

Identifikasi Senyawa Kimia

Ekstrak Buah Naga Putih dan Pengaruhnya Terhadap Glukosa Darah Tikus Diabetes

(*Chemical Identification Of White Dragon Fruit And Its Effect On Blood Glucose Diabetic Mice*)

PUTU ALIT SURYA WIBAWA¹⁾ MADE SUMA ANTARA¹⁾, OKA DHARMAYUDA²⁾

¹⁾Laboratorium Farmakologi, ²⁾ Laboratorium Radiologi Veteriner

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana

E-mail : alitwibawa@yahoo.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui golongan senyawa kimia ekstrak etanol buah naga daging putih (*H. undatus*) dan pengaruhnya terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Sampel darah diambil dari 25 ekor tikus putih jantan (*R. norvegicus*) berumur 3 bulan dengan rata-rata berat badan 150-300 gram. Rancangan yang digunakan adalah berupa Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan lima perlakuan yaitu tikus yang tidak diberi perlakuan (kontrol negatif), tikus yang diberi perlakuan aloksan (kontrol positif), tikus yang diberi perlakuan aloksan + ekstrak etanol buah naga daging putih (*H. undatus*) 2 % dosis I (50 mg/kg bb), tikus yang diberi perlakuan aloksan + ekstrak etanol buah naga daging putih (*H. undatus*) 2 % dosis II (100 mg/kg bb), tikus yang diberi perlakuan aloksan + glibenklamid 0,02% (dosis 1 ml/ kg bb). Setiap perlakuan diperiksa kadar glukosa darahnya pada hari ke-0, 3, 7, 14, dan 21. Sebelum diberi perlakuan tikus diadaptasi 2 minggu dan dipuaskan selama 16-18 jam. Masing-masing perlakuan terdiri dari 5 ulangan. Variabel yang diamati adalah kadar glukosa darah pada masing-masing perlakuan. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menggunakan sidik ragam (ANOVA) dan jika terdapat perbedaan diantara perlakuan maka pengujian di lanjutkan dengan uji Duncan. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak etanol buah naga daging putih (*H. undatus*) 2% dosis (50 mg/ kg bb) , dosis (100 mg/kg bb) dan glibenklamid 0,02% 1 ml/kg bb secara signifikan dapat menurunkan kadar glukosa darah ($P < 0,05$) hari-7 sampai hari ke-21 pada tikus putih yang diinduksi aloksan. Hal ini menunjukkan ekstrak etanol buah naga daging putih (*H.undatus*) dapat digunakan sebagai penurun kadar glukosa darah.

Kata kunci : Buah Naga Daging Putih, Glukosa Darah, Aloksan

ABSTRACT

This study aims to determine the class of chemical compounds ethanol extract of white dragon fruit (*H. undatus*) and the effect of decreasing blood glucose levels of male white rats (*Rattus norvegicus*) alloxan-induced. Blood samples were taken from 25 male white rats (R.

norvegicus) aged 3 months with an average weight 150-300 grams. The design used was a completely randomized design (CRD) with five treatments of the mice given no treatment (negative control), rats treated with alloxan (positive control), rats treated with alloxan + ethanol extract of white flesh dragon fruit (*H. undatus*) 2% I-dose (50 mg / kg bw), rats treated with alloxan + ethanol extract of white dragon fruit (*H. undatus*) 2% II dose (100 mg / kg bw), rats treated with alloxan + glibenclamide 0.02% (a dose of 1 ml / kg bw). Each treatment examined blood glucose levels on days 0, 3, 7, 14, and 21. Before the adapted rats treated 2 weeks and fasted for 16-18 hours. Each treatment consisted of 5 replicates. The variables measured were blood glucose levels in each treatment. The data obtained was analyzed by using analysis of variance (ANOVA) and if there is a difference between treatments then proceed with testing on Duncan test. The research shows that ethanol extract of white dragon fruit (*H. undatus*) 2% dose (50 mg / kg bw), doses (100 mg / kg bw) and glibenclamide 0.02% 1 ml / kg body weight can significantly reduce levels blood glucose ($P < 0.05$) day-7 until day 21 in alloxan-induced rats. This shows the ethanol extract of meat white dragon fruit (*H.undatus*) can be used as a lowering of blood glucose levels.

