

UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK n-HEKSAN KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus*)

Wikan Mahargyani

Stikes Jenderal Achmad Yani Cimahi, Jalan Terusan Jenderal Sudirman Cimahi

E-mail: wikan.mahargyani@gmail.com

Diterima: 11 Oktober 2018. Disetujui: 17 Januari 2019. Dipublikasikan: 30 Januari 2019

DOI: 10.30870/educhemia.v4i1.3958

Abstract: The inhibition from peel of red dragon fruits (*Hylocereus polyrhizus*) on α -glucosidase enzyme activity has been carried out. This study aims to determine the ability of peel extract as an inhibitor on enzymatic activity that occurs in glucose formation. Steps taken in this study include extraction of peel using ethanol and continued fractionation using n-hexane. N-hexane extract was tested using the mechanism of inhibition of α -glucosidase enzyme activity. Acarbose solution was used as a positive control in this test. The results showed that the dragon fruit extract of n-hexane fraction had IC_{50} of 194.11 ppm, while the acarbose of 5.6 ppm. The smaller the IC_{50} value indicates that the resistance is getting better.

Keywords: Red Dragon Fruit (*Hylocereus polyrhizus*); α -glucosidase; Antidiabetic

Abstrak: Telah dilakukan pengujian terhadap penghambatan ekstrak n-heksan kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap aktivitas enzim α -glukosidase. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan ekstrak kulit buah merah sebagai inhibitor pada aktivitas enzimatis yang terjadi pada pembentukan glukosa secara in vitro. Langkah yang dilakukan pada penelitian ini meliputi ekstraksi kulit buah naga menggunakan pelarut etanol dan dilanjutkan fraksinasi menggunakan n-heksan. Selanjutnya ekstrak n-heksan diuji menggunakan mekanisme penghambatan aktivitas enzim α -glukosidase. Larutan akarbose digunakan sebagai kontrol positif pada pengujian ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah naga fraksi n-heksan memiliki IC_{50} sebesar 194,11 ppm, sedangkan akarbose sebesar 5,6 ppm. Semakin kecil nilai IC_{50} menandakan bahwa daya hambatnya semakin baik.

Kata kunci: Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*); α -glukosidase; Antidiabetes

PENDAHULUAN

Menurut Infodatin (2014), diabetes merupakan penyakit tidak menular, namun memiliki prevalensi yang terus meningkat dari tahun ke tahun. Estimasi terakhir dari IDF (*International Diabetes Federation*), terdapat 382 juta orang hidup dengan diabetes di dunia pada tahun 2013. Jumlah ini diperkirakan meningkat menjadi 592 juta orang pada tahun 2035.

Data WHO menyebutkan bahwa diabetes menjadi penyebab 1,5 juta kematian pada tahun 2012 dan pada tahun 2014 diperkirakan terdapat 422 juta orang dewasa di dunia hidup dengan diabetes. Prevalensinya meningkat dari 4,7% menjadi 8,5% dari populasi orang dewasa sejak tahun 1980. Hal ini sejalan dengan meningkatnya faktor resiko seperti masalah berat badan berlebih atau obesitas. Negara dengan pendapatan per kapita rendah dan menengah memiliki prevalensi diabetes lebih tinggi dibanding negara dengan pendapatan per kapita tinggi (WHO, 2016).

Jumlah penderita diabetes di Indonesia terus mengalami peningkatan, sehingga Indonesia menempati urutan ke-7 setelah Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia, dan Meksiko. Pada tahun 2030 diperkirakan jumlahnya meningkat hingga 21,3 juta jiwa (Riskesdas, 2013).

Data ini menunjukkan bahwa diabetes merupakan salah satu penyakit tidak menular yang perlu mendapat perhatian dari masyarakat umum maupun pemerintah terkait upaya pencegahan dan penanganannya.

