

UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES CUKA KULIT NANAS (*Ananas comosus* L. Merr.) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Mohammad Affan Dwica Putra^{1*}, Siti Nur Jannah², Agung Janika Sitasiwi³

^{1,2,3}Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Semarang

*Corresponding author: affandwica@students.undip.ac.id

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by increased levels of glucose in the blood (hyperglycemia). The increasing number of diabetics in the world encourages the discovery of certain drugs that are effective and relatively safe for managing diabetes. One alternative medicine that can be used is vinegar. Pineapple skin can be an alternative raw material for making vinegar because it contains a large amount of sugar and contains acetic acid and various secondary metabolites that can reduce blood glucose levels. The purpose of this study was to determine whether pineapple skin vinegar has antidiabetic activity. The test was carried out by dividing each of the 4 rats into six groups namely normal control, positive control, negative control, and three test groups that were given pineapple skin vinegar as much as 0.2, 0.4, and 0.8 cc. The treatment was carried out for 28 days, starting 4 days after induction of an alloxan dose of 150 mg / kg body weight. Measurement of blood glucose and body weight of rats were carried out before induction, after induction, and on the 7th, 14th, 21st, and 28th day, while the measurement of feed consumption was carried out every day starting from the day of pineapple skin vinegar administration. The results of the analysis showed that the administration of pineapple skin vinegar by 0.4 cc with acetic acid levels of 1.43% can reduce blood glucose levels most significantly that is 41.63%.

Keywords: vinegar, pineapple skin, acetic acid, antidiabetic

PENDAHULUAN

Diabetes adalah penyakit kronis ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia), terjadi ketika pankreas tidak lagi mampu membuat insulin, atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan dengan baik. Insulin adalah hormon yang dibuat oleh pankreas, yang bertindak mengatur glukosa darah serta membantu glukosa masuk ke sel-sel dalam tubuh agar dapat diproses dan menghasilkan energi. Setiap tahun jumlah penderita diabetes terus mengalami peningkatan, di Indonesia tahun 2017 terdapat lebih dari 10.276.100 kasus

diabetes dengan prevalensi diabetes pada orang dewasa sebesar 6.7% (International Diabetes Federation, 2017; World Health Organization, 2018).

Obat-obat kimia sintetis untuk terapi farmakologis diabetes yang ada saat ini berpotensi menimbulkan efek samping jika digunakan dalam jangka waktu panjang. Metformin salah satunya, dapat menyebabkan asidosis laktat, kekurangan vitamin B12, diare, nyeri otot, batuk, suara serak, mual, muntah, alergi, dan berbagai gangguan pencernaan serta pernapasan lainnya (Nasri & Rafieian-Kopaei, 2014). Oleh karena itu, diperlukan alternatif pengobatan diabetes yang lebih aman

dengan memanfaatkan zat bioaktif dari bahan-bahan alam seperti sayur dan buah-buahan.

Salah satu buah yang berpotensi mengandung aktivitas antidiabetes adalah nanas (*Ananas comosus* L. Merr.). Kulit nanas yang seringkali menjadi limbah ternyata mengandung senyawa metabolit sekunder fenol seperti flavonoid, saponin dan steroid/triterpenoid (Kalaiselvi *et al.*, 2012). Dheer & Batnagar (2012) serta Kawatu *et al.*, (2013) dalam Muhtadi *et al.* (2012) menambahkan bahwa kandungan flavonoid dalam kulit nanas memiliki fungsi sebagai zat antidiabetes karena diduga dapat meregenerasi kerusakan sel beta pankreas dan merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi insulin.

Cuka dalam pengobatan diabetes diketahui memiliki efek fisiologis sebagai berikut: meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin postprandial pada subjek yang resistan terhadap insulin; menekan aktivitas disakaridase; dan meningkatkan konsentrasi glukosa-6-fosfat dalam otot rangka. Efek-efek fisiologis tersebut diketahui serupa dengan metformin dan akar bosa (Carol *et al.*, 2004). Proses fermentasi kulit nanas menjadi cuka dapat meningkatkan dan menghasilkan bentuk yang lebih bebas dari senyawa metabolitnya agar lebih *bioavailable* (Messen & Vuyst, 2002 dalam Nazarni *et al.*, 2016; Adetuyi & Ibrahim, 2014). Kulit

nanas dapat diproses menjadi cuka dengan kadar asam asetat sebesar 4.77% pada penambahan gula sebanyak 2% (Raji *et al.*, 2012). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kulit nanas yang telah diolah menjadi cuka melalui proses fermentasi memiliki aktivitas antidiabetes.