Keywords : White dragon fruit, Blood Glucose, Alloxan

PENDAHULUAN

Di Indonesia, belum ada data yang jelas mengenai jumlah penduduk yang mengidap penyakit diabetes mellitus, namun telah di teliti bahwa prevalensi penyakit diabetes mellitus berkisar antara 1,2 – 2,3% dari jumlah penduduk yang berusia di atas 15 tahun. Angka ini cenderung bertambah terus seiring dengan pertumbuhan ekonomi (Sulastri, 1999).

Penyakit ini ditandai dengan kadar glukosa darah melebihi normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan hormon insulin. Penyakit ini dapat terjadi pada semua lapisan umur dan bersifat menahun atau kronik. Masalahnya, lebih dari 50% penderita tidak menyadari bahwa ia mengidap penyakit tersebut dan tidak berobat ke dokter sehingga dapat menimbulkan berbagai komplikasi kronik yang dapat berakibat fatal. Secara klinis diabetes mellitus dibedakan menjadi *Insulin Dependent Diabetes Melitus* (IDDM) atau Diabetes Melitus tergantung Insulin (DMTI) dan *Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM) atau Diabetes Melitus tidak tergantung Insulin (DMTTI) (Dalimartha, 1999; Mutschler, 1999; Sulastri, 1999).

Berbagai cara telah ditempuh untuk menemukan obat anti diabetes yang relatif murah dan terjangkau masyarakat. Salah satu alternatif adalah melakukan penelitian tentang obat-obatan tradisional. World Health Organisation merekomendasikan agar di lakukan penelitian terhadap tanaman yang memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah karena penggunaan obat hanya

merupakan pelengkap dari diet dan kurang aman. Obat perlu diberikan bila pengaturan diet secara maksimal tidak berkhasiat mengendalikan kadar gula darah. Namun penggunaannya harus dipahami, agar ada kesesuaian dosis dengan indikasinya, tanpa menimbulkan hipoglikemia. Karena obat antidiabetes oral dapat memberikan efek samping yang tidak diinginkan, seperti timbulnya hipoglikemia, mual, rasa tidak enak di perut, dan anoreksia, maka para ahli berusaha mengembangkan pengobatan tradisional untuk diabetes melitus yang relatif aman (Agoes, 1991; Kumar *et al.*, 2005).

Berdasarkan uraian di atas maka diperlukan cara pengobatan alternatif dengan memakai bahan obat herbal yakni suatu proses penyembuhan diabetes mellitus dengan menggunakan berbagai tanaman yang berkhasiat obat. Obat tradisional merupakan salah satu warisan budaya bangsa yang perlu digali, diteliti, dan dikembangkan agar dapat dimanfaatkan secara maksimal untuk peningkatan pelayanan kesehatan. Agar peranan pengobatan tradisional lebih dapat ditingkatkan, perlu didorong upaya pengenalan, penelitian, pengujian, dan pengembangan khasiat dan keamanan suatu tumbuhan berkhasiat obat (Wijayakusuma, 2000; Dalimartha, 1999).

