

Pengaruh Pemberian Kombinasi Metformin Dengan Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes

The Effect of Giving a Combination of Metformin with Red Dragon Fruit Skin Extract (*Hylocereus polyrhizus*) on Blood Glucose Levels of Diabetes Mice

Khusnul Khotimah*, Mujtahid Bin Abdul Kadir, Elfred Rinaldo Kasimo, Rochmad Krissanjaya, Fidy Larasati

Prodi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Kadiri
Jl. Selomangleng No.01 Kediri, Jawa Timur, Indonesia
khusnulk018@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Penderita diabetes melitus sangat meningkat setiap tahunnya. Penatalaksanaan penyakit diabetes mellitus memerlukan terapi yang tepat untuk mencegah peningkatan serius dan perkembangan penyakit menjadi komplikasi yang serius kemudian pencapaian tujuan terapi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi metformin dan ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar glukosa darah mencit diabetes.

Metode: Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan rancangan pre-test dan post-test with control group. Sebagai hewan uji, digunakan mencit putih jantan webster Swiss. Mereka dikelompokkan menjadi 6 kelompok, masing-masing kelompok masing-masing 4 ekor. Sebagai kelompok perlakuan dengan pemberian kombinasi metformin dan ekstrak kulit buah naga merah dengan variasi dosis 75 mg / kg BB mencit, 150 mg / kg BB mencit, 300 mg / kg BB mencit, kontrol positif. Untuk metformin 65 mg / kg BB mencit, ekstrak kontrol komparatif kulit buah naga merah 150 mg / kg BB mencit dan kontrol negatif 0,5% Na CMC diberikan per oral sekali sehari selama 14 hari. Analisis data menggunakan metode One Way Anova dilanjutkan dengan metode Last Significant Difference (LSD).

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa persentase penurunan kadar glukosa darah tertinggi yaitu 81% pada kelompok kombinasi dengan dosis ekstrak 300 mg / kg BB mencit yang berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol pembanding.

Kata kunci: Diabetes melitus, metformin, ekstrak kulit naga merah, aloksan.

ABSTRACT

Background: People with diabetes mellitus extremely increase every year. Management of diabetes mellitus disease requires appropriate therapy to prevent serious increasing and

Article History:

Received: Desember 09, 2020; Revised: Januari 15, 2021; Accepted: Maret 18, 2021

progressing the disease to be serious complication then the achievement of therapy goals.

Aims: *This study aims to determine the effect of giving a combination of metformin and red dragon fruit peel extract (*Hylocereus polyrhizus*) on blood glucose levels of diabetic mice.*

Methods: *This type of research is an experimental study with a pre-test and post-test design with a control group. As the test animal, Swiss Webster male white mice were used. They were grouped into 6 groups, each with 4 tails for each group. As the treatment group by giving of a combination of metformin and red dragon fruit peel extract with various doses of 75 mg/kg body weight for mice, 150 mg/kg body weight for mice, 300 mg/kg body weight for mice, positive control for metformin 65 mg/kg BW for mice, comparative control extracts red dragonfruit peel 150 mg/kg BW of mice and negative control 0.5% Na CMC was given orally once a day for 14 days. Data analysis used the One Way Anova method followed by the Last Significant Difference (LSD) method.*

Results: *The results showed that the percentage of the highest reduction in blood glucose levels was 81% in the combination group with an extract dose of 300 mg/kg BW of mice which was significantly different from the negative control group and the comparison control group..*

Keywords : *Diabetes mellitus, metformin, extract of red dragon peel, alloxan.*

PENDAHULUAN

Penderita penyakit diabetes mellitus di beberapa negara berkembang terus meningkat setiap tahunnya. Penderita diabetes di dunia diperkirakan akan mencapai 366 juta jiwa pada tahun 2030 dari 171 juta jiwa pada tahun 2000 (Wulandari, 2016). Indonesia menempati posisi ke-empat di dunia setelah India, China, dan Amerika Serikat sebagai negara dengan pengidap penyakit diabetes mellitus terbanyak (Djuwarno & Abdulkadir, 2019). Angka kejadian diabetes mellitus di Indonesia naik dari 6,9 persen pada tahun 2013, menjadi 8,5% pada tahun 2018. Penderita diabetes mellitus di Jawa Timur mencapai seratus lima puluh satu juta jiwa dan 7,7% diantaranya tidak melakukan pengobatan atas penyakit diabetes mellitus yang dideritanya (Risksdas, 2018).