METODE PENELITIAN

Bahan

Cuka kulit nanas nonkomersial, tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar berumur 2-3 bulan dengan berat ± 200 gram dari Universitas Negeri Semarang, akuades steril, air, aloksan monohidrat (Sigma Aldrich), garam fisiologis, glukosa monohidrat, alkohol 70%, pakan standar tikus, sekam padi dan cuka apel komersial.

Rancangan Percobaan

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan hewan uji sebanyak 24 ekor dibagi menjadi 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok uji dengan pembagian sesuai dengan yang tertera pada **Tabel 1**. Penentuan besar sampel sesuai dengan rumus Federer (1967) untuk uji eksperimental adalah sebagai berikut.

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok percobaan

n = jumlah pengulangan/jumlah sampel tiap kelompok

Penelitian ini menggunakan 6 kelompok percobaan sehingga perhitungan sampel menjadi :

$$(6-1)(n-1) \geq 15$$

$$5(n-1) \geq 15$$

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Jadi, sampel yang digunakan tiap kelompok percobaan sebanyak 4 ekor.

Adaptasi Hewan Uji

Tikus diaklimatisasi dalam kondisi laboratorium selama 7 hari, diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*. Berat badan tikus uji ditentukan pada akhir periode adaptasi untuk mengkonfirmasi apakah tikus dalam kondisi sehat. Kadar glukosa darah awal tikus diukur setelah dipuasakan selama 8-12 jam menggunakan glukometer.

Penentuan Dosis Aloksan dan Cuka Kulit Nanas

Dosis aloksan sebesar 150 mg/kg BB tikus, sedangkan dosis cuka kulit nanas ditentukan dengan mengkalikan dosis pemakaian pada manusia (2 sendok makan

= 20 cc) dengan faktor konversi manusia ke tikus (0.018), sehingga didapat persamaan $20 \text{ cc} \times 0.018 = 0.36 \text{ cc}$, dalam penelitian ini dibulatkan menjadi 0.4 cc. Penelitian ini menggunakan tiga dosis yang didapat dengan menaikkan dan menurunkan nilai dosis yang telah didapat diatas sesuai deret hitung, sehingga di dapat dosis berikut: dosis 1 (0.2 cc/hari/ekor); dosis 2 (0.4 cc/hari/ekor); dosis 3 (0.8 cc/hari/ekor) (Tanti & Sutrisna, 2010; Elok & Fajri, 2015; Kusumawati, 2004).

Induksi Aloksan

Aloksan monohidrat dosis 150 mg/kg BB yang telah dilarutkan dalam 0.5 ml garam fisiologis diinjeksikan pada tikus secara intraperitoneal. Tikus diberi larutan glukosa monohidrat 1.35% secara oral sehari setelah induksi aloksan agar didapat kondisi hiperglikemia. Setelah 3 hari pasca induksi tikus dipuasakan selama 12 jam kemudian diukur kadar glukosa darah dan ditimbang berat badannya. Tikus dikatakan diabetes apabila kadar glukosa darah > 135 mg/dL (Kusumawati, 2004).

Tabel 1. Kelompok perlakuan tikus uji antidiabetes cuka kulit nanas.

Kelompok Perlakuan	Jumlah	Perlakuan
P0 (Kontrol normal)	4	Tikus normal tanpa perlakuan
P1 (Kontrol positif)	4	Tikus diabetes diberi cuka apel
P2 (Kontrol negatif)	4	Tikus diabetes tanpa perlakuan
P3 (Uji 1)	4	Tikus diabetes diberi cuka kulit nanas 0.2 cc
P4 (Uji 2)	4	Tikus diabetes diberi cuka kulit nanas 0.4 cc
P5 (Uji 3)	4	Tikus diabetes diebri cuka kulit nanas 0.8 cc

Uji Atidiabetes Cuka Kulit Nanas

Pemberian bahan uji cuka kulit nanas dilakukan secara oral menggunakan jarum sonde. Bahan uji diberikan setiap hari selama 28 hari dengan frekuensi pemberian yaitu satu kali sehari. Selama masa uji tikus tetap diberi makan minimal sebanyak 10% berat badannya dan minum secara ad libitum. Pengukuran glukosa darah dan berat badan tikus uji dilakukan setiap 7 hari yaitu pada hari (Fika, 2016).

