.

Daftar Pustaka

Apridamayanti, P., Sanera, F., Robiyanto, R. 2018. Antiinflammatory activity of ethanolic extract from karas leaves (Aquilaria malaccensis Lamk.). Pharmaceutical Sciences and Research, 5(3):152–158.

Dermiati, T., Kamal, A., Tibe, F., Anggi, V. 2018. Uji antiinflamasi ekstrak etanol kulit batang ceremai (*Phyllanthus acidus* L. Skell) terhadap edema kaki tikus. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, XV(1):1–8.

Hao, X., Sun, W., Ke, C., Wang, F., Xue, Y.,
Luo, Z., Wang, X., Zhang, J.,
Zhang, Y. 2019.
Antiinflammatory activities of
leaf oil from *Cinnamomum*subavenium in vitro and in vivo.
BioMed Research International,
2019:article ID 1823149.

Malleshappa, P., Kumaran, R.C., Venkatarangaiah, K., Parveen, S.

- 2018. Peels of citrus fruits: a potential source of anti-inflammatory and antinociceptive agents. *Pharmacognosy Journal*, 10(6):S172–178.
- Mirani, H., Mangunsong, S. 2018. Efek antiinflamasi ekstrak daun bakung (*Crynum asiaticul* L.) pada tikus jantan setelah diinduksi karagenan. *Jurnal Kesehatan Palembang*, 13(1):42–48.
- Marbun, E.M.A., Restuati, M. 2015.
 Pengaruh ekstrak etanol daun buas-buas (*Premna pubescens*Blume) sebagai antiinflamasi pada edema kaki tikus putih (*Rattus novergicus*). *Jurnal Biosains*, 1(3):2443–1230.
- Pramitaningastuti, A.S., Anggraeny, E.N. 2017. Uji efektivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa* L.) terhadap edema kaki tikus putih jantan galur wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 13(1):8–14.
- Ramadhani, N., Sumiwi, S.A. 2015. Aktivitas antiinflamasi berbagai

- tanaman diduga berasal dari flavonoid. *Farmaka*, 14(2):111–123.
- Saputri, F.C., Zahara, R. 2016. Uji aktivitas antiinflamasi minyak atsiri daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) pada tikus putih jantan yang diinduksi karagenan. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(3):107–119.
- Sriarumtias, F.F. 2004. Pengukuran kadar betakaroten dan fenol total buah pepino kuning (Solanum muricatum Aiton). *Jurnal Farmako Bahari*, 7:12–21.
- Sriarumtias, F.F., Nafisah, F.N., Gozali, D. 2019. Splash mask formulation of tangerine (*Citrus reticulata* Blanc.) peel extract as an antioxidant. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(2):205–219.
- Suntar, I., Khan, H., Patel, S., Celano, R. 2018. An overview on *Citrus aurantium* L.: its functions as food ingredient and therapeutic agent. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018:article ID 7864269.