Secara etiologis diabetes menurut *American Diabetes Association* dibagi menjadi 4 jenis yaitu diabetes Tipe I (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ IDDM*) dan Tipe II (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ NIDDM*), DM tipe lain, dan DM Gestasional (ADA, 2010). Diabetes Tipe I terjadi karena faktor genetik yang pada umumnya dimiliki sejak kecil dan memerlukan insulin untuk mengendalikan kadar gula darah, sedangkan diabetes Tipe II umumnya dialami oleh orang dewasa (Perkeni, 2015). DM tipe lain dapat terjadi karena defek genetik dari fungsi sel beta dan kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, imbas obat atau zat kimia, infeksi, dan sindrom genetik lainnya. DM Gestasional dapat terjadi selama masa kehamilan yang biasanya pada trimester kedua dan ketiga (ADA, 2010).

Diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan terjadinya komplikasi metabolik akut maupun kronik. Pada penderita diabetes Tipe II, gula darah dapat dikendalikan dengan membiasakan

gaya hidup sehat dan menggunakan OHO (Obat Hipoglikemik Oral) sebagai pelengkap dari diet (Ndraha, 2014).

Terdapat beberapa tipe obat yang umum digunakan untuk mengendalikan kadar gula dalam darah. Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia dibagi menjadi 5 golongan yaitu memacu sekresi insulin (*Insulin Secretagogue*), meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, menghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan, menghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*), dan menghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Co-transporter 2*). Diabetes merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan dan jika tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan komplikasi seperti kerusakan saraf (*Neuropati*), kerusakan mata (*Retinopati*), penyakit jantung koroner (PJK), stroke, gangguan pada hati, penyakit paru, gangguan saluran cerna, dan infeksi (Ndraha, 2014).

Penggunaan obat antidiabetes yang aman dan tidak memiliki banyak efek samping sangat diperlukan, mengingat pengobatannya bersifat jangka panjang. Saat ini pengobatan diabetes banyak menggunakan obat sintesis yang dapat menimbulkan terjadinya kerusakan organ secara permanen. Terapi obat diabetes secara medis juga memerlukan biaya yang relatif mahal. Dua faktor tersebut

menjadi pemicu tingginya angka kematian penderita. Hal ini menjadikan masyarakat mulai beralih pada pengobatan alternatif maupun tradisional dengan mengonsumsi tanaman berkhasiat obat yang cenderung mudah diperoleh dan memiliki efek samping yang rendah (Rahimi, 2015).

Buah naga merupakan salah satu tanaman yang dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes (Ajie, 2015). Hal ini berkaitan dengan senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. Penelitian yang dilakukan oleh Yufita, Zulfalina, dan Noor (2016), menemukan bahwa kulit buah naga merah memiliki kandungan senyawa antioksidan berupa vitamin C, flavonoid, tanin, alkaloid, steroid, dan saponin.

Salah satu senyawa aktif yang diduga memiliki aktivitas hipoglikemik adalah flavonoid dengan kemampuannya sebagai antioksidan (Ajie, 2015). Senyawa ini dapat meningkatkan sensitivitas insulin karena mampu menghambat kerusakan sel β sebagai penghasil insulin (Panjuantiningrum, 2010). Menurut Widowati (2008), senyawa antioksidan alami maupun sintetis dapat mencegah terjadinya komplikasi pada penderita diabetes dan mengontrol kadar glukosa darah.

Penelitian untuk mencari golongan senyawa yang memiliki aktivitas hipoglisemik baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dari berbagai tanaman di Indonesia yang secara tradisional diyakini memiliki aktivitas antidiabetes perlu dilakukan (Widowati, 2008). Beberapa penelitian melaporkan bahwa ekstrak buah naga dapat menurunkan kadar gula darah secara *in vivo* (Hadi, *et al.* 2012; Mallhi, *et al.* 2015; Paw, *et al.* 2017). Namun belum dipelajari tentang mekanisme dan daya inhibisi dari senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak tersebut. Salah satu cara untuk menurunkan glukosa darah adalah dengan menunda kenaikan glukosa darah dengan mekanisme penghambatan aktivitas enzim α -glukosidase. Pada penelitian ini bagian yang digunakan adalah kulit buah sebagai upaya untuk mengoptimalkan pemanfaatan seluruh bagian buah, dimana selama ini bagian kulit selalu dibuang.