Tumbuhan obat terbukti merupakan salah satu sumber bagi bahan baku obat anti diabetes mellitus karena diantara tumbuhan obat tersebut memiliki senyawa yang berkhasiat sebagai anti diabetes melitus (Suharmiati, 2003). Salah satu tanaman yang digunakan sebagai tanaman obat yaitu tanaman jenis kaktus. Salah satu jenis kaktus yang kini dikenal di Indonesia adalah buah naga (*Dragon Fruit*) (Winarsih,2007). Tanaman yang sering disebut kaktus manis atau kaktus madu ini terbilang buah yang baru di kenal di Indonesia dan jarang diperjual belikan di pasar-pasar tradisional, namun sekarang ini permintaan akan buah naga hasil dari tanaman budidaya baru ini semakin meningkat di pasaran karena memiliki rasa yang enak dan berkhasiat obat. Adapun jenis buah naga yang dibudidayakan ada empat yaitu buah naga berdaging putih (*Hylocereus undatus*), buah naga berdaging merah (*Hylocereus polyrhizus*), buah naga berdaging super merah (*Hylocereus costaricensis*), dan buah naga berkulit kuning berdaging putih (*Selenycereus megalanthus*) (Wahyu, 2008;Winarsih 2007).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui golongan senyawa kimia ekstrak etanol buah naga daging putih (*H. undatus*) dan pengaruhnya terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Research yang pernah dilakukan

terhadap buah ini antara lain adalah pengaruh pemberian buah naga merah (*H.polyrhilus*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih yang di induksi aloksan. Dilaporkan bahwa pemberian buah naga daging merah ini diketahui mengandung flavonoid yang mempunyai efek hipoglikemik (Feranose, 2010).

Keadaan diabetes dapat diinduksi dengan pemberian zat kimia. Zat kimia yang biasa digunakan adalah aloksan, dimana aloksan merupakan diabetagon yang dapat dengan cepat menimbulkan hiperglikemi permanen dalam waktu dua sampai tiga hari. Aloksan secara selektif merusak sel pulau langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin (Suharmiati, 2003).

Menanggapi kecenderungan masyarakat tersebut, perlu dilakukan penelitian tentang manfaat dan efek negatif dari setiap obat tradisional sehingga penggunaannya tetap dapat dipertanggungjawabkan secara medik (Feranose, 2010).

METODE PENELITIAN

Penyiapan Ekstrak Etanol Buah Naga

Ekstrak buah naga dibuat dengan cara maserasi, sebanyak 50 gram buah naga segar dihancurkan dengan menggunakan mortal, kemudian ditambahkan pelarut etanol 70% dimasukan ke dalam wadah, ditutup dan dibiarkan selama dua hari terlindung dari cahaya sambil diaduk, disaring sehingga di dapat maserat. Ampas dimaserasi dengan etanol 70% menggunakan prosedur yang sama, maserasi dilakukan sampai diperoleh maserat yang jernih. Semua maserat etanol digabungkan dan diuapkan dengan menggunakan alat penguap vakum putar pada temperature $\pm 40^0$ C sampai diperoleh ekstrak etanol kental kemudian dikeringkan menggunakan *freeze dryer* (Maksum, 2008).

Perlakuan Hewan Percobaan

Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) jenis Sprague Dawley, umur 3-4 bulan. Dipelihara dalam kandang selama 2 minggu, diberikan pakan dan minum secara teratur dua kali sehari. Pada keadaan ini diperoleh berat badan tikus sekitar 150-300 gram. Setelah diadaptasi tikus dibagi secara acak menjadi lima kelompok dimana masing-masing kelompok berjumlah 5 ekor.

Pengujian Efek Anti Diabetes

Untuk pengujian ini tikus dibagi atas perlakuan (kontrol, bahan uji yang terdiri dari 2 dosis dan bahan pembanding). Masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. Tikus dipuasakan (tidak makan tapi tetap minum) selama 16-18 jam. Kemudian berat badan ditimbang dan diukur kadar glukosa darah puasa pada hari-0. Aloksan diinjeksi sekali sebanyak 120 mg/kgBB secara intra peritoneal. Setelah tiga hari (hari ke-3), kadar glukosa darah dan berat badan tikus kembali diukur, untuk memastikan kadar aloksan masih berfungsi sebagai diabetik eksperimental. Adapun perlakuan yang diberikan sebagai berikut:

1. Perlakuan I sebagai kontrol negatif (tikus sehat) tanpa diberikan perlakuan
2. Perlakuan II sebagai kontrol positif aloksan
3. Perlakuan III aloksan + suspensi ekstrak etanol buah naga daging putih 2% (dosis 50 mg/kg bb), per oral.
4. Perlakuan IV aloksan + suspensi ekstrak etanol buah naga daging putih 2% (dosis 100 mg/kg bb) per oral.
5. Perlakuan V aloksan + suspensi glibenklamid 0,02% (dosis 1 ml/kg bb) per oral.