Penatalaksanaan penyakit diabetes mellitus membutuhkan terapi yang tepat untuk mencegah berkembangnya penyakit menjadi komplikasi serius serta tercapainya tujuan terapi. Pengendalian kadar glukosa darah yang baik merupakan salah satu parameter tercapainya keberhasilan terapi (KEMENKES RI, 2019).

Obat pilihan pertama untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2 adalah metformin (Syamsul *et al.*, 2011). Pengobatan menggunakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) mempunyai efek samping yang harus diwaspadai diantaranya adalah diare, pusing, sakit kepala, mual dan muntah (Prasetyo, 2016). Sedangkan pengobatan tunggal menggunakan obat tradisional tidak direkomendasikan oleh Komite Etik Departemen Kesehatan Republik Indonesia, karena diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang penatalaksanaannya harus menggunakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) (Syamsul *et al.*, 2011). Oleh karena itu diperlukan pengobatan alternatif yang dapat meminimalisir timbulnya efek samping yang membahayakan bagi tubuh

Article History:

Received: Desember 09, 2020; Revised: Januari 15, 2021; Accepted: Maret 18, 2021

(Theresia *et al.*, 2017).

Tanaman yang dapat digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus salah satunya adalah kulit buah naga merah (Elvina R, 2016; Mahargyani, 2019; Nur Laxmi, Tjandrakirana, & Kuswanti, 2017). Buah naga belakangan ini banyak diminati masyarakat Indonesia, akan tetapi kulitnya hanya berakhir sebagai limbah. Filtrat kulit buah naga merah dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit. Kulit buah nagamerah dapat menurunkan kadar glukosa darah karena mengandung senyawa fenolik, flavonoid, antosianin dan triterpenoid (Nur Laxmi *et al.*, 2017).

Dari latar belakang di atas, ada dua hal yang mendorong penulis untuk melakukan pengembangan penelitian dari penelitian-penelitian terdahulu. Pertama, pendayagunaan kulit buah naga yang diduga memiliki potensi besar untuk di eksplorasi dalam upaya penemuan obat baru dan kebiasaan sebagian besar masyarakat Indonesia yang mengkonsumsi obat tradisional bersamaan dengan obat sintetis. Selanjutnya penulis bermaksud mengkaji aktifitas kadar glukosa dengan membandingkan kombinasi metformin- ekstrak kulit buah naga merah terhadap metformin tunggal. Aktifitas penurunan glukosa darah tersebut akan dilakukan pada mencit yang diinduksi menggunakan aloksan.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimen dengan rancangan *Pre-test and Post-test with control group*. Sebagai hewan uji digunakan mencit putih jantan galur *swiss webster* dikelompokkan menjadi 6 kelompok masing-masing 4 ekor untuk setiap kelompok.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain timbangan analitik, blender, kertas saring, cawan penguap, oven (*Bio One*), botol maserasi, kaca arloji, spatel, batang pengaduk, tabung pereaksi (*Pyrex*), corong kaca (*Herma*), spuit (*Onemed*), suntik oral, labu ukur (*Pyrex*), pisau bedah (*Braun*), kapas, test strip glukosa darah (*Easy Touch*), glucometer (*Easy Touch*), mortir dan stamper.

Bahan

Bahan uji yang dipakai dalam penelitian ini adalah ekstrak kulit buah naga merah. Pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi adalah etanol 96%. Bahan kimia yang digunakan untuk identifikasi kandungan kimia dari ekstrak kulit buah naga merah adalah kloroform, asam asetat anhidrat (Merck), serbuk magnesium (CV JRP), asam klorida (CV JRP), ferri klorida, asam sulfat pekat (SAP Chemical), pereaksi *dragendroff* (Mediss) dan pereaksi *mayer* (Mediss). Bahan lain yang digunakan dalam penelitian ini adalah air panas, Na CMC, NaCl 0,9% (Otsuka), etanol 70%, aquadest (Otsuka), aloksan dan metformin.