Berdasarkan hal tersebut, pengujian secara *in vitro* mengenai aktivitas antidiabetes ekstrak kulit buah naga melalui pengkajian salah satu mekanisme penundaan kenaikan glukosa darah berupa inhibisi terhadap aktivitas α -glukosidase perlu dilakukan. Hal ini sebagai langkah awal untuk mencari

ekstrak buah naga yang aktif sebagai kandidat untuk pengobatan diabetes.

METODE

Bahan-bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*), kertas saring, akuades, etanol, n-heksana,, buffer fosfat pH 6,8, enzim α -glukosidase, akuabides, p-NPG (*p*-Nitrophenyl- α -D glucopyranoside), akarbose, BSA (Bovin Serum Albumin), natrium karbonat, DMSO (dimetil sulfoksida). Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *rotary evaporator*, neraca analitik, blender, peralatan gelas laboratorium, oven, spektrofotometer UV-Vis, mikropipet.

Preparasi Ekstrak Buah Naga Merah (Hylocereus polyrhizus)

Buah naga dicuci terlebih dahulu, kemudian pisahkan antara kulit dan daging buahnya. Bagian kulit dipotong tipis-tipis lalu dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C untuk mengurangi kadar airnya. Kulit buah naga kering kemudian dihaluskan dan dimaserasi menggunakan pelarut etanol dengan perbandingan antara simplisia dan pelarut 1 : 3. Maserasi dilakukan selama 3 x 24 jam. Setiap 24 jam dilakukan penyaringan dan simplisia direndam

kembali dengan pelarut yang baru. Filtrat hasil maserasi digabung dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* untuk memperoleh ekstrak kental.

Ekstrak n-heksana diperoleh dengan cara ekstrak kental dilarutkan kembali menggunakan akuades dengan perbandingan 1 : 5 antara ekstrak dan pelarutnya. Larutan sampel kemudian diekstraksi menggunakan n-heksana sebanyak 5 x 50 mL. Filtrat yang diperoleh kemudian diuapkan untuk memperoleh ekstrak kental dari fraksi n-heksana.

Pembuatan Larutan Substrat

Substrat dengan konsentrasi 15 mM dibuat dengan melarutkan p-NPG (*p*-Nitrophenyl- α -D glucopyranoside) sebanyak 0,226 gram dalam 50 mL akuabides secara analitik.

Pengujian Aktivitas Penghambatan Enzim α -Glukosidase

Sebelumnya disiapkan larutan enzim dan inhibitor (ekstrak dan akarbosa) yang dilarutkan dalam buffer fosfat pH 6,8.

Pengujian Blangko

Sebanyak 5 μ L DMSO (dimetil sulfoksida) ditambah dengan buffer fosfat 245 μ L dan PNPG 125 μ L. Campuran yang telah diinkubasi selama 5 menit

pada suhu 37°C, ditambah dengan 125 μ L larutan enzim dan diinkubasi kembali selama 15 menit pada suhu 37°C. Setelah inkubasi selesai, pada campuran ditambahkan 1000 μ L natrium karbonat sebagai stop solution. Sampel yang berwarna kuning kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang 400 nm.

Pengujian Kontrol

Sebanyak 5 μ L DMSO (dimetil sulfoksida) ditambah dengan buffer fosfat 245 μ L dan PNPG 125 μ L. Setelah dilakukan inkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C, ditambahkan 1000 μ L natrium karbonat dan diinkubasi kembali selama 15 menit pada suhu 37°C. Setelah inkubasi selesai, ditambahkan 125 μ L larutan enzim. Sampel diukur absorbansinya pada panjang gelombang 400 nm.