Pemberian perlakuan pada perlakuan III, IV, dan V dilakukan setiap hari mulai hari ke-3 sampai hari terakhir (hari ke-21). Kadar glukosa darah tikus diukur kembali pada hari ke-7, 14, 21. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dengan menggunakan *glucotest EZ smart* (Salim, 2007).

Analisis Data

Data kadar glukosa darah yang diperoleh dianalisis dengan ANOVA. Uji lanjutan yang digunakan untuk melihat perbedaan yang nyata antar perlakuan adalah uji rata-rata Duncan (Steel dan Torrie, 1980). Perhitungan Statistik dilakukan dengan bantuan piranti SPSS 15.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian ekstrak etanol buah naga daging putih (*H. undatus*) 2% sebagai penurun kadar glukosa darah pada tikus putih dapat dilihat pada Tabel berikut ini.

Tabel 1. Kadar Glukosa Darah Tikus putih hari-0 sampai hari ke-21

Perlakuan	Rata-rata kadar glukosa darah (mg/dl)				
	0	3	7	14	21
1	92.00 ±	92.40 ±	92.20 ±	93.60 ±	93.80 ±
	18.54 ^a	15.86 ^a	17.59 ^a	16.86 ^a	11.88 ^a
2	90.40 ±	369.20 ±	471.00 ±	480.80 ±	415.80 ±
	18.56 ^a	77.02 ^b	98.04 ^b	114.63 ^b	62.46 ^b
3	85.60 ±	269.20 ±	138.20 ±	102.80 ±	91.40 ±
	16.33 ^a	136.31 ^b	69.73 ^a	19.94 ^a	34.24 ^a
4	91.40 ±	232.60 ±	88.60 ±	89.20 ±	80.20 ±
	12.83 ^a	56.36 ^b	9.76 ^a	14.04 ^a	4.14 ^a
5	88.20 ±	245.20 ±	123.60 ±	120.00 ±	87.60 ±
	7.72 ^a	144.34 ^b	82.89 ^a	74.97 ^a	23.38 ^a

Keterangan : Angka yang diikuti dengan huruf *superscript* yang sama kearah kolom menunjukkan tidak berbeda nyata ($P>0,05$).