Pembuatan ekstrak kental

Pada penelitian ini pembuatan ekstrak kulit buah naga merah dilakukan dengan metode

Article History:

Received: Desember 09, 2020; Revised: Januari 15, 2021; Accepted: Maret 18, 2021

maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Pelarut ditambahkan dengan perbandingan 1:10. Maserasi dilakukan dalam waktu 3 x 24 jam pada wadah tertutup rapat pada suhu ruangan sambil sesekali dilakukan pengadukan. Pada hari ketiga dilakukan penyaringan kemudian filtrat diuapkan di dalam oven pada suhu 50°C sampai diperoleh ekstrak kental.

Skrining fitokimia

Ekstrak yang diperoleh kemudian dilakukan uji kualitatif terhadap adanya senyawa flavonoid, fenolik, saponin, triterpenoid, alkaloid, dan tannin.

Pengujian antidiabetes

Sebelum dilakukan induksi, mencit terlebih dulu dipuasakan selama ± 8 jam. Kadar glukosa darah terlebih dulu diukur sebelum dilakukan induksi. Induksi aloksan diberikan secara *intraperitoneal* dengan dosis 150 mg/kg BB mencit (Rosmiati & Fernando, 2017). Kadar glukosa darah mencit diukur kembali pada hari ke 3 untuk memastikan bahwa mencit sudah hiperglikemia. Mencit yang mengalami kenaikan kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL dinyatakan sebagai mencit yang diabetes. Sebagai kelompok perlakuan adalah pemberian kombinasi metformin dan ekstrak kulit buah naga merah dengan variasi dosis 75 mg/kg BB mencit, 150 mg/kg BB mencit, 300 mg/kg BB mencit, kontrol positif metformin 65 mg/kg BB mencit, kontrol pembanding ekstrak kulit buah naga merah 150 mg/kg BB mencit dan kontrol negatif Na CMC 0,5% diberikan secara oral sebanyak 1x sehari rutin selama 14 hari. Kadar glukosa darah diukur pada hari ke 14 setelah pemberian bahan uji untuk mengetahui penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian bahan uji.

Analisis data

Data yang diperoleh selama perlakuan kemudian dilakukan uji homogenitas dan uji normalitas secara statistik menggunakan aplikasi SPSS. Uji homogenitas dilakukan menggunakan metode *Levene*, sedangkan uji normalitas dilakukan menggunakan metode *Shapiro-Wilk*. Apabila data yang diperoleh memiliki varian homogen dan terdistribusi normal, selanjutnya dilakukan analisa data menggunakan metode analisis *One Way Anova*. Apabila data yang diperoleh tidak memiliki varian yang homogen dan tidak terdistribusi normal maka Analisa data dilakukan menggunakan metode analisis *Kruskal-Wallis* kemudian dilanjutkan dengan uji *Man-Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak kental yang diperoleh dari proses ekstraksi ini sebanyak 24,9 Gram dengan persentase rendeman ekstrak 5,93%. Sebelum ekstrak diberikan pada hewan uji terlebih dahulu dilakukan penapisan fitokimia untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terkandung didalam ekstrak. Dari penapisan fitokimia yang dilakukan, diketahui bahwa ekstrak etanol kulit buah naga merah ini mengandung senyawa fenolik, flavonoid, triterpenoid, tanin, alkaloid dan saponin.

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit jantan galur *swiss webster*. Metode induksi yang dipilih pada penelitian ini adalah metode induksi aloksan. Sebelum dilakukan proses induksi mencit terlebih dahulu dipuasakan dan diukur kadar glukosa darah awal. Pemberian aloksan dilakukan secara intraperitoneal karena pemberian dengan rute

Article History:

Received: Desember 09, 2020; Revised: Januari 15, 2021; Accepted: Maret 18, 2021

tersebut lebih bisa ditoleransi oleh hewan uji dibandingkan pemberian dengan rute yang lain. Pada hari ketiga setelah alokasi diberikan pada hewan uji, kadar glukosa darah kembali diukur untuk memastikan semua hewan uji mengalami hiperglikemia. Mencit yang mengalami hiperglikemia ≥ 200 mg/dL merupakan mencit diabetes dan diberikan bahan uji sesuai kelompok perlakuan.