Pengukuran Konsumsi Pakan dan Minum

Selama masa uji, konsumsi pakan dan minum tikus diukur setiap hari dengan mengumpulkan dan menimbang pakan dan minum sisa, dinyatakan dalam satuan gram (pakan) dan mililiter (minum).

Analisis Data

Parameter yang digunakan adalah kadar glukosa darah yang diuji normalitasnya dengan metode *Saphiro-Wilk*. Data dikatakan terdistribusi normal jika $p > 0.05$, kemudian dilanjutkan dengan

uji homogenitas (metode *Levene*), nilai $p > 0.05$ berarti data yang didapatkan homogen. Selanjutnya dilakukan uji statistik *One Way Anova* pada taraf kepercayaan 95%. Apabila ada perbedaan nyata antar kelompok dilanjutkan dengan uji analisis *Post Hoc Duncan*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah awal dan akhir selama empat minggu dapat dilihat pada **Tabel 2**. Berdasarkan uji *One-Way ANOVA* terdapat perbedaan bermakna antara data glukosa darah pada awal dan akhir perlakuan di setiap kelompok perlakuan ($p \leq 0.05$). Kelompok kontrol positif mengalami penurunan kadar glukosa darah terbesar yaitu 52.89%, diikuti oleh kelompok uji 2 sebesar 41.63%, dan kelompok uji 3 sebesar 10.71%. Hasil tersebut membuktikan bahwa cuka kulit nanas memiliki aktivitas antidiabetes pada dosis pemberian 0.4 cc dan 0.8 cc.

Tabel 2. Rerata kadar glukosa darah tikus uji sebelum perlakuan (awal) dan setelah perlakuan pemberian cuka kulit nanas (akhir).

Kelompok Perlakuan	Glukosa Darah (mg/dL) (Mean±SD)		%
	Awal	Akhir	
P0	100.50 ^b ±15.7	107.75 ^d ±17.5	7.21
P1	450.50 ^a ±109.6	212.25 ^{cd} ±114.8	-52.89
P2	428.25 ^a ±140.8	407.50 ^{ab} ±168.8	-4.85
P3	452.00 ^a ±120.2	524.25 ^a ±151.5	15.98
P4	522.50 ^a ±116.8	305.00 ^{bc} ±96.3	-41.63
P5	551.00 ^a ±58.7	492.00 ^a ±73.7	-10.71

Keterangan:

- Tanda superscript huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata antara kelompok perlakuan ($P > 0,05$) berdasarkan *ANOVA* dengan menggunakan *Duncan* sebagai uji beda.
- Tanda minus (-) menunjukkan penurunan.

Kandungan asam asetat dalam cuka kulit nanas diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus uji. Cuka diketahui memiliki efek fisiologis sebagai berikut: meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin postprandial pada subjek yang resistan terhadap insulin; menekan aktivitas disakaridase; dan meningkatkan konsentrasi glukosa-6-fosfat dalam otot rangka. Efek-efek fisiologis tersebut diketahui serupa dengan metformin dan akarbosa (Carol *et al.*, 2004).

Penelitian oleh Carol *et al.* (2010) menyatakan bahwa 10 g (2 sendok teh) cuka apel efektif menurunkan kadar glukosa postprandial sebesar 20% dibandingkan dengan plasebo pada orang dewasa yang sehat ketika dikonsumsi bersamaan saat makan. Sensitivitas sel terhadap insulin juga meningkat masing-masing sebesar 34% dan 19% pada penderita diabetes yang resisten insulin dan diabetes tipe 2. Penelitian lain oleh Ogawa *et al.* (2000) mengungkapkan bahwa paparan asam asetat (5 mmol/L selama 15 hari) pada sel karsinoma kolon manusia (Caco-2) terbukti signifikan menurunkan aktivitas disakaridase seperti (sukrose, maltose, trehalose dan laktase) dan enzim pengonversi angiotensin-I. Terhambatnya kerja disakaridase menyebabkan laju pemecahan karbohidrat kompleks menjadi menurun, sehingga kadar glukosa dalam darah juga menurun. Fushimi *et al.* (2001)