Pengujian Sampel

Sebanyak 5 μ L sampel berupa ekstrak dan akarbosa (berbagai konsentrasi) ditambah dengan buffer fosfat 245 μ L dan PNPG 125 μ L. Setelah dilakukan inkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C, ditambahkan 125 μ L larutan enzim dan diinkubasi kembali selama 15 menit pada suhu 37°C. setelah inkubasi selesai, ditambahkan 1000 μ L

natrium karbonat. Sampel diukur absorbansinya pada panjang gelombang 400 nm. Kekuatan penghambatan aktivitas enzim α -glukosidase dihitung dengan persamaan berikut :

$$\text{Inhibisi (\%)} = \frac{(\text{Absorban kontrol}) - (\text{Absorban sampel})}{\text{Absorban kontrol}} \times 100\%$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tahap awal dari penelitian ini adalah ekstraksi kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) menggunakan pelarut etanol. Dari hasil maserasi diperoleh ekstrak kental kulit sebanyak 26,3 gram. Ekstrak etanol kemudian dilarutkan kembali menggunakan akuades dan dilakukan ekstraksi partisi menggunakan n-heksan, sehingga diperoleh ekstrak berupa cairan kental berwarna coklat tua sebanyak 0,368 gram. Selanjutnya uji fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa aktif dalam ekstrak kulit buah naga. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak mengandung senyawa flavonoid, saponin, terpenoid, dan steroid.

Flavonoid sebagai salah satu senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak kulit buah naga merupakan salah satu antioksidan yang dilaporkan memiliki aktivitas hipoglikemik (Panjuantiningrum, 2010). Flavonoid

dapat mencegah komplikasi atau progresifitas DM dengan cara membersihkan radikal bebas yang berlebihan, memutuskan rantai reaksi radikal bebas, mengikat ion logam (*chelating*) dan memblokir jalur poliol dengan menghambat enzim aldose reduktase (Sasmita, *et al.* 2017).

Ekstrak n-heksana selanjutnya diuji daya hambatnya sebagai inhibitor pada mekanisme penghambatan aktivitas enzim α -glukosidase. Senyawa aktif dalam ekstrak yaitu flavanoid diduga memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim α -glukosidase melalui pembentukan ikatan hidrosilasi dan substitusi pada cincin β . Prinsip penghambatan ini serupa dengan akarbose yang umum digunakan untuk penderita diabetes sebagai pengontrol kadar gula darah (Taufiqurohman, 2015).

Akarbose sebagai antihiperlikemia bekerja secara kompetitif, melakukan penghambatan reversibel pada pankreas α -amilase dan membran mengikat enzim α -glukosidase pada usus (Bayer, 2011). Mekanisme kerja obat ini yaitu dengan menunda hidrolisis karbohidrat, disakarida, dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa (Ridwan, *et al.* 2012). Pada beberapa penelitian (Yuefei, *et al.* 2012; Luo, *et al.* 2012; dan

Pujiyanto, *et al.* 2015) juga menggunakan obat ini sebagai pembanding pada pengujian aktivitas enzim α -glukosidase.

Selain pengukuran absorbansi sampel, dilakukan juga pengukuran absorbansi blanko. DMSO digunakan sebagai pengganti larutan ekstrak, sedangkan pada pengukuran sampel digunakan ekstrak/ pembandingnya. Pada setiap pengukuran blanko dan sampel diukur pula kontrol sampel dan blanko sebagai faktor koreksi. Hal ini perlu dilakukan untuk mengetahui p-nitrofenol masih terbentuk atau tidak pada reaksi enzimatis tersebut, setelah dibasakan dengan larutan natrium karbonat sebagai *stop solution*. Selain itu, pengukuran ini penting dilakukan karena warna ekstrak juga dapat memberikan serapan pada panjang gelombang yang digunakan.

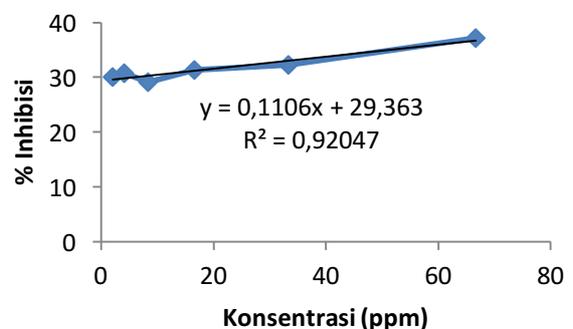
α -Glukosidase yang diisolasi dari *Saccharomyces cerevisiae* ketika direaksikan dengan substrat p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida (pNGP) akan menghasilkan p-nitrofenol yang berwarna kuning (Wilson dan Walker, 2010). Senyawa ini dapat diukur absorbansinya pada panjang gelombang 400 nm.