Perlakuan 1 : Kontrol negatif

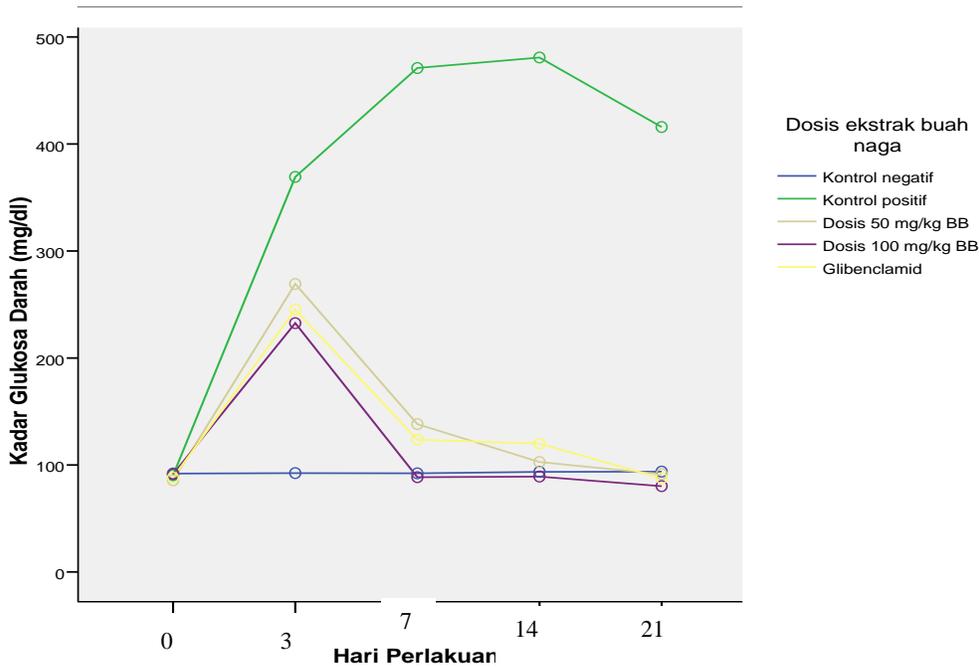
Perlakuan 2 : Kontrol positif

Perlakuan 3 : Dosis 50 mg/kg bb

Perlakuan 4 : Dosis 100 mg/kg bb

Perlakuan 5 : Glibenklamid 1 ml/kg bb

Kadar glukosa darah pada hari-0 diperoleh hasil semua perlakuan tidak berbeda nyata ($P>0,05$). Kadar glukosa darah pada hari ke-3 diperoleh hasil pada perlakuan kontrol negatif berbeda nyata ($P<0,05$) dengan semua perlakuan, sedangkan perlakuan dosis 50 mg/kg bb, dosis 100 mg/kg bb dan perlakuan glibenklamid 1 ml/kg bb tidak berbeda nyata ($P>0,05$) dengan kontrol positif. Kadar glukosa darah pada hari ke-7,14, dan 21 pada perlakuan kontrol positif berbeda nyata ($P<0,05$) dengan semua perlakuan, sedangkan perlakuan dosis 50 mg/kg bb, dosis 100 mg/kg bb dan perlakuan glibenklamid 1 ml/kg bb tidak berbeda nyata ($P>0,05$) dengan kontrol negatif. Hasil pengukuran kadar glukosa darah dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 1. Grafik Kadar Glukosa Darah Tikus putih Hari ke-0 sampai Hari ke-21.

Hasil pemeriksaan skrining fitokimia ekstrak etanol buah naga daging putih (*H. undatus*) 2 % dapat dilihat dalam Tabel dibawah ini.

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Buah Naga Daging Putih (*H. undatus*) 2% .

No	Pemeriksaan	Hasil
1.	Alkaloid	-
2.	Flavoniod	+
3.	Saponin	-
4.	Polifenol	-
5.	Steroid dan Triterpenoid	-

Pada hari ke-0, kadar glukosa darah pada perlakuan kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak etanol buah naga daging putih (*H.undatus*) 2% dosis 50 mg/kg bb, dosis 100 mg/kg bb, dan glibenklamid dosis 1 ml/kg bb, masih dalam batas normal dan belum mengalami peningkatan kadar glukosa darah.

Pada hari ke-3 kadar glukosa darah pada perlakuan kontrol positif, ekstrak etanol buah naga daging putih (*H.undatus*) 2% dosis 50 mg/kg bb, dosis 100 mg/kg bb, glibenklamid (dosis 1 ml/kg bb), mengalami peningkatan (Suharmiati, 2003). Glukosa yang dihasilkan kemudian akan terbuang melalui urine akibatnya, terjadi pengurangan jumlah jaringan otot dan jaringan adipose secara signifikan dan terjadi penurunan bobot berat badan (Rismahardian, 2008).

Pada hari ke-7, terjadi penurunan kadar glukosa darah pada perlakuan ekstrak etanol buah naga daging putih (*H.undatus*) 2% dosis 50 mg/kg bb, dosis 100 mg/kg bb, dan glibenklamid dosis 1 ml/kg bb, hal ini disebabkan karena ekstrak etanol buah naga dan glibenklamid sudah mampu menekan peningkatan kadar glukosa darah.

