

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI JUS BUAH PARE (*Momordica charantia L.*) DAN
JUS APEL HIJAU (*Malus domestica Borkh.*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA
DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley***

(Skripsi)

Oleh

ALFI HAKIM

1818011082



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI JUS BUAH PARE (*Momordica charantia L.*) DAN
JUS APEL HIJAU (*Malus domestica Borkh.*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA
DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley***

Oleh

Alfi Hakim

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

Judul Skripsi : PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI JUS BUAH PARE (*Momordica charantia L.*) DAN JUS APEL HIJAU (*Malus domestica Borkh.*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley*

Nama Mahasiswa : Alfi Hakim

No. Pokok Mahasiswa : 1818011082

Program Studi : Pendidikan dokter

Fakultas : Kedokteran

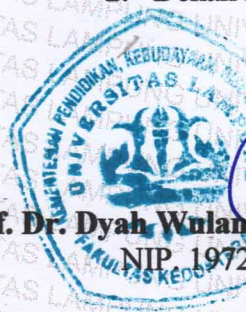


1. Komisi Pembimbing

dr. Helmi Ismunandar, Sp.OT
NIP. 198212112009121004

dr. Ari Wahyuni, Sp.An
NIP. 198406102009122004

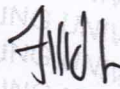
2. Dekan Fakultas Kedokteran



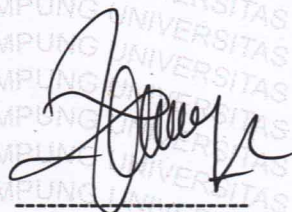
Prof. Dr. Dyah Wulan Samekar RW, S.K.M., M.Kes
NIP. 1972062819970220

MENGESAHKAN

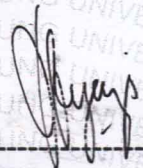
1. Tim Penguji
Ketua : **dr. Helmi Ismunandar, Sp.OT**



Sekretaris : **dr. Ari Wahyuni, Sp.An**



Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Putu Ristyning A. S., M.Kes, Sp.PK (K)**



2. Dekan Fakultas Kedokteran.



Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M. Kes
NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 2 Juni 2022

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Skripsi dengan judul "PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI JUS BUAH PARE (*Momordica charantia L.*) DAN JUS APEL HIJAU (*Malus domestica Borkh.*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley* adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 26 Maret 2022

Pembuat pernyataan,



Alfi Hakim

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jambi, 21 Maret 2000 sebagai putra dari Bapak Lukman Hakim, S.H., M.H. dan Ibu Juharma, S.S.T.

Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak – Kanak (TK) di TK Pertiwi Bandar Lampung pada 2005, pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SD Kartika II-5 pada tahun 2011, pendidikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 23 Bandar Lampung pada tahun 2014, dan pendidikan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 10 Bandar Lampung pada tahun 2017. Sebelumnya peneliti terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Teknik Sipil ITERA pada tahun 2017 sebelum terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2018.

Penulis aktif pada organisasi FSI Ibnu Sina selama menjadi mahasiswa sebagai staf Danus FSI Ibnu Sina Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2019/2020.

Dengan izin ALLAH SWT yang maha pengasih lagi
maha penyayang

Kupersembahkan karya tulis ini untuk Ayah,
Mamah, Keluarga Besar, Kamu, Sahabat serta
semua pihak yang terlibat dan turut mendoakan

وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مَخْرَجًا (٢) وَيَرْزُقْهُ مِنْ حَيْثُ لَا يَحْتَسِبُ
وَمَنْ يَتَوَكَّلْ عَلَى اللَّهِ فَهُوَ حَسْبُهُ ۗ إِنَّ اللَّهَ بَلِغُ أَمْرِهِ ۗ قَدْ
جَعَلَ اللَّهُ لِكُلِّ شَيْءٍ قَدْرًا (٣)

“Barangsiapa yang bertaqwa kepada Allah, niscaya diberi-Nya kelapangan dan diberi-Nya rezeki yang tidak diduga-duga. Siapa yang bertawakkal kepada Allah, niscaya dijamin-Nya, sesungguhnya Allah sangat tegas dalam perintah-Nya dan Dialah yang mentakdirkan segala sesuatu”.

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI JUS BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) DAN JUS APEL HIJAU (*Malus domestica* Borkh.) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley*” sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam proses penulisan skripsi ini dan penyelesaian skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bantuan, dukungan, masukan, bimbingan, dan saran dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Karomani, M.Si. selaku Rektor Universitas Lampung
2. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani, SKM., M. Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. dr. Helmi Ismunandar, Sp.OT selaku pembimbing I atas kesediaannya untuk meluangkan waktunya, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, saran, dan kritik yang bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
4. dr. Ari Wahyuni, Sp.An selaku pembimbing II atas kesediaannya untuk membimbing dan memberikan ilmu serta nasihat dan kritik yang bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
5. dr. Putu Risyaning A. S., M. Kes., Sp.PK (K) selaku pembahas atas kesediaannya untuk meluangkan waktunya, memberi saran maupun kritik yang bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.

6. dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked selaku pembimbing akademik yang senantiasa memberikan bimbingan, masukan serta arahan selama proses perkuliahan saya di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
7. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu yang diberikan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan serta menyelesaikan pendidikan.
8. Kedua orang tua yang sangat saya sayangi yang selalu mensupport saya serta membimbing saya selama hidup ini, Ayah Lukman Hakim, S.H., M.H. dan Mamah Juharna S.S.T., terimakasih atas doa, kasih sayang, cinta, dukungan dan semangat serta kepercayaannya selama ini. Terimakasih telah membimbing dalam hal apapun serta memotivasi untuk selalu berusaha menjadi orang yang bermanfaat bagi sesama.
9. Minan – minan, kakak dan adik, serta keluarga besar, terimakasih banyak atas support, kasih sayang, bantuan, dan motivasinya.
10. Fira Marisa terimakasih telah banyak membantu penulis dalam segala hal, menjadi motivator, menjadi penyemangat, teman curhat dan pemecah masalah di kesehariannya serta menjadi salah satu orang yang telah menemani penulis dalam 7 tahun terakhir ini.
11. Sahabat seperjuangan, Farras, Sultan dan Farhan, terimakasih telah menjadi pengingat tugas, pemateri disetiap pembelajaran, teman bertukar pikiran, teman latihan OSCE dan penyemangat dikala gagal.
12. Sahabat SMA, Iyas Natamenggala, Samid, Hendri, Rekka, terimakasih banyak selalu menjadi tempat berbagi keceriaan sejak SMA, pelepas penat serta tempat bertukar pikiran.
13. Sahabat Gucci Gank, terimakasih atas support dan dukungannya, serta selalu membawa kebahagiaan disetiap pertemuannya.
14. Teman – teman angkatan 2018 (FIBRINOGEN), terimakasih untuk memori, pengalaman, kebersamaan dan kerjasama dalam mengemban ilmu maupun acara.
15. Semua yang turut membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak disebutkan satu persatu ;

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan berharap skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi pembacanya. Amin.