Daya hambat ekstrak diketahui dengan menghitung IC_{50} . Sebelumnya dihitung persen inhibisi dengan membandingkan absorbansi sampel dengan absorbansi blanko. Nilai inilah

yang digunakan untuk menghitung IC_{50} dari ekstrak.

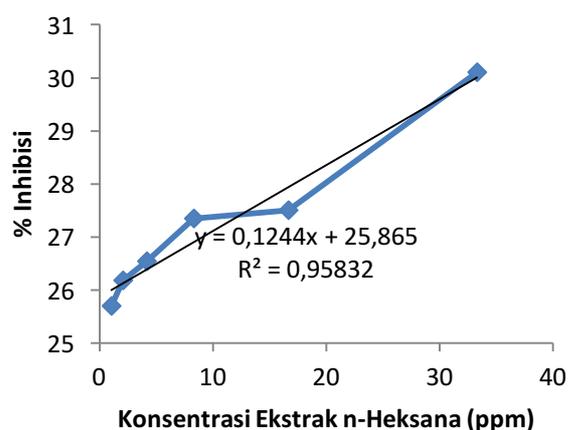
Nilai IC_{50} menggambarkan besarnya konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghambat 50% aktivitas enzim. Besarnya IC_{50} dapat diperoleh dengan melakukan pengujian pada berbagai variasi konsentrasi ekstrak dan hasilnya diplot dalam grafik (Febrinda, *et al.* 2012).

Langkah yang sama juga dilakukan pada akarbose sebagai pembanding. Pengujian terhadap akarbose sebagai pembanding menghasilkan data seperti yang disajikan pada Gambar 1 dan Tabel 1. Dari hasil perhitungan diketahui IC_{50} akarbose sebesar 5,6 ppm. Nilai IC_{50} menggambarkan kemampuan daya hambatnya terhadap aktivitas enzim α -glukosidase. Senyawa uji yang memiliki nilai IC_{50} kecil, menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan terhadap enzim α -glukosidase tinggi (Elmaniar dan Muhtadi, 2017).



Gambar 1. Grafik Perbandingan Konsentrasi Ekstrak akarbose dan % Inhibisi

Selanjutnya dilakukan pengujian terhadap ekstrak kulit fraksi n-heksana menggunakan langkah yang sama. Hasil yang diperoleh disajikan pada Gambar 2 dan Tabel 2. Dari hasil perhitungan diperoleh nilai IC_{50} dari ekstrak n-heksana kulit buah naga merah sebesar 194,11 ppm.



Gambar 2. Grafik Perbandingan Konsentrasi Ekstrak n-Heksan dan % Inhibisi

Pada Tabel 1 dan Tabel 2 dapat diketahui bahwa aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase ditentukan oleh konsentrasi ekstrak sebagai inhibitorynya. Hasil pengujian menunjukkan bahwa nilai IC_{50} dari ekstrak n-heksana masih lebih tinggi dibanding akardose sebagai pembanding. Artinya daya hambat akardosa sebagai pembanding masih lebih baik dibandingkan dengan ekstrak yang diuji. Aktivitas suatu ekstrak sebagai inhibitor enzim α -glukosidase dipengaruhi oleh kandungan senyawa aktif di dalamnya Isolasi dan analisis struktur dari senyawa bioaktif yang berperan sebagai inhibitor α -glukosidase perlu dilakukan untuk mengetahui mekanisme penghambatannya (Febrinda, *et al.* 2012).