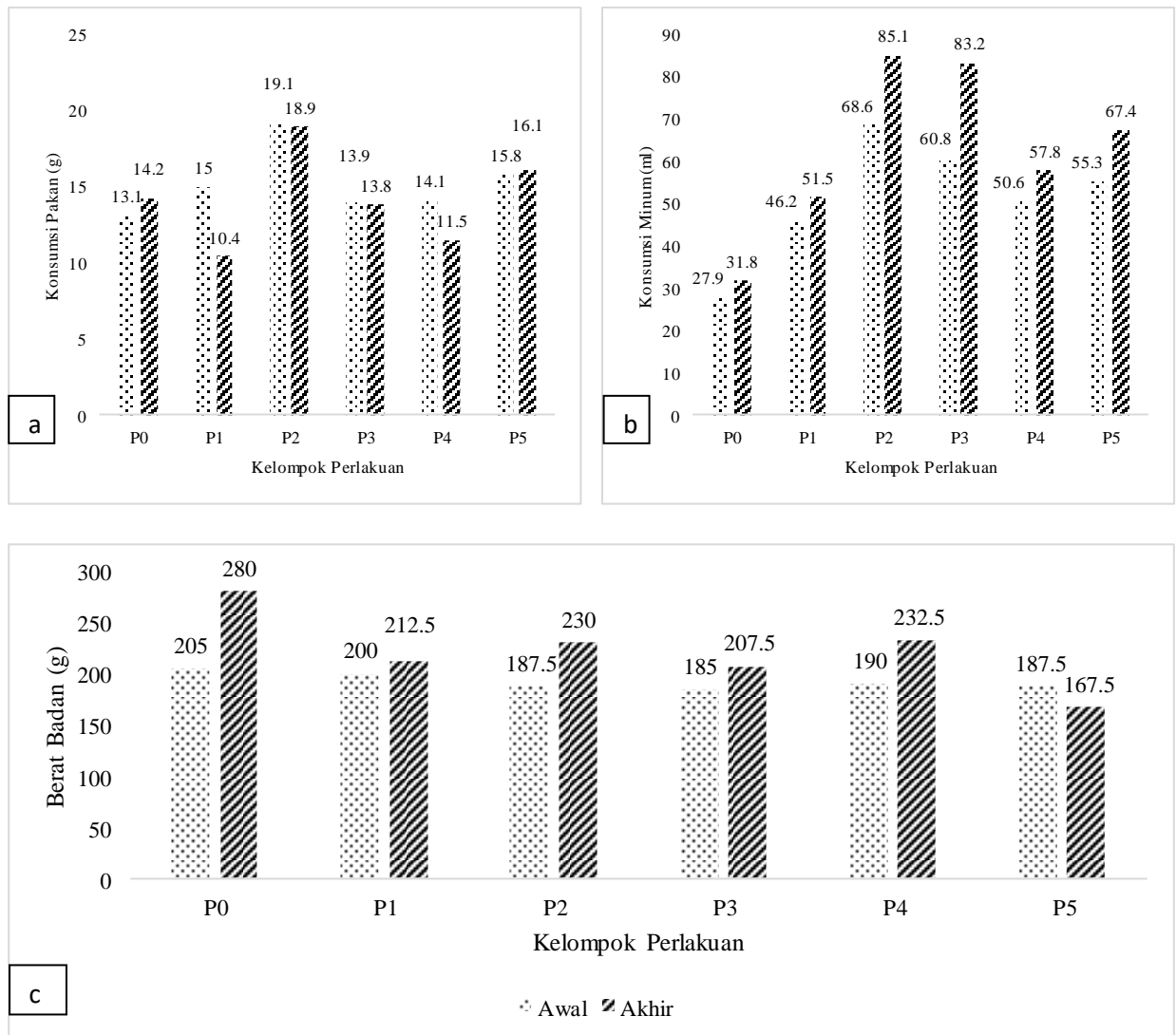
menambahkan, diet asam asetat dapat meningkatkan penumpukan glikogen di hati dan otot rangka akibat aktivasi glukoneogenesis dan penggunaan glukosa-6-fosfat untuk glikogenesis. Peningkatan glikogenesis ini menandakan ambilan glukosa dalam hati dan otot rangka meningkat sehingga kadar glukosa darah dapat menurun.

Kulit nanas terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang juga berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian oleh Saraswaty *et al.* (2017) yang melakukan uji antioksidan ekstrak kulit nanas dengan metode DPPH menunjukkan nilai IC₅₀ 0.2 mg.ml⁻¹, nilai ini menunjukkan bahwa kulit nanas memiliki potensi sebagai zat sumber antioksidan. Kandungan antioksidan dalam kulit nanas memiliki fungsi sebagai zat antidiabetes karena diduga dapat meregenerasi kerusakan sel beta pankreas dan merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi insulin. Penelitian oleh Dheer & Batnagar (2010) menunjukkan bahwa terjadi peningkatan jumlah insulin dalam serum darah tikus diabetes yang diberi ekstrak daun *Barleria prionitis* Linn. yang kaya akan kandungan antioksidan seperti flavonoid. Proses fermentasi yang dilakukan pada kulit nanas menjadi cuka dalam penelitian ini diduga meningkatkan kandungan antioksidan dalam kulit nanas. Fermentasi menyebabkan pelepasan enzim

mikroba yang dapat menghasilkan bentuk yang lebih bebas dari suatu bahan kimia yang terdapat di dalam tanaman seperti flavonoid, tannin, alkaloid dan fenilpropanoid (Messen & Vuyst, 2002, dalam Nazarni *et al.*, 2016). Menurut Adetuyi dan Ibrahim (2014), peningkatan kandungan flavonoid sebagai hasil dari fermentasi mungkin disebabkan oleh peningkatan nilai asam selama fermentasi yang membebaskan komponen flavonoid terikat dan membuatnya lebih *bioavailable*.

Konsumsi Pakan, Minum dan Berat Badan

Hasil pengukuran konsumsi pakan, minum, dan berat badan tikus uji selama penelitian tersaji pada **Gambar 1**. Sampai minggu terakhir penelitian, kelompok kontrol positif mengalami penurunan konsumsi pakan paling besar yaitu 4.64g (30.95%), diikuti oleh kelompok uji 2 yang turun sebesar 2.54g (18.02%). Konsumsi pakan tikus berbanding lurus jika dikaitkan dengan tingkat kadar glukosa darah.



Gambar 1. Grafik rerata konsumsi (a) pakan, (b) minum, dan (c) berat badan tikus uji sebelum perlakuan (awal) dan setelah perlakuan cuka kulit nanas (akhir).

Semakin tinggi kadar glukosa darah tikus, maka konsumsi pakannya akan semakin tinggi. Begitu pula sebaliknya ketika glukosa darah turun, maka konsumsi pakan tikus juga akan menurun. Sesuai dengan penelitian Rizah (2015), pemberian ekstrak protein kecipir pada tikus diabetes induksi aloksan dapat menurunkan kadar glukosa darah sampai dengan 49% serta mengakibatkan konsumsi pakan tikus lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tikus yang hanya diberi pakan standar. Okon *et al.* (2012) juga menyatakan hal serupa dalam penelitiannya, pemberian ekstrak cair daun *Ocimum gratissimum* tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin menunjukkan kadar glukosa darah serta konsumsi pakan yang lebih rendah dibandingkan dengan tikus diabetes yang tidak diberi perlakuan.

Berbeda dengan konsumsi pakan, konsumsi minum tikus uji sampai akhir penelitian di semua kelompok perlakuan mengalami peningkatan. Hal ini dimungkinkan karena meskipun kadar glukosa darah pada beberapa kelompok perlakuan terjadi penurunan tetapi penurunan tersebut tidak ada yang sampai pada taraf normal. Tikus masih mengalami diabetes sehingga masih terjadi polydipsia (peningkatan konsumsi minum). Sesuai dengan pernyataan Guyton dan Hall (2006, dalam Okon *et al.*, 2012) polidipsia terjadi karena konsentrasi glukosa dalam ginjal

melampaui ambang batas sehingga glukosa dikeluarkan bersama urin. Glukosa yang tidak terserap tubuh tersebut kemudian bertindak sebagai zat terlarut osmotik dalam urin, menyebabkan diuresis osmotik (poliuria). Kehilangan air yang berlebihan dalam urin ini berakibat pada penurunan volume ECF (*extracellular fluid*) dan mengakibatkan dehidrasi. Keadaan hiperosmotik dan dehidrasi ini mengaktifkan “pusat haus” dalam otak yang mengakibatkan rasa haus yang berlebihan.

Berat badan tikus mengalami peningkatan di semua kelompok perlakuan sampai akhir penelitian, peningkatan berat badan terbesar terjadi pada tikus kelompok kontrol normal yaitu 75g (36.59%). Peningkatan berat badan ini berbanding terbalik dengan turunnya kadar glukosa darah tikus, apabila glukosa darah tikus mengalami penurunan menuju normal maka berat badan tikus akan meningkat. Rizah (2015) dalam penelitiannya juga menunjukkan hasil serupa yaitu berat badan tikus diabetes yang diberi perlakuan ekstrak protein kecipir mengalami peningkatan setiap pekan selama satu bulan masa percobaan sejalan dengan penurunan kadar glukosa darahnya. Peningkatan berat badan diduga karena terjadinya mekanisme perbaikan terhadap sel β -pankreas yang sebelumnya rusak akibat induksi aloksan, sehingga insulin

dapat kembali dieksresikan, pengambilan glukosa ke dalam sel berangsur normal, serta proses metabolisme energi dapat berlangsung. Proses regenerasi terjadi akibat aktivitas dari antioksidan yang terkandung dalam cuka. Dheer dan Batnagar (2012; Kawatu *et al.*, 2013, dalam Muhtadi *et al.*, 2012) menyatakan bahwa kandungan antioksidan dalam kulit nanas diduga dapat meregenerasi kerusakan sel β -pankreas dan merangsang sel β -pankreas untuk memproduksi insulin. Calcutt (2004, dalam Firdaus *et al.*, 2016) menambahkan, peningkatan berat badan pada kelompok uji diabetes dapat terjadi dikarenakan regenerasi populasi sel- β yang menyebabkan insulin disekresi secara normal, sehingga transportasi glukosa ke dalam sel dapat berlangsung untuk proses pembentukan energi (glikolisis) untuk asupan kalori, serta proses pencadangan energi dalam bentuk glikogen (glikogenesis) maupun lemak (lipogenesis), berdampak pada perlemakan subkutan, sehingga berat badan bertambah.

KESIMPULAN

Hasil uji aktivitas antidiabetes cuka kulit nanas pada tikus diabetes dalam penelitian ini menunjukkan bahwa cuka kulit nanas memiliki aktivitas antidiabetes pada dosis pemberian 0.4 cc dan 0.8 cc, dibuktikan dengan turunnya kadar glukosa darah tikus uji berturut-turut sebesar

41.63% dan 10.71%, hal tersebut menunjukkan bahwa semakin besar dosis pemberian cuka kulit nanas tidak berkorelasi positif terhadap turunnya kadar glukosa darah, karena terjadi pada dosis optimal tertentu.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kepada Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika UNDIP atas fasilitas yang disediakan selama proses penelitian, kepada dosen kontributor dan laboran laboratorium Biologi dan Struktur Fungsi Hewan, Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika UNDIP, Kepada Laboratorium Biologi UNNES atas penyediaan hewan uji tikus.

DAFTAR PUSTAKA

- Adetuyi FO & TA Ibrahim. 2014. Effect of fermentation time on the phenolic, flavonoid and vitamin C contents and antioxidant activities of Okra (*Abelmoschus esculentus*) Seeds. *Nigerian Food Journal*, 32(2): 128 – 137.
- Badan Pusat Statistik. 2018. *Produksi buah tanaman nanas*. Online at <https://www.bps.go.id/site/pilihdata> [1 Desember 2018].
- Carol SJ, CM Kim & AJ Buller. 2004. Vinegar improves insulin sensitivity to a high-carbohydrate meal in subjects with insulin resistance or Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27(1): 281-282.
- Carol SJ, I Steplewska, CA Long, LN Harris & RH Ryals. 2010. Examination of the antiglycemic

- properties of vinegar in healthy adults. *Annals Nutrition and Metabolism*, 56(1):74-9.
- Dheer R & P Bhatnagar. 2010. A study of the antidiabetic activity of *Barleria prionitis* Linn. *Indian J Pharmacol*, 42(2): 70-73.
- Elok Z & IN Fajri. 2015. Efek cuka apel dan cuka salak terhadap penurunan glukosa darah dan histopatologi pankreas Tikus Wistar diabetes. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28(4): 297-301.
- Federer WT. 1967. *Experimental design, theory and application*. Oxford and IBH Publ. Co., New Delhi, Ramsey SC, Galeano.
- Fika HD. 2016. Uji efek antihiperlikemik ekstrak etanol 70% biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) pada Tikus Putih Jantan dengan Metode Induksi Aloksan. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Jakarta.
- Firdaus R, SA Marliyati & K Roosita. 2016. Model tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin-sukrosa untuk pendekatan penelitian diabetes melitus gestasional. *Jurnal Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 12(1): 29-34.
- Fushimi T, K Tayama, M Fukaya, K Kitakoshi, N Nakai, Y Tsukamoto & Y Sato. 2001. Acetic acid feeding enhances glycogen repletion in liver and skeletal muscle of Rats. *The Journal of Nutrition*, 131(7):1973-7.
- International Diabetes Federation. 2017. IDF Diabetes Atlas 8th Edition.
- Kalaiselvi M, D Gomathi & C Uma. 2012. Occurrence of bioactive compounds in *Ananas comosus* (L): A Standardization by HPTLC. *Asia Pac J of Trop Biomed* S1341-S1346.
- Kusumawati D. 2004. *Bersahabat dengan hewan coba*. Yogyakarta: UGM Press.
- Muhtadi M, E Setyowati & T Azizah. 2012. Aktivitas antidiabetes melitus ekstrak kulit buah Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) dan kulit buah Kelengkeng (*Euphoria longan* (Lour.) Steud) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi aloksan. *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, 13(1): 21-30.
- Nasri H & Rafieian-Kopaei M. 2014. Metformin: Current knowledge. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(7): 658–664.
- Nazarni R, D Purnama, S Umar & H Eni. 2016. The effect of fermentation on total phenolic, flavonoid and tannin content and its relation to antibacterial activity in Jaruk Tigarun (*Crataeva nurvala*, Buch HAM). *International Food Research Journal*, 23(1): 309-315.
- Ogawa N, H Satsu, H Watanabe, M Fukaya, Y Tsukamoto, . Miyamoto & M Shimizu. 2000. Acetic acid suppresses the increase in disaccharidase activity that occurs during culture of Caco-2 cells. *J Nutr*, 130:507–513.
- Okon UA, Owo DU, Udokang NE, Udobang JA & Ekpenyong CE. 2012. Oral administration of aqueous leaf extract of *Ocimum Gratissimum* Ameliorates Polyphagia, Polydipsia and Weight Loss in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2(3): 45-49.
- Raji YO, M Jibril, IM Misau & BY Danjuma. 2012. Production of vinegar from pineapple peel. *International Journal of Advanced Scientific Research and Technology*, 3(2): 656-666.
- Rizah RW. 2015. Pengaruh hipoglikemik ekstrak protein kecipir (*Psopharpus tetragonolobus*) pada Tikus

Mohammad Affan Dwica Putra *et al.*: Uji aktivitas antidiabetes cuka kulit Nanas (*Ananas comosus* L. Merr.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan

- Diabetik Induksi Aloksan. *Jurnal Ilmiah Teknosains*, 1(1): 1-6.
- Saraswaty V, C Risdian, I Primadona, R Andriyani, DGS Andayani & T Mozef. 2017. Pineapple peel wastes as a potential source of antioxidant compounds. *Earth and Environmental Science*, 60.
- Tanti AS & EM Sutrisna. 2010. Pengaruh Lama Praperlakuan Flavonoid Rutin terhadap Efek Hipoglikemik Tolbutamid pada Tikus Jantan yang diinduksi Aloksan. *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, 11(2): 91–99.
- World Health Organization. 2018. Diabetes. *Online at* <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. 1 Desember 2018.