Bandar Lampung, Mei 2022

Alfi Hakim

ABSTRACT

THE EFFECT OF COMBINATION OF PARE (*Momordica charantia L.*) and GREEN APPLE (*Malus domestica Borkh.*) juices on reducing blood glucose levels in male rats (*Rattus norvegicus*) Sprague dawley strain

By

Alfi Hakim

Background: Diabetes mellitus is a condition where there is absolute insulin deficiency and impaired insulin function and there is a hyperglycemia condition. The combination of bitter melon fruit juice (*Momordica charantia L.*) and green apple juice (*Malus domestica Borkh.*) has substances that have the potential to lower blood glucose levels.

Methods : This research is an experimental study with a posttest only control group design and was carried out for 14 days using 30 white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague dawley strain. There were 5 treatment groups, namely KN given standard feed only, K- was given alloxan induction, P1 was given alloxan induction and given bitter melon fruit juice (*Momordica charantia L.*) with a dose of 3 ml, P2 was given alloxan induction and given green apple juice (*Malus domestica Borkh.*) with a dose of 5ml, and P3 was induced by alloxan and given a combination of bitter gourd juice (*Momordica charantia L.*) and green apple juice (*Malus domestica Borkh.*) with a dose of 8ml. Then the blood is taken through the heart and then checked for blood glucose levels using a glucometer.

Results : The results of the one-way annova test showed that blood glucose levels were 0.00 ($p < 0.05$). The results of the post-hoc LSD test on blood glucose K- had a significant difference with P1, P2, and P3 ($p < 0.05$).

Conclusion : There is an effect of the combination of bitter melon juice (*Momordica charantia L.*) and green apple juice (*Malus domestica Borkh.*) on decreasing blood glucose levels in male white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague dawley strain.

Keywords : Hyperglycemia, *Momordica charantia L.*, *Malus domestica Borkh.*

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI JUS BUAH PARE (*Momordica charantia L.*) DAN JUS APEL HIJAU (*Malus domestica Borkh.*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley*

Oleh

Alfi Hakim

Latar Belakang : Diabetes melitus merupakan suatu kondisi dimana terdapat defisiensi insulin absolut dan gangguan fungsi insulin dan terdapat adanya kondisi hiperglikemia. Kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus buah apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) memiliki zat yang berpotensi untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan posttest only control group design dan dilakukan selama 14 hari menggunakan hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* berjumlah 30 ekor. Terdapat 5 kelompok perlakuan yaitu KN hanya diberi pakan standar, K- diberi induksi aloksan, P1 diberi induksi aloksan dan diberi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dengan dosis 3ml, P2 diberi induksi aloksan dan diberi jus buah apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) dengan dosis 5ml, dan P3 diberi induksi aloksan dan diberi kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus buah apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) dengan dosis 8ml. Kemudian diambil darahnya melalui jantung lalu diperiksa kadar glukosa darahnya menggunakan glukometer.

Hasil : Hasil uji one-way annova didapatkan kadar glukosa darah 0,00 ($p < 0,05$). Hasil uji post-hoc LSD pada glukosa darah K- terdapat perbedaan bermakna dengan P1, P2, dan P3 ($p < 0,05$).

Kesimpulan : Terdapat pengaruh pemberian kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus buah apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

Kata Kunci : Hiperglikemia, *Momordica charantia L.*, *Malus domestica Borkh.*

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Diabetes Melitus	6
2.1.1. Pengertian Diabetes Melitus	6
2.1.2. Prevalensi Diabetes Melitus	6
2.1.3. Klasifikasi Diabetes Melitus.....	7
2.1.4. Faktor Risiko dari Diabetes Melitus.....	8
2.1.5. Pencegahan dan Penatalaksanaan Diabetes	9
2.2. Buah Pare dan Apel Hijau	12
2.2.1. Klasifikasi dan Morfologi Buah Pare	12
2.2.2. Kandungan Zat Aktif dalam Buah Pare.....	13
2.2.3. Klasifikasi dan Morfologi Buah Apel Hijau.....	14
2.2.4. Kandungan Zat Aktif dalam Buah Apel	15
2.3. Kerangka Teori.....	17
2.4. Kerangka Konsep	18
2.5. Hipotesis	18

BAB III METODE PENELITIAN.....	19
3.1. Jenis Penelitian	19
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	19
3.2.1. Waktu Penelitian.....	19
3.2.2. Tempat Penelitian	19
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	19
3.3.1. Populasi	19
3.3.2. Sampel	20
3.4. Desain Penelitian	22
3.5. Kriteria Penelitian.....	23
3.6. Alat dan Bahan	23
3.6.1. Alat	23
3.6.2. Bahan	24
3.7. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	24
3.7.1. Identifikasi Variabel	24
3.7.2. Definisi Operasional	25
3.8. Prosedur Penelitian.....	26
3.8.1. Ethical Clearance	26
3.8.2. Pengadaan Hewan Coba	26
3.8.3. Adaptasi Hewan Coba	26
3.8.4. Pembuatan Jus Buah Pare dan Buah Apel Hijau	26
3.8.5. Pemberian Induksi Aloksan.....	27
3.8.6. Pemberian Kombinasi Jus Buah Pare dan Buah Apel Hijau	27
3.8.7. Terminasi Hewan Coba	27
3.8.8. Prosedur Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah.....	28
3.9. Alur Penelitian.....	29
3.10. Analisis Data.....	30
3.10.1. Uji Normalitas Data.....	30
3.10.2. Analisis Bivariat	30
3.11. <i>Ethical Clearance</i>	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1. Hasil Penelitian.....	33

4.1.1. Analisis Univariat.....	34
4.1.2. Analisis Bivariat	35
4.1.2.1. Uji Parametrik.....	35
4.1.2.2. Uji <i>Post Hoc</i> LSD.....	35
4.2. Pembahasan	36
4.3. Keterbatasan Penelitian	37
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	38
5.1. Simpulan.....	38
5.2. Saran	38
Daftar Pustaka	39
LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Desain Penelitian	22
Tabel 2. Definisi Operasional	25
Tabel 3. Uji <i>Saphiro-Wilk</i>	33
Tabel 4. Uji Homogenitas <i>Levene</i>	33
Tabel 5. Uji <i>Post-Hoc</i> LSD Kadar Glukosa Total.....	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Buah Pare (<i>Momordica charantia L.</i>).....	12
Gambar 2. Buah Apel Hijau (<i>Malus domestica Borkh.</i>).....	14
Gambar 3. Kerangka Teori	17
Gambar 4. Kerangka Konsep.....	18
Gambar 5. Alur Penelitian	29
Gambar 6. Rerata Kadar Glukosa Darah	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	44
Lampiran 2. Alokasan	45
Lampiran 3. Neraca Analitik	45
Lampiran 4. Pelarutan Alokasan	46
Lampiran 5. Penimbangan Berat Badan Tikus	46
Lampiran 6. Induksi Alokasan	47
Lampiran 7. Buah Pare dan Apel digunakan	47
Lampiran 8. Penimbangan Buah Pare	48
Lampiran 9. Penimbangan Buah Apel Hijau	48
Lampiran 10. Sonde Lambung	49
Lampiran 11. Perlakuan menggunakan sonde	49