Konsentrasi glukosa dalam darah ditentukan oleh keseimbangan yang ada antara proses-proses berikut, yaitu: penyerapan glukosa dari saluran pencernaan; transportasi glukosa ke dalam sel; pembentukan glukosa oleh sel (terutama di hati); dan (secara abnormal) ekskresi glukosa oleh urin. hormon Insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas memainkan peranan penting dalam metabolisme glukosa. Molekul glukosa tidak mudah menembus membran sel tanpa adanya insulin. Sehingga, jaringan sangat bergantung pada insulin untuk menyerap glukosa dari darah dan menggunakannya.. glukosa dapat masuk ke dalam sel hanya melalui pembawa di membran plasma yang dikenal sebagai *glucose transporter*. sel-sel tergantung insulin memiliki simpanan pengangkut glukosa intrasel (Sherwood, 2001).

Dengan demikian, insulin sangat berperan dalam menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan meningkatkan penyerapan glukosa dari darah untuk digunakan, sementara secara simultan menghambat dua mekanisme yang digunakan oleh hati untuk mengeluarkan glukosa baru ke dalam darah (glukogenolisis dan glukoneogenesis). insulin adalah satu-satunya hormon yang mampu menurunkan kadar glukosa darah (Sherwood, 2001).

Pemberian aloksan menyebabkan nekrosa spesifik pada pulau-pulau langerhans, memiliki efek sitotoksik pada sel beta pankreas. Saat sel beta dirusak oleh aloksan, sekresi insulin pun menurun mengakibatkan tubuh tidak dapat menggunakan glukosa. Glukosa terakumulasi dalam darah (hiperglikemia) hal itu disebut kondisi diabetes. Keadaan ini ditunjukkan oleh meningkatnya kadar glukosa darah tikus kontrol positif (Cooperstein *et al*, 1981). Menurut Santoso (2008), Aloksan dalam darah berikatan dengan GLUT-2 (pengangkut glukosa) yang memfasilitasi masuknya aloksan ke dalam sitoplasma sel beta pankreas. Di dalam sel beta,

aloksan menimbulkan depolarisasi berlebih pada mitokondria sebagai akibat pemasukan ion Ca^{2+} yang diikuti dengan penggunaan energi berlebih sehingga terjadi kekurangan energi dalam sel.

Beberapa teori lain menerangkan bahwa aloksan dapat membangkitkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui siklus reaksi yang hasil reduksinya berupa *dialuric acid*. *Dialuric acid* ini mengalami siklus redoks dan membentuk radikal superoksida. Radikal ini akan mengalami dimutasi menjadi hydrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas sehingga terjadi *insulin dependent diabetes mellitus* atau disebut juga *alloxan diabetes* pada hewan percobaan. Diabetes tipe ini memiliki karakteristik yang serupa dengan diabetes tipe I pada manusia, sehingga menghasilkan kondisi diabetes eksperimental (efek diabetagonik) pada hewan percobaan yang mengakibatkan hiperglikemi (Dorlan, 2002).

Hasil skrining menunjukkan buah naga mengandung senyawa golongan flavonoid. Golongan ini terutama yang berada dalam bentuk glikosidanya mempunyai gugus-gugus gula. Diduga glikosida flavonoid yang terkandung dalam buah naga tersebut bertindak sebagai penangkap radikal hidroksil seperti halnya amygladin, sehingga dapat mencegah aksi diabetagonik dari aloksan (Herra dan Mulja, 2005).