Kelompok kontrol positif pada penelitian ini menggunakan metformin. Kontrol positif digunakan sebagai pembanding untuk melihat pengaruh antidiabetika oral yang telah terbukti khasiatnya dalam menurunkan kadar glukosa darah. Metformin merupakan obat pilihan pertama dalam pengobatan diabetes. Pemberian metformin dengan cara disuspensikan dengan zat pensuspensi Na CMC 0,5%. Na CMC dipilih dikarenakan sistem pencernaan mencit tidak memiliki enzim selulase, sehingga penggunaan Na CMC tidak akan berpengaruh pada kadar glukosa darah hewan uji (Djuwarno & Abdulkadir, 2019). Pemberian ekstrak kulit buah naga merah juga digunakan sebagai faktor koreksi, untuk melihat efek sinergis atau antagonis yang dihasilkan oleh kombinasi metformin dengan ekstrak kulit buah naga merah dalam menurunkan kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah diukur pada hari ke 14 setelah pemberian bahan uji untuk mengetahui penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian bahan uji. Sedangkan sebagai kontrol negatif hanya diberikan Na CMC. Kelompok kontrol negatif diperlukan untuk mengetahui penurunan kadar glukosa darah dalam keadaan normal selama penelitian.

Berikut adalah hasil pengukuran dan grafik profil kadar glukosa darah rata-rata setiap kelompok uji

KODE	KGD AWAL	KGD POST INDUKSI	KGD HARI KE-14
K-	97.50 \pm 11.03	547.75 \pm 56.92	560.75 \pm 20.50
K+	91.5 \pm 11.73	262.8 \pm 29.48	118.8 \pm 13.52
P1	82.5 \pm 5.80	393.8 \pm 65.95	225.3 \pm 45.57
P2	91.5 \pm 8.66	491 \pm 96.60	190 \pm 36.14
P3	100.5 \pm 13.20	463 \pm 22.77	136.75 \pm 14.36
P4	100.75 \pm 14.59	594.75 \pm 10.50	113 \pm 9.63

Data ditampilkan dalam bentuk rerata \pm standar deviasi

Keterangan:

K- : Kontrol negatif Na CMC

K+ : Kontrol positif metformin 65 mg/kg BB mencit

P1 : Ekstrak kulit buah naga merah 150 mg/kg BB mencit.

P2 : Ekstrak kulit buah naga merah 75 mg/kg BB mencit dan metformin 65 mg/kg BB mencit

P3 : Ekstrak kulit buah naga merah 150 mg/kg BB mencit dan metformin 65 mg/kg BB mencit

P4 : Ekstrak kulit buah naga merah 300 mg/kg BB mencit dan metformin 65 mg/kg

Article History:

Received: Desember 09, 2020; Revised: Januari 15, 2021; Accepted: Maret 18, 2021

BB mencit

KGD AWAL : Hari ke-0 sebelum dilakukan proses induksi

KGD POST INDUKSI : Hari ke-3 setelah
dilakukan proses induksi

KGD HARI KE-14 : Hari ke-14 setelah pemberian bahan uji

Presentase penurunan kadar

Kelompok kontrol positif pada penelitian ini menggunakan metformin. Kontrol positif digunakan sebagai pembanding untuk melihat pengaruh antidiabetika oral yang telah terbukti khasiatnya dalam menurunkan kadar glukosa darah. Metformin merupakan obat pilihan pertama dalam pengobatan diabetes. Pemberian metformin dengan cara disuspensikan dengan zat pensuspensi Na CMC 0,5%. Na CMC dipilih dikarenakan sistem pencernaan mencit tidak memiliki enzim selulase, sehingga penggunaan Na CMC tidak akan berpengaruh pada kadar glukosa darah hewan uji (Djuwarno & Abdulkadir, 2019). Pemberian ekstrak kulit buah naga merah juga digunakan sebagai faktor koreksi, untuk melihat efek sinergis atau antagonis yang dihasilkan oleh kombinasi metformin dengan ekstrak kulit buah naga merah dalam menurunkan kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah diukur pada hari ke 14 setelah pemberian bahan uji untuk mengetahui penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian bahan uji. Sedangkan sebagai kontrol negatif hanya diberikan NaCMC. Kelompok kontrol negatif diperlukan untuk mengetahui penurunan kadar glukosa darah dalam keadaan normal selama penelitian.