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) ialah penyakit dengan banyak faktor sebagai penyebabnya. Diabetes melitus sendiri merupakan kondisi dimana adanya defisiensi insulin maupun gangguan fungsi insulin. Klasifikasi diabetes melitus sendiri ada 4 jenis yaitu, tipe 1, tipe 2, tipe lain serta gestasional. Selain itu DM juga dapat diartikan sebagai kumpulan gangguan pada metabolik dengan tanda hiperglikemia sebagai akibat dari sekresi insulin yang terganggu, mekanisme kerja dari insulin dan/atau keduanya (Eva D, 2019).

Hiperglikemia ialah kondisi glukosa darah sewaktu lebih dari normalnya yaitu 200mg/dL. Hiperglikemia sendiri adalah salah satu gejala awal dari diabetes melitus dikarenakan ketidakmampuan pankreas untuk mensekresi atau produksi insulin atau pada saat tubuh tidak mampu menggunakan insulin (Kementrian Kesehatan RI, 2014). Hiperglikemia pada diabetes melitus khususnya pada tipe 2 dapat disebabkan kerusakan pada sel beta pankreas yang berujung pada kegagalan dari fungsi pankreas untuk mensekresi insulin. Selain dari hal tersebut, DM tipe 2 dikarenakan adanya gangguan dalam penyerapan glukosa dalam tubuh (Eva D, 2019).

Insulin merupakan hormon yang berupa protein dengan fungsi untuk mengatur kadar glukosa darah agar tidak terjadi hiperglikemia (Kementrian Kesehatan RI, 2019). Insulin adalah regulator pokok dari perantara metabolisme dimana hepar ialah berfungsi sebagai organ kunci *transport* glukosa serta berfungsi sebagai penyimpanan glikogen lalu disekresikan pada jaringan perifer yang membutuhkan

(Lennicke, 2019). Kadar glukosa darah sewaktu yang mencapai $\geq 200\text{mg/dL}$ merupakan salah satu tanda dimana glukosa darah diatas normal (Silva, 2021).

Riskesdas melaporkan di 2018, Indonesia berada diperingkat ke 3 di Asia Tenggara dalam jumlah penderita diabetes dengan nilai prevalensi 11,3%. Selain itu pada penderita diabetes dengan umur ≥ 15 tahun didapatkan nilai prevalensi sebesar 2%. Dalam laporan tersebut juga memperlihatkan kenaikan prevalensi DM menurut uji gula darah, di 2013 dari 6,9% mengalami lonjakan 8,5% di 2018. Penderita DM yang tahu jika dirinya adalah penderita DM melalui pemeriksaan dengan kemauan sendiri hanya berjumlah 25%. Pada pasien DM tipe 2 mempunyai risiko tinggi terkena penyakit jantung dan pembuluh darah dibanding orang tanpa mengidap diabetes melitus. Kelainan pembuluh darah sebelum terdiagnosis diabetes melitus disebabkan oleh adanya resistensi insulin (Eva D, 2019).

Tatalaksana pada diabetes dapat dilakukan secara farmakologi dan non-farmakologi. Tatalaksana secara non farmakologi ialah seperti modifikasi pola hidup seperti memperbaiki diet, aktifitas, serta mengurangi konsumsi alkohol dan merokok (Kementrian Kesehatan RI, 2014). Pada tatalaksana farmakologis, golongan obat oral antidiabetik paling umum dipakai terapi DM yaitu seperti meglitinid, biguanid, sulfonilurea, penghambat α -glikosidase, tiazolidinedion, inhibitor dipeptid peptidase-4, dan sekuestran asam empedu (Suryono, 2011).

Studi Surawan FED, Efendi Z, 2012 tentang pengaruh ekstrak jus dan rebusan niah pare pada tikus diabetes, didapatkan hasil kadar glukosa darah turun setelah diinduksi dengan aloksan. Maka dapat disimpulkan jika jus pare terbukti dapat menurunkan glukosa darah. Kandungan dalam buah pare seperti charantin, serta *polipeptid-P* insulin mempunyai komponen seperti sulfonilurea. Manfaat charantin yaitu untuk stimulasi beta pankreas untuk produksi insulin, selain menaikkan cadangan glikogen pada hepar. Selain itu, apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) juga berpotensi untuk mengurangi glukosa darah. Didalam apel hijau terdapat kandungan Flavonoid yang berfungsi untuk mengurangi glukosa darah, caranya adalah menaikkan sekresi insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin. Pada penelitian kali ini, hewan coba yang

dipilih yaitu *Rattus norvegicus* jantan karena dapat dipakai dalam penelitian-penelitian yang menggunakan hewan coba. Hewan coba tikus memiliki sistem metabolisme yang hampir sama dengan manusia (Niza R S *et al*, 2015).

Berdasarkan dari uraian latar belakang diatas, karena kandungan pare (*Momordica charantia L.*) dan apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) memiliki manfaat mengurangi glukosa darah berlebih dan telah terdapat penelitian yang menyatakan bahwa kedua jus buah tersebut dapat mengurangi glukosa darah berlebih maka peneliti memiliki ketertarikan meneliti apakah kombinasi pada kedua buah tersebut dapat memiliki manfaat mengurangi glukosa darah berlebih dengan judul “Pengaruh Pemberian Kombinasi Jus Buah Pare (*Momordica charantia L.*) dan Jus Apel Hijau (*Malus domestica Borkh.*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*”.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasar dari uraian tersebut, maka rumusan masalahnya ialah “apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*?”

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui efek dari kombinasi jus pare (*Momordica charantia L.*) serta apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) untuk menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa manfaat, antara lain :

1. Bagi Peneliti

Peneliti mendapat pengalaman dan pengetahuan tentang efek dari pemberian kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

2. Bagi Peneliti Lain

Sebagai acuan dalam penelitian lebih lanjut tentang kegunaan lain dari kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* serta dapat meneliti bagian lain seperti daun dan akar dari tanaman pare dan tanaman apel yang berpengaruh dalam penurunan kadar glukosa darah.