Pada penelitian ini pemberian ekstrak etanol buah naga daging putih (*H.undatus*) 2% (dosis 50 mg/kg bb) dan ekstrak etanol buah naga daging putih (*H.undatus*) 2% (dosis 100 mg/kg bb) memberikan penurunan kadar glukosa yang bermakna, disebabkan jumlah flavonoid yang ada dalam dosis tersebut cukup untuk menghasilkan penurunan kadar glukosa dan sebanding dengan pemberian glibenklamid 0,02% (dosis 1ml/kg bb).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Ekstrak etanol buah naga daging putih (*H. undatus*) memiliki kandungan senyawa kimia flavonoid sebagai antioksidan. Pada dosis 50 mg/kg bb, maupun dosis 100 mg/kg bb, dapat digunakan sebagai obat penurun glukosa darah dan memiliki efek sebanding dengan glibenklamid sebagai penurun glukosa darah.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang efek pemberian ekstrak etanol buah naga daging putih (*H. undatus*) terhadap kadar glukosa darah dengan pemberian induksi zat diabetagon yang lain.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak/Ibu Dosen dan Pegawai di lingkungan Laboratorium Farmakologi dan Radiologi Veteriner, Keluarga serta teman-teman seperjuangan yang telah bersedia membantu dan mendukung demi kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, A. 1991. Pengobatan Tradisional Di Indonesia, Medika No.8, Thn 17, Hal. 632
- Cooperstein SJ and Watkins D. 1981. Action of Toxic Drug on Islet Cell : In SJ Cooperstein, Dudley Watkins (ed) The Islet of Langerhans Biochemistry, Physiology, and Pathology ; Academic Press. New York.
- Dalimartha, S. 1999. Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus. Cetakan ke-4. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Dorlan WAN, 2002. Kamus Kedokteran Dorlan. Edisi 21. Alih Bahasa : Hartanto H. Jakarta : EGC.
- Feranose, P 2010. Pengaruh Pemberian Buah Naga Merah (*H. Polyrrhisus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Yang Diinduksi Aloksan.
- Herra Studiawan dan Mulja Hadi Santosa, 2005. Uji Aktivitas Kadar Glukosa Darah Ekstrak Daun *Eugenia polyanta* pada Mencit yang Diinduksi Aloksan. Media Kedokteran Hewan Vol. 21, no 2. Universitas Airlangga, Surabaya.
- Kumar, E.K., Ramesh, A., Kasiviswanath, R. 2005. *Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effect of Gmelina asiatica Linn. In normal and in alloxan induced Diabetic Rats*. Andra Pradesh: Departement of Pharmaceutical Sciences.
- Maksum, U. 2008. Uji Efek Anti Diabetes Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Thitonia difersifolia* (hemsley) A. Gay) Terhadap Tikus yang Diinduksi Streptozotocin. Skripsi Fakultas Farmasi USU. Medan.
- Mutschler, E. 1999. Dinamika Obat. (Penerjemah: Mathilda B.W, Anna S). penerbit ITB. Bandung. Hal 339-352 .
- Rizmahardian Ashari Kurniawan. 2008. Kaitan antara Metabolisme Karbohidrat dan Diabetes Mellitus, Fakultas MIPA, Universitas Pontianak, Pontianak.

- Salim, E. 2007. Uji Efek Ekstrak Daun Murbei (*morus australis* poir) terhadap Penurunan Kadar Gula darah Tikus Putih. Skripsi Fakultas Farmasi USU. Medan.
- Sulastri, R. 1999. Pemanfaatan Tanaman Obat Sebagai Alternatif untuk Pengobatan Diabetes Mellitus. (Laporan Tugas). Jurusan Farmasi FMIPA Unpad. Bandung.
- Sherwood L. 2001. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Edisi 2. Jakarta, EGC.
- Suharmiati. 2003. Pengujian Bioaktivitas Anti Dabetes Melitus Tumbuhan Obat. Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan. Pusat Penelitian dan Pengembangan Pelayanan dan Teknologi Kesehatan. Departemen Kesehatan RI. Surabaya.
- Santoso J, Saryono. 2008 Penggunaan Rebusan Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dan Pengaruhnya terhadap Penurunan Glukosa.
- Steel, R.G.D dan J.H. Torrie. 1980. Prinsip Prosedur Statistika Suatu Pendekakatan Biometrik. Edisi Kedua . PT. Gramedia. Jakarta.
- Wahyu (2008). Buah Naga (*Dragon Fruit*). Wahyusite.<http://www.wahyusite.blogspot.com>.
- Wijayakusuma , H .2000. *Tananman Berkhasiat obat*. Pus Kartini press. Jakarta.
- Winarsih, S. (2007). Mengenal dan Membudidayakan Buah Naga. CV Aneka Ilmu. Semarang.