Dari hasil penelitian dapat diketahui bahwa presentase penurunan kadar glukosa darah paling besar adalah pada kelompok kombinasi dengan dosis ekstrak terbesar (81%) kemudian pada kelompok kombinasi dengan dosis ekstrak sedang (70%) dan kelompok kombinasi dengan dosis ekstrak terkecil (61%). Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa penurunan hasil kadar glukosa darah bersifat *dose-dependent*, dimana peningkatan dosis ekstrak menyebabkan peningkatan efek penurunan kadar glukosa darah pada hewan uji. Sedangkan pada kelompok pemberian metformin tunggal memberikan persentase penurunan kadar glukosa darah yang lebih rendah (55%). Pemberian kombinasi metformin dengan ekstrak kulit buah naga memberikan persentase penurunan kadar glukosa darah yang lebih banyak diduga karena efek dari senyawa bahan alam yang bersinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Data hasil pengukuran kadar glukosa darah dianalisis secara statistic menggunakan program SPSS 25.00 for windows. Uji yang pertama dilakukan adalah uji normalitas. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah data di setiap kelompok uji memiliki sebaran yang normal atau tidak. Pada penelitian ini uji normalitas dilakukan menggunakan metode *Shapiro Wilk* karena jumlah sampel kurang dari 50. Hasil dari uji normalitas pada kelompok kontrol negatif adalah $p=0,444$, pada kelompok kontrol positif adalah $p=0,885$, pada kelompok pemberian ekstrak kulit buah naga tunggal adalah $p=0,690$, pada kelompok pemberian kombinasi dengan dosis ekstrak terkecil adalah $p=0,161$, pada kelompok pemberian kombinasi dengan dosis sedang adalah

Article History:

Received: Desember 09, 2020; Revised: Januari 15, 2021; Accepted: Maret 18, 2021

$p=0,462$ dan pada kelompok pemberian dengan dosis ekstrak terbesar adalah $p=0,863$. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa sebaran seluruh hewan uji terdistribusi normal dengan nilai signifikansi $\geq 0,05$. Analisis dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan metode *Levene*. Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui, apakah data yang diperoleh dari setiap kelompok memiliki varian yang homogen. Hasil dari uji homogenitas diketahui bahwa data antar kelompok sama atau homogen dengan nilai signifikansi $\geq 0,05$ yaitu $p = 0,071$.

Analisa data yang selanjutnya dilakukan adalah uji parametrik menggunakan metode *One Way Anova* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok. Dari hasil uji didapatkan angka signifikansi 0,000 yang berarti semua data dari kelompok berbeda secara signifikan. Maka dapat disimpulkan pemberian bahan uji dengan dosis yang berbeda memberikan perbedaan yang signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diabetes. Setelah itu dilanjutkan dengan uji LSD untuk menentukan kelompok mana yang memberikan nilai berbeda secara bermakna dengan kelompok lainnya.

Hasil pengujian LSD menunjukkan hasil bahwa pada kelompok kontrol negatif ada perbedaan secara signifikan dengan semua kelompok perlakuan, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua perlakuan baik pemberian metformin tunggal, ekstrak tunggal maupun kombinasi metformin dengan ekstrak kulit buah naga merah dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit diabetes. Jika dibandingkan dengan kontrol positif kelompok perlakuan P1 dan P2 memberikan hasil yang berbeda bermakna yaitu P1 adalah $p=0,000$ dan P2 adalah $p=0,001$ sedangkan jika dibandingkan dengan kelompok P3 dan P4 memberikan hasil yang tidak berbeda bermakna ($p \geq 0,05$) yaitu P3 adalah $p=0,353$ dan P4 adalah $p=0,764$. Dengan itu dapat ditarik kesimpulan bahwa kelompok perlakuan P1 dengan pemberian ekstrak kulit buah naga tunggal mempunyai efek penurunan kadar glukosa lebih kecil dibandingkan kontrol positif, kemudian kelompok perlakuan P2 yaitu pemberian kombinasi dengan dosis ekstrak terkecil memberikan persentase penurunan kadar glukosa darah lebih besar dan berbeda bermakna dari kelompok kontrol positif, sedangkan pada kelompok perlakuan P3 yaitu pemberian kombinasi dengan dosis ekstrak dan P4 yaitu pemberian kombinasi dengan dosis ekstrak terbesar memberikan efek penurunan kadar gula darah yang lebih baik tetapi tidak berbeda bermakna.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Pemberian kombinasi metformin dengan ekstrak kulit buah naga merah memberikan pengaruh penurunan kadar glukosa darah terhadap mencit yang diabetes dengan persentase penurunan kadar glukosa pada kelompok kombinasi dengan dosis ekstrak terbesar sebanyak 81% kemudian pada kelompok kombinasi dengan dosis ekstrak sedang sebanyak 70% dan kelompok kombinasi dengan dosis ekstrak terkecil sebanyak 61%.
2. Pemberian kombinasi metformin dengan ekstrak kulit buah naga merah lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit yang diabetes dibandingkan