3. Bagi Institusi

Diharapkan dapat dipakai sebagai rujukan bacaan bagi seluruh mahasiswa khususnya di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

4. Bagi Masyarakat

Diharapkan dapat bermanfaat serta memberikan pengetahuan tentang kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) bagi kesehatan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan sebuah penyakit dengan jangka waktu yang panjang dan merupakan kondisi yang serius yang dengan tanda meningkatnya glukosa darah dikarenakan ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan insulin yang disekresikan secara efektif maupun gangguan pada sekresi insulin itu sendiri (IDF, 2019). DM ialah sindrom dengan tanda oleh hiperglikemia sebagai efek dari adanya defisiensi insulin absolut maupun relatif. Hal ini dikarenakan gangguan insulin dimana terdapat gangguan pada sel β pankreas yang mempengaruhi metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat dalam tubuh. Insulin juga merupakan regulator utama pengatur kadar glukosa darah dan hati yang merupakan organ kunci transpor glukosa, perannya untuk menyimpan glikogen lalu dirilis ke jaringan perifer (Lennicke, 2019).

2.1.2. Prevalensi Diabetes Melitus

Menurut laporan dari *International Diabetes Federation* (IDF) di 2019, memprediksi bahwa ada 351,7 juta penduduk pada usia yang produktif dengan rentang umur 20 – 64 tahun terkena diabetes melitus, data ini mencakup penderita yang terdiagnosis maupun yang tidak. Seiring waktu, penderita diabetes diprediksi akan meningkat sebesar 417.3 juta jiwa di 2030 dan 486.1 juta jiwa di 2045. Peningkatan penderita ini juga diprediksi berasal dari masyarakat yang berpenghasilan menengah sampai rendah.

Lain juga halnya dengan data menurut *World Health Organization* (WHO) dimana menyebutkan bahwa terdapat 422 juta penduduk didunia yang terkena diabetes melitus yang dalam hal ini meningkat mencapai angka 8,5% di kelompok dewasa. Diprediksi juga bahwa ada 2.2 juta angka kematian yang disebabkan karena DM yang terjadi direntang umur <70 terkhusus di negara ekonomi rendah serta menengah. Menurut Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2018, diperkirakan akan terjadi peningkatan penderita diabetes pada tahun 2035 sebesar 600 juta jiwa.

Indonesia sendiri menduduki peringkat ketujuh dari sepuluh besar negara didunia yang masyarakat atau penduduknya menderita diabetes melitus dengan jumlah sebesar 10,7 juta jiwa dimana Indonesia menempati ranking 10 penderita diabetes tertinggi di tahun 2018. Pada penduduk dengan rentang umur ≥ 15 tahun, menunjukkan prevalensi sebesar 2% pada penyakit diabetes melitus. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan sebesar 0,3% jika dibandingkan dengan data pada tahun 2013 sebesar 1,5%. Angka kejadian jika melihat hasil uji glukosa darah didapatkan hasil yang melonjak dimana semulanya didapatkan hasil 6,9% di 2013 naik ke angka 8,5% ditahun 2018, maka dapat dilihat bahwa terdapat peningkatan signifikan sebesar 1,6%. Maka bisa ditarik kesimpulan jika hanya 25% dari orang dengan DM yang tahu jika dirinya mengalami kondisi DM (Riskesdas, 2018).

2.1.3. Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus dibagi jadi 4 jenis yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain da gestasional. DM tipe 1 dikarenakan terganggunya sel β pankreas akibat autoimun. Kondisi tersebut mempunyai tanda dengan minimnya atau tidak adanya sekresi insulin itu sendiri yang ditandai level protein c-peptida tidak terdeteksi sekalipun. Pada diabetes melitus tipe 1, gejala klinis yang dapat ditemukan yaitu adanya kondisi ketoasidosis dimana terdapat kadar keto yang sangat tinggi didalam tubuh. Penyakit autoimun merupakan penyebab utama

dari rusaknya sel β pankreas. Akibatnya, pankreas tidak bisa menghasilkan insulin hingga timbul DM tipe 1 (ADA,2018).

Pada DM tipe 2, ditandai dengan adanya hiperinsulinemia pada pemeriksaan gula darah sewaktu. Tetapi pada kondisi hiperinsulinemia ini insulin tidak dapat membawa glukosa untuk masuk ke jaringan dikarenakan adanya resistensi insulin atau sebuah kondisi dimana insulin dalam merangsang penyerapan glukosa oleh jaringan serta berkurangnya kemampuan dalam menghambat produksi glukosa oleh hepar. Resistensi insulin yang berkelanjutan ini akan menyebabkan defisiensi relatif insulin. Defisiensi relatif insulin ini akan berdampak pada kurangnya sekresi insulin saat keadaan kadar glukosa yang tinggi bersama dengan bahan sekresi insulin yang lain yang mengakibatkan desensitasi sel β pankreas terhadap glukosa. Gejala yang ditimbulkan pada DM tipe 2 berangsur – angsur bahkan tanpa gejala (ADA, 2018).

Selanjutnya terdapat DM tipe lain, sebagai akibat dari gangguan metabolik yang berefek ke naiknya kadar glukosa darah dimana terdapat gangguan pada faktor genetik fungsi sel β pankreas, penyakit metabolik yang lain, virus, iatrogenik serta gangguan genetik lain yang berhubungan dengan DM. Selain itu, tipe ini bisa dipengaruhi obat dan bahan kimia dan biasanya diketahui pada pengecekan glukosa darah sewaktu yang diatas normal (ADA, 2018). Dan yang terakhir terdapat diabetes gestasional, kondisi tersebut hanya ada pada saat hamil yang diakibatkan oleh intoleransi glukosa darah pertama pada *trimester* dua atau tiga. Diabetes gestasional memiliki kaitan dengan komplikasi kehamilan dan mempunyai risiko yang tinggi dalam menderita diabetes menetap 5 – 10 tahun pasca persalinan.

2.1.4. Faktor Risiko dari Diabetes Melitus

Faktor risiko DM dibagi jadi dua faktor yang meliputi faktor yang tidak bisa dimodifikasi serta faktor yang bisa dimodifikasi. Umur, kelamin, dan faktor gen adalah beberapa yang tidak dapat dimodifikasi (Ujani, 2016). Selanjutnya untuk faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi pola makan, merokok,

kelebihan berat badan atau obesitas, konsumsi alkohol berlebih, kurangnya aktivitas fisik, dan lain lain. Selain itu pada orang dengan skor pengukuran IMT > 23 juga meningkatkan faktor risiko dari diabetes melitus itu sendiri (Tandra, 2017).

Faktor risiko diabetes melitus, biasanya ditemukan pada pasien dengan rentang umur lebih dari 45 tahun. Studi Rini & Halim di 2018, di Talang Bakung Jambi menunjukkan terdapat hubungan antara usia dan faktor genetik dari keluarga yang menderita diabetes melitus tipe 2. Dari data yang didapatkan pada pasien dengan rentang umur ≥ 45 lebih banyak terdiagnosis diabetes melitus pertama kali jika dibanding dengan rentang umur ≤ 45 . Pada penelitian tersebut juga menyatakan bahwa pasien yang memiliki faktor risiko genetik pada riwayat keluarga yang sebelumnya menderita diabetes melitus mengalami 4 kali lebih beresiko dalam terkena diabetes melitus tipe 2.

Kurangnya aktivitas fisik seperti olahraga merupakan faktor risiko yang paling umum ditemukan pada masyarakat. Kurangnya aktivitas fisik juga dapat meningkatkan faktor risiko lain seperti obesitas. Obesitas adalah salah satu faktor risiko yang menyebabkan resistensi insulin sehingga penderita mengalami diabetes melitus dan diabetes melitus juga umum ditemukan pada penderita yang mengalami obesitas (Sudargo, Freitag, Kusmayanti, 2018). Pola hidup yang buruk seperti mengkonsumsi alkohol berlebih juga merupakan faktor risiko yang umum dalam pengidap diabetes melitus. Konsumsi alkohol berlebih menyebabkan inflamasi kronis di pankreas sehingga terjadi pankreatitis yang dapat menimbulkan adanya gangguan produksi insulin (ADA,2018).

2.1.5. Pencegahan dan Penatalaksanaan Diabetes

Terdapat empat pilar utama dalam penatalaksanaan diabetes meliputi penyuluhan atau edukasi, latihan jasmani, terapi gizi, dan intervensi farmakologis. Penatalaksanaan edukasi atau penyuluhan bertujuan untuk menginformasikan kepada penderita serta memberi dukungan untuk pasien tentang

penyakit yang dialaminya, cara pengelolaan penyakit yang dialaminya, serta gejala dan komplikasi yang mungkin akan timbul dikemudian hari. Edukasi ini juga bertujuan agar pasien memahami dan merubah kebiasaan buruk yang biasa dilakukannya sehari – hari (PERKENI, 2015).

Selanjutnya pada penatalaksanaan diabetes, diperlukan juga diet. Diet ini adalah cara paling penting pada tatalaksana DM. Pada penderita DM tipe 2, diet harus memenuhi komposisi gizi yang seimbang dengan kadar karbohidrat sebanyak 45-65 % dari total energi, kadar protein 10 – 20 % dari total energi, serta kadar lemak sebesar 20 – 25 % dari total kebutuhan kalori. Kebutuhan total kalori ini disesuaikan dengan kondisi tubuh penderita seperti status gizi, umur, kondisi stres pasien, pertumbuhan, serta kebugaran jasmani pasien untuk memperoleh berat badan yang ideal penderita tersebut dengan tolak ukur sebesar 30 Kkal/kgBB pada laki – laki dan sebesar 25 Kkal/kgBB pada wanita (PERKENI, 2015).

Olahraga juga adalah hal terpenting penatalaksanaan DM tipe 2. Latihan jasmani ini bertujuan untuk mencapai berat badan ideal dan mempertahankan berat agar ideal. Olahraga juga bisa mengurangi glukosa darah. Mekanismenya yaitu menaikkan pengambilan glukosa yang dilakukan otot serta memperbaiki sensitivitas insulin. Olahraga juga dapat memperbaiki aliran darah dan tonus otot. Olahraga tentunya memerlukan latihan yang rutin agar mencapai tujuan yang telah disebutkan sebelumnya (Brunner dan Suddart, 2010).

Pada penatalaksanaan farmakologis, terdapat 7 golongan antidiabetik oral yang umum digunakan pada penyakit diabetes melitus. Golongan obat tersebut antara lain golongan sulfonilurea, meglitinid, penghambat α – glikosidase, tiazolidinedion, biguanid, *inhibitor dipeptil pertidase* – 4, serta insulin (Suryono, 2011). Golongan sulfonilurea merangsang sekresi insulin pada pankreas dan biasanya digunakan bila metformin tidak cukup dalam mengontrol kadar glukosa darah, (PERKENI, 2015). Golongan meglitinid digunakan apabila penderita mengalami alergi atau tidak dapat menggunakan

obat golongan sulfonilurea dan obat ini bekerja dengan mekanisme yang sama dengan golongan sulfonilurea (Katzung, 2014). Pada golongan penghambat α -glikosidase, bekerja di usus halus dan bekerja sama dengan enzim α -amilase untuk menghidrolisis polisakarida kompleks, trisakarida, disakarida, dan oligosakarida. Salah satu contoh dari penghambat α -glikosidase ini adalah akarbose yang bekerja menurunkan kecepatan digesti karbohidrat lalu mempengaruhi absorpsi glukosa dan efektif pada kondisi *hiperglikemik postprandial* (Katzung, 2014). Golongan tiazolidinedion memiliki kaitan dengan PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*) pada otot, lemak, dan hati dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan resistensi insulin (Kementrian Kesehatan RI, 2014). Golongan biguanid berfungsi dengan cara menurunkan glukoneogenesis dan meningkatkan absorpsi glukosa di jaringan. Obat dengan golongan biguanid ini hanya efektif jika masih terdapat fungsi dari sel islet pankreas (Katzung, 2014). Dan yang terakhir ada insulin itu sendiri dimana merupakan obat yang utama bagi penderita DM tipe 1 dan 2. Pada penderita tipe 1, memerlukan injeksi insulin dikarenakan ketidak aktifannya sel β pankreas. Selain itu pasien dengan kondisi ketoasidosis, gangguan fungsi hati, dan gangguan fungsi ginjal sangat memerlukan injeksi insulin segera (Suryono, 2011).

2.2. Buah Pare dan Apel Hijau

2.2.1. Klasifikasi dan Morfologi Buah Pare

Pare dengan nama latin *Momordica charantia* ditemukan diberbagai daerah tropis dan terdapat di dataran rendah. Pembudidayaan pare dilakukan dengan cara dirambatkan pada pagar agar dapat diambil buahnya (Widyaningrum, 2011). Berikut klasifikasi dari tanaman pare :

Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Cucurbitales</i>
Famili	: <i>Cucurbitaceae</i>
Genus	: <i>Momordica</i>
Spesies	: <i>Momordica charantia</i>



Gambar 1. Buah Pare (*Momordica charantia* L.)

Pare tumbuh merambat dengan ciri – ciri daun berbentuk tunggal, berbulu, berbentuk lekuk serta terdapat bunga yang berwarna kuning muda. Pare memiliki buah yang berwarna hijau, kuning, dan berbentuk lonjong serta dapat juga menyerupai bulat telur yang memanjang dengan ciri – ciri rasa

yang pahit (Suwanto, 2010). Pare memiliki daging yang tebal dengan biji keras yang berwarna coklat kekuningan yang dapat ditemukan disepanjang dagingnya dengan permukaan buah yang berbintil – bintil. Biji pada buah pare dimanfaatkan untuk dibudidayakan tanaman secara generatif. Pare dapat tumbuh pada suhu 18°C-24°C dan pada kelembapan udara sampai 50–70% serta pada tempat dengan curah hujan rendah. Pare tumbuh baik pada iklim tropis dan tumbuh subur sepanjang tahun (Kristiawan, 2011).

2.2.2. Kandungan Zat Aktif dalam Buah Pare

Pare memiliki banyak kandungan yang bermanfaat bagi tubuh. Beberapa kandungan dari pare tersebut terdapat charantin dan *polypeptide – P insulin*. Charantin mengaktivasi *Adenosine Monophosphate – activated Protein Kinase (AMPK)* yang berefek pada meningkatnya pembentukan glikogen dan penyerapan glukosa di otot dan sel hati (Puspitasari V dan Choreunisa N, 2021). Charantin adalah steroidal glikosida yang tersusun dari gabungan *stigmaterol glucoside* dan β - *sitosterol glucoside* (Desai dan Tatke, 2015). Selanjutnya pada *polypeptide – p insulin* mengurangi kadar glukosa darah dengan cara yang sama dengan cara kerja insulin didalam tubuh. *Polypeptide – p insulin* ini merupakan senyawa yang mirip dengan hipoglikemik protein, yang biasanya ditemukan untuk mengurangi kadar glukosa darah pada tikus dan pada manusia pada saat diinjeksi secara subkutan (Joseph, 2013). Selain charantin dan *polypeptide – P insulin*, terdapat senyawa lain dapat menurunkan glukosa darah yaitu alkaloid.

Alkaloid menurunkan glukosa melalui beberapa cara. Alkaloid dapat mengikat senyawa kompetitif atau bagian yang tidak kompetitif dari enzim yang berfungsi dalam pencernaan. Salah satu contohnya yaitu hidrolisis senyawa polisakarida didalam enzim pencernaan yang bertanggung jawab dalam peningkatan glukosa dalam darah. Alkaloid mengurangi glukosa dalam darah dengan mengikat senyawa kompetitif atau tidak kompetitif dari enzim sehingga kompleks enzim – substrat tidak terbentuk yang berdampak

langsung dalam penurunan aktivitas enzim yang dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa darah (Bikash, 2021).

2.2.3. Klasifikasi dan Morfologi Buah Apel Hijau

Buah apel adalah salah satu buah yang sering dibudidayakan dan merupakan komoditas perekonomian yang penting didunia. Cara pengkonsumsian apel dapat dilakukan dengan cara dikonsumsi langsung setelah panen atau setelah penyimpanan yang dapat bertahan selama enam bulan atau lebih. Apel juga dapat diolah menjadi beberapa produk olahan seperti sari apel dan jus apel (Moersidi, 2015). Berikut adalah klasifikasi dari tanaman apel hijau :

Divisi : *Magnoliophyta*

Subdivisi : *Spermatophyta*

Kelas : *Dicotyledone*

Ordo : *Rosales*

Family : *Rosaceae*

Genus : *Malus*

Spesies : *Malus domestica*.



Gambar 2. Buah Apel Hijau (*Malus domestica Borkh.*)

2.2.4. Kandungan Zat Aktif dalam Buah Apel

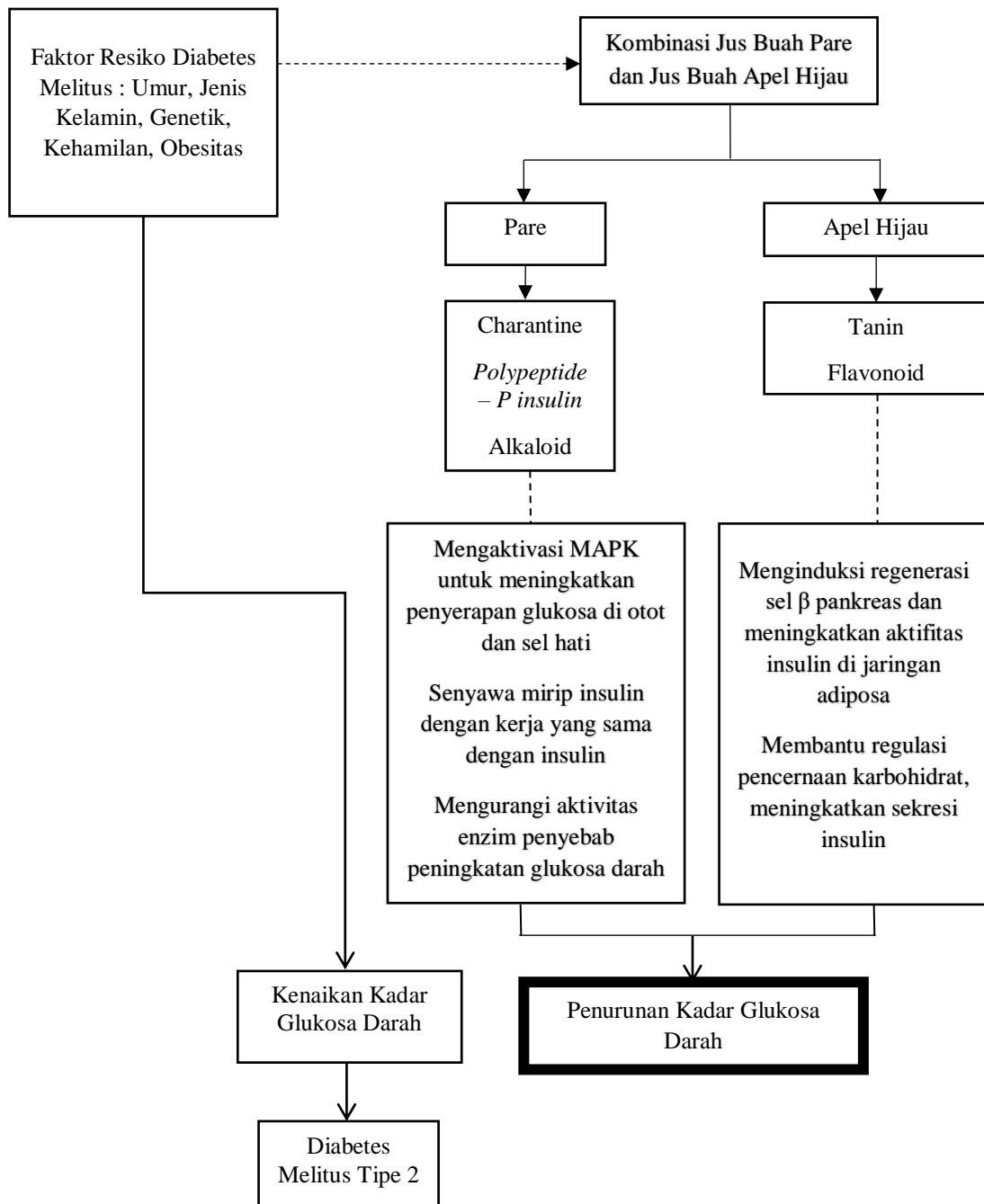
Terdapat banyak kandungan yang ada didalam buah apel dengan berbagai fungsi yang bermanfaat bagi tubuh, salah satunya mencegah terjadinya infeksi saluran makanan dan penghambat pertumbuhan bakteri. Terdapat juga beberapa kandungan yang berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa darah seperti tannin dan senyawa flavonoid (Suryono, 2011).

Tanin adalah zat organik kompleks yang tersusun atas senyawa fenolik, dimana senyawa tersebut sulit mengkristal dan dipisahkan dan mempunyai kemampuan mengendapkan protein dari larutan serta bersenyawa dengan protein. Terdapat dua kelompok tanin yang dapat diklasifikasi yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi (Desmiaty *et al.*, 2008). Tanin memiliki kemampuan untuk mengurangi glukosa dalam darah dengan cara menaikan penyerapan glukosa dalam jaringan dengan mediator seperti *insulin-signaling pathways* seperti PI3K (*fosfatidil inositol-3 kinase*) serta mengaktifkan P38 MAPK (*mitogen-Activated Protein Kinase*) yang berguna dalam pelepasan sitoken oleh makrofag dan neutrofil dan kontrol apoptosis serta dapat mengaktifkan GLUT-4 translokasi. Selanjutnya dalam menurunkan glukosa diperantai oleh fenolik dengan cara induksi regenerasi sel β pankreas serta menaikan aktifitas insulin pada jaringan adipose (Esmatie, 2019).

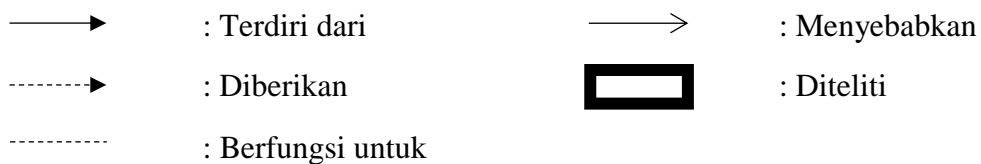
Selain tanin, terdapat senyawa flavonoid yang dapat mengurangi glukosa dalam darah. Flavonoid bisa mengurangi glukosa dalam darah dengan membantu regulasi dalam pencernaan karbohidrat, sekresi insulin, penggunaan glukosa dalam jaringan. Flavonoid menghidrolisis serta mengkonjugasi enzim yang terdapat diusus, usus besar, dan hati. Dalam usus, enzim terhidrolisis dan terkonjugasi sehingga mengubah unit monomer dari flavonoid menjadi O-glukuronida, ester sulfat, dan O-metil ester. Terdapat dua fase konjugasi flavonoid yang pertama di usus halus dan kemudian di hati. Akhir dari fase satu dan permulaan dari fase dua terjadi di hati. Di hati, metabolit yang terkonjugasi berlanjut menghasilkan turunan sulfat dan glukuronida dimana akhirnya disekresikan melalui empedu dan urin.

Selanjutnya pada flavonoid yang tidak diserap pindah ke usus besar dan dihidrolisis oleh mikrobiota yang terdapat di kolon. Flavonoid glukuronida yang terdapat di hati dihidrolisis menjadi aglikon oleh mikrobiota yang menyebabkan terurai menjadi senyawa molekuler yang lebih mudah diserap (Ishaq, Abotaleb, Kubatka, Kajo & Busselberg, 2019).

2.3. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori



2.4. Kerangka Konsep

Berikut adalah kerangka konsep dalam penelitian ini



Gambar 4. Kerangka Konsep

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kombinasi jus pare dan apel hijau dan variabel ini akan mempengaruhi variabel yang terikat yaitu penurunan kadar glukosa darah.

2.5. Hipotesis

Hi : Terdapat Pengaruh Pemberian Kombinasi Jus Buah Pare (*Momordica charantia L.*) dan Buah Apel Hijau (*Malus domestica Borkh.*) Terhadap Kadar Glukosa darah pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*.

Ho: Tidak Terdapat Pengaruh Pemberian Kombinasi Jus Buah Pare (*Momordica charantia L.*) dan Buah Apel Hijau (*Malus domestica Borkh.*) Terhadap Kadar Glukosa darah pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian yang telah dilakukan ini merupakan penelitian eksperimental, jenis penelitiannya ialah *posttest only control group design* untuk melihat pengaruh dari jus pare (*Momordica charantia L.*) dan apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) terhadap glukosa dalam darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2021 dihitung dari pembuatan proposal penelitian sampai bulan April 2022

3.2.2. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Penelitian ini menggunakan populasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dengan jenis kelamin jantan dan dengan usia 8 – 12 minggu. Berat badan tikus yang digunakan yaitu sebesar 200 – 250 gram yang dipesan dari *Animal Vet* di Bogor dan bekerjasama dengan Institut Pertanian Bogor.

3.3.2. Sampel

Sampel dalam penelitian yang dilakukan ialah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dengan jenis kelamin jantan. Jumlah dari sampel yang digunakan didapat dari perhitungan dengan metode rancangan acak lengkap menggunakan rumus Federer (Federer, 1963 dalam Furqon *et al.*, 2015).

Rumus Federer yang digunakan adalah sebagai berikut :

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

Keterangan :

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah sampel tiap kelompok

Jika diterapkan rumus federer yang telah disebutkan, maka akan diperoleh besar sampel sebanyak :

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

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

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n \geq 20$$

$$\mathbf{n \geq 5}$$

Didapat hasil sebesar 5 kelompok penelitian dengan masing masing kelompok terdapat 4 ekor tikus sampel. Selanjutnya digunakan rumus *drop out* untuk mengantisipasi terjadinya kematian pada sampel selama penelitian.

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

Keterangan :

N = Besar sampel koreksi

n = Besar sampel awal

f = perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

Jika diterapkan, pada rumus *drop out* diatas yang telah disebutkan, maka akan diperoleh besar sampel sebanyak :

$$N = \frac{n}{1 - f}$$
$$N = \frac{5}{1 - 10\%}$$
$$N = \frac{5}{1 - 0,1}$$
$$N = \frac{5}{0,9}$$
$$N = 5,55$$
$$\mathbf{N = 6 \text{ (pembulatan)}}$$

Dalam rumus *drop out* sampel diatas, didapatkan hasil sebanyak 6 ekor tikus pada tiap kelompok. Jadi jumlah tikus yang akan digunakan adalah sebesar 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dengan jenis kelamin jantan.

3.4. Desain Penelitian

Tabel 1. Desain Penelitian

No.	Kelompok	Perlakuan
1.	Kelompok Kontrol Normal (KN)	Kelompok tikus yang diberi makan standar BR-II tidak diinduksi aloksan dan tidak diberi jus kombinasi pare dan apel.
2.	Kelompok Kontrol Negatif (K-)	Kelompok tikus yang diberi makan standar BR-II yang diinduksi aloksan tetapi tidak diberi jus kombinasi pare dan apel.
3.	Kelompok Perlakuan 1 (P1)	Kelompok tikus yang diberi makan standar BR- II yang diinduksi aloksan dan diberi jus pare.
4.	Kelompok Perlakuan 2 (P2)	Kelompok tikus yang diberi makan standar BR- II yang diinduksi aloksan dan diberi jus apel.
5.	Kelompok Perlakuan 3 (P3)	Kelompok tikus yang diberi makan standar BR- II yang diinduksi aloksan dan diberi jus kombinasi pare dan apel.

3.5. Kriteria Penelitian

A. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada sampel yang digunakan pada penelitian ini antara lain :

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
- b. Sehat (tidak tampak sakit, rambut tidak rontok dan tidak tampak kusam, gerak dan aktifitas aktif).
- c. Memiliki berat badan 200–250 gram
- d. Berjenis kelamin jantan.
- e. Berusia 8–12 minggu.
- f. Tidak memiliki kelainan anatomis bawaan atau didapat.

B. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada sampel yang digunakan pada penelitian ini antara lain :

- a. Tikus tampak sakit (Gerakan tidak aktif, tidak mau makan, rambut kusam atau rontok).
- b. Tikus yang beratnya tidak sampai 200-250 gram dalam penimbangan setelah adaptasi.

3.6. Alat dan Bahan

3.6.1. Alat

Pada penelitian ini, alat yang digunakan antara lain :

- a. *Juicer*.
- b. Corong pisah.
- c. Kandang tikus
- d. Tempat makan tikus.
- e. Tempat minum tikus.
- f. Alat tulis.
- g. Pipet tetes.
- h. Pipet mikro.

- i. Neraca analitik Mettler Toledo dengan tingkat ketelitian 0,01 gram.
- j. *Sonde* tikus.
- k. *Disposable spuit*.
- l. Kamera.
- m. Gelas ukur.
- n. *Handscoon*, masker.
- o. Toples.
- p. Glukometer

3.6.2. Bahan

Pada penelitian ini, bahan yang digunakan adalah :

- a. Sampel darah pada tikus putih
- b. Pakan standar tikus
- c. Strip Glukosa pada glukometer

3.7. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.7.1. Identifikasi Variabel

- a. *Variabel independent* atau variabel bebas pada penelitian ini yaitu kombinasi jus buah pare dan buah apel.
- b. *Variabel dependent* atau variabel terikat pada penelitian ini yaitu penurunan kadar glukosa darah.

3.7.2. Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Kelompok Perlakuan 1 (P1)	Kelompok yang diinduksi aloksan dan hanya diberikan jus pare saja	Menimbang jus pare yang akan diberikan menggunakan neraca analitik	Neraca	ml	Kategorik
2	Kelompok Perlakuan 2 (P2)	Kelompok yang diinduksi aloksan dan hanya diberikan jus apel hijau saja	Menimbang jus apel yang akan diberikan menggunakan neraca analitik	Neraca	ml	Kategorik
3	Kelompok Perlakuan 3 (P3)	Kelompok yang diinduksi aloksan dan diberikan kombinasi jus pare dan apel hijau	Menimbang kombinasi jus pare dan apel menggunakan neraca analitik	Neraca	ml	Kategorik
4	Kadar Glukosa Darah Sewaktu	Kadar glukosa darah yang diperiksa pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perubahan kadarnya dalam darah	Kalibrasi alat ukur dengan nomor kode yang disesuaikan dengan test strip glukosa. Selanjutnya, pastikan terdapat gambar tetesan darah yang menandakan alat siap digunakan. Lalu, teteskan darah tikus yang telah diambil pada strip dan hasil akan terlihat pada layar alat Glukometer	Glukometer	mg/dL	Numerik (rasio)

3.8. Prosedur Penelitian

3.8.1. Ethical Clearance

Penelitian diawali mengajukan *ethical clearance* yang ditujukan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan tujuan agar mendapat izin etik penelitian untuk menggunakan hewan coba dengan jumlah 30 tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

3.8.2. Pengadaan Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan jenis kelamin jantan galur *Sprague dawley* dengan jumlah 30 ekor yang diperoleh dari *Animal Vet* di Bogor dan bekerjasama dengan Institut Pertanian Bogor.

3.8.3. Adaptasi Hewan Coba

Hewan coba yang diperoleh dari Bogor selanjutnya akan diaklimatisasi / dilakukan adaptasi selama 7 hari di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sejak kedatangan. Selanjutnya masing – masing tikus putih jantan akan dibagi secara acak menjadi 5 kelompok dengan jumlah 6 tikus perkelompok yang tiap kelompoknya ditempatkan didalam kandang yang ditutup menggunakan penutup kawat serta diberi sekam pada masing masing kandang. Suhu dan kelembaban didalam ruangan dibiarkan secara alamiah dan makanan yang diberikan adalah pakan standar secara *ad libitum* 2 kali sehari dan minum yang diberikan secukupnya pada wadah terpisah dan diganti rutin setiap hari.

3.8.4. Pembuatan Jus Buah Pare dan Buah Apel Hijau

Pembuatan jus pare dilakukan menggunakan juicer sebagai alat dan daging buah pare yang telah dipisahkan dari bijinya sebagai bahan sebanyak ± 60 gr lalu dimasukkan dalam juicer tanpa adanya tambahan air sehingga akan diperoleh jus pare tanpa campuran zat lain. Dosis jus pare yang akan diberikan pada hewan coba adalah sebanyak 3 ml/ekor (Purnamasari, Aresta Wulan., Isnawati, 2014). Selanjutnya, untuk pembuatan jus apel dilakukan dengan prosedur awal yaitu mencuci dan memotong apel dan memisahkan apel dari kulitnya sehingga diperoleh buah apel sebanyak ± 150 gr.

Kemudian dimasukan ke dalam juicer tanpa adanya tambahan air sehingga akan diperoleh jus apel tanpa campuran zat lain dan ampas sebanyak ± 50 ml (Dewi, Partika Kharunia. Sulcan, 2014). Dosis jus apel yang akan diberikan pada hewan coba adalah sebanyak 5ml/ekor (Astriani, 2