Tabel 1. Hasil Uji Penghambatan Akardose

Konsentrasi		Serapan		Serapan Rata-rata	S1-S0	%Inhibisi	IC_{50} (ppm)
		A1	A2				
Blanko	S1	1	0,964	0,982		0,940	
	S0	0,042	0,042	0,042			
2% (66,67 ppm)	S1	0,639	0,640	0,640	0,591	37,181	
	S0	0,053	0,045	0,049			
1% (33,33 ppm)	S1	0,663	0,683	0,673	0,637	32,234	
	S0	0,038	0,034	0,036			
0,5% (16,67 ppm)	S1	0,670	0,676	0,673	0,646	31,330	
	S0	0,028	0,027	0,028			
0,25% (8,33 ppm)	S1	0,690	0,696	0,693	0,666	29,149	5,600
	S0	0,024	0,030	0,027			
0,125% (4,17 ppm)	S1	0,692	0,687	0,690	0,651	30,745	
	S0	0,049	0,028	0,039			
0,0625% (2,08 ppm)	S1	0,687	0,703	0,695	0,658	30,053	
	S0	0,047	0,028	0,038			
Persamaan regresi					$y = 3,6855x + 29,363$		
					$R = 0,9240$		

Tabel 2. Hasil Uji Penghambatan Ekstrak n-Heksana

Konsentrasi		Serapan		Serapan Rata-rata	S1-S0	%Inhibisi	IC50 (ppm)
		A1	A2				
Blanko	S1	0,964	1,000	0,982		0,940	
	S0	0,042	0,042	0,042			
1% (33,33 ppm)	S1	0,777	0,787	0,782	0,657	30,106	
	S0	0,127	0,123	0,125			
0,5% (16,67 ppm)	S1	0,775	0,781	0,778	0,682	27,500	
	S0	0,097	0,096	0,097			
0,25% (8,33 ppm)	S1	0,739	0,736	0,738	0,683	27,340	
	S0	0,054	0,055	0,055			
0,125% (4,17 ppm)	S1	0,759	0,736	0,748	0,691	26,543	194,011
	S0	0,057	0,057	0,057			
0,0625% (2,08 ppm)	S1	0,744	0,735	0,740	0,694	26,170	
	S0	0,048	0,043	0,046			
0,03125% (1,04 ppm)	S1	0,737	0,750	0,744	0,699	25,691	
	S0	0,050	0,040	0,045			
Persamaan regresi					$y = 0,1244x + 25,865$ $R = 0,9583$		

KESIMPULAN

Ekstrak n-heksana kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) memiliki nilai IC₅₀ sebesar 194,11 ppm. Nilai ini lebih besar dibandingkan dengan IC₅₀ dari akarbose sebagai kontrol positif yaitu sebesar 5,6 ppm. Semakin kecil nilai IC₅₀ menandakan semakin baik daya penghambatannya terhadap aktivitas enzim α-glukosidase. Berdasarkan hasil ini perlu dikaji kembali penggunaan ekstrak kulit buah naga merah sebagai alternatif antidiabetes. Perlu dilakukan

pemurnian senyawa aktif sehingga diharapkan aktivitas penghambatannya lebih baik. Selain itu dimungkinkan juga ekstrak n-heksana yang belum murni, sehingga aktivitas inhibisinya dipengaruhi oleh senyawa lain yang terdapat dalam ekstrak tersebut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami menghaturkan terimakasih kepada Dirjen DIKTI melalui Penelitian Dosen Pemula tahun 2017 yang telah mendanai penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

Ajie, R.B., 2015, ‘White Dragon Fruits (*Hylocereus undatus*) Potential as Diabetes Mellitus Treatmen’, *J.Majority*, Vol. 4, No. 1, hh. 69-72.

American Diabetes Association, 2011, ‘Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus’, *Diabetes Care*, hh. 34-62.

- Elmaniar, R., & Muhtadi, 2017, 'Aktivitas Penghambatan Enzim α -glukosidase oleh Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.)', *The 5th URECOL Proceeding*, hh. 745-751.
- Febrinda, A.E., Astawan, M., Wresdiyati, T., dan Yuliana, N.D., 2012, 'Kapabilitas Antioksidan dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak', *J.Tekno. dan Industri Pangan*, Vol. 24, No. 2, hh. 161-167.
- Bayer, 2011, 'Precose', Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc. Amerika.
- Hadi, N.A., Mohamad, M., Rohin, M.A.K., dan Yusof, R.M., 2012, 'Effect of Red Pitaya Fruit (*Hylocereus polyrhizus*) Consumption on Blood Glucose Level and Lipid Profile in Type 2 Diabetic Subjects', *Borneo Science*, hh. 113-129.
- Infodatin, 2014, 'Situasi dan Analisis Diabetes', Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Luo, L., Wang, R., Wang, X., Ma, Z., dan Li, N., 2012, 'Compounds from *Angelica keiskei* with NQO1 Introduction, DPPH Scavenging and Alpha-Glucosidase Inhibitory Activities', *Food Chemistry*, Vol. 131, No. 3, hh. 992-998.
- Mallhi, T.H., Sarriff, A., Adnan, A.S., Khan, Y.H., Qadir, M.I., Hamzah, A.A., dan Khan, A.H., 2015, 'Effect of Fruit/Vegetables-Drug Interaction on CYP450, OATP and p-Glycoprotein: A Systemic Review', *Trop.J.Pharm.Res*, Vol. 14, No. 10, hh. 1927-1935.
- Ndraha, S., 2014, 'Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalaksana Terkini', *Medicinus*, Vol. 27, No. 2, hh. 9-16.
- Panjuantiningrum, F., 2010, 'Pengaruh Pemberian Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan', Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Paw, N.J, Poolsup, N., dan Suksomboon, N., 2017, 'Effect of Dragon Fruit on Glycemic in Type 2 Diabetes: A Systemic Review', NIGRC, Universitas Khon Kein, Thailand.
- Perkeni, 2015, 'Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015', Cetakan pertama, PB. PERKENI.
- Pujiyanto, S., Ferniah, R.S., dan Sunarno, 2015, 'Produksi dan Ekstraksi Inhibitor Alfa Glukosidase dari Isolat Aktinomiset Jp-3', *BIOMA*, Vol. 17, No. 2, hh. 122-128.

- Rahimi, M., 2015, 'A Review: Anti Diabetic Medical Plants Used for Diabetes Mellitus', *Bull.Env. Pharmacol,Life.Sci.*, Vol. 4, No. 2, hh. 163-180.
- Ridwan, A., Astrian, R. T., dan Barlian, A. 2012, 'Pengukuran Efek Antidiabetes Polifenol (Polyphenon 60) Berdasarkan Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus*) s.w. Jantan yang Dikondisikan Diabetes Mellitus', *Jurnal Matematika dan Sains*, Vol. 17, No. 2, hh. 78-82.
- Riskesdas, 2013, '*Riset Kesehatan Dasar*', Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Sasmita, F.W., Susetyarini, E., Husamah, dan Pantiwati, Y., 2017, 'Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan', *Biosfera*, Vol. 34, No. 1, hh. 22-31.
- Taufiqurohman, 2015, 'Indonesian Bay Leaves as Antidiabetic for Type 2 Diabetes Mellitus', *J. MAJORITY*, Vol. 4, No. 3, hh. 101-108.
- Widowati, W., 2008, 'Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes', *JKM*, Vol. 7, No. 2, hh. 1-11.
- Wilson, K., dan Walker, J., 2010, '*Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular Biology (7th ed.)*', Cambridge University Press, New York.
- WHO, 2016, '*Global Report on Diabetes*', WHO Press, Prancis.
- Yuefei, W., Shuangru, H., Shuhong, S., Lisheng, Q., dan Ping., X, 2012, 'Studies on Bioactivities of Tea (*Camellia sinensis* L.) Fruit Peel Extract: Antioxidant Activity and Inhibitory Potential Against Alpha-Glucosidase and Alpha-Amylase In Vitro', *Industrial Crops and Products*, Vol. 37, No. 1, hh. 520-526.
- Yufita, E., Zulfalina, dan Noor, M.I., 2016, 'Identifikasi Kandungan Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Menggunakan Fourier Transform Infrared (FTIR) dan Fitokimia', *JAcPS*, Vol. 5, No. 1, hh. 14-16.