Article History:

Received: Desember 09, 2020; Revised: Januari 15, 2021; Accepted: Maret 18, 2021

pemberian metformin tunggal atau pemberian ekstrak kulit buah naga merah tunggal.

REFERENSI

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, W., & Handayani, D. (2017). *Skrining Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Fraksi Dari Kulit Bantang Jarak (Ricinus Communis L.). Alotrop*, 1(2), 117–122.
- Djuwarno, E. N., & Abdulkadir, W. (2019). *Penurunan Kadar Glukosa Mencit*. 1, 8–13.
- Dwi, C., Ira, F., & Ikhda, C. (2015). *Efek Farmakologi Infusa Biji Melinjo (Gnetum Gnemon L.) Sebagai Antihiperqlikemia Pada Mencit (Mus Musculus) Yang Diinduksi Dextrosa Monohidrat 40 % Pharmacology Effects Of Melinjo Seeds (Gnetum Gnemon L.) Infusion As Antihyperglycemia In Mice (Mus Musculus). Farmakologi*, 2(1), 16.
- Elvina R, Devi. (2016). *Efek Pemberian Seduhan Kulit Buah Naga Merah Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Separague Dawley Hiperqlikemia*. 5(Jilid 4), 475–483.
- Etuk, E. . (2010). *Animals Models For Studying Diabetes Mellitus. Electrophoresis*, 32(6–7), 782–783. <https://doi.org/10.1002/elps.201000583>
- Infodatin. (2018). Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. *Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan Ri*, 1–8.
- Irdalisa. (2015). *Profil Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Setelah Penyuntikan Aloksan Sebagai Hewan Model Hiperqlikemik. Jurnal Edubio Tropika*, 3(1), 25–28.
- Kartika, A. . ., Siregar, H. C. ., & Fuah, A. (2013). *Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (Rattus Norvegicus) Dan Mencit (Mus Musculus) Di Fakultas Peternakan Ipb Business. Ilmu Produksi Dan Teknologi Hasil Peternakan*, 01(3), 147–154.
- Kemenkes Ri. (2019). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Pada Diabetes Melitus*.
- Meidayanti Putri, N., Gunawan, I., & Suarsa, I. (2015). *Aktivitas Antioksidan Antosianin Dalam Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Super Merah (Hylocereus Costaricensis) Dan Analisis Kadar Totalnya. Jurnal Kimia*, 9(2), 243–251.
- Nugrahani, S. S. (2013). *Analisis Perbandingan Efektifitas Ekstrak Akar, Batang, Dan Daun Herba Meniran Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit*. 3(1),

Article History:

Received: Desember 09, 2020; Revised: Januari 15, 2021; Accepted: Maret 18, 2021

1–10.

Nur Laxmi, S., Tjandrakirana, T., & Kuswanti, N. (2017). *Pengaruh Filtrat Kulit Buah Naga Merah (Hylocereus Polyrhizus) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit (Mus Musculus) Yang Diinduksi Glukosa. Lenterabio, 6(1).*

Perkeni. (2015). *Kriteria Diagnostik Dm Tipe 2. In Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia.*

Prasetyo, A. (2016). *Perbandingan Efek Hipoglikemik Infusa Daun Kembang Bulan (Tithonia Diversifolia (Hamsley) A . Gray) Dan Metformin Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan. 43(2), 91–94.*

Raza, Denny Pratama. (2018). *Efek Antihiperqlikemi Ekstrak Etanolik Buah Naga Merah (Hylocereus Polyhizus) Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Aloksan. Journal Of Chemical Information And Modeling, 53(9), 1689–1699.*
<https://doi.org/10.1017/Cbo9781107415324.004>

Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). *Agen Diabetagonik Streptozotocin Untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. Buletin Veteriner Udayana, 10(2), 116.*

Article History:

Received: Desember 09, 2020; Revised: Januari 15, 2021; Accepted: Maret 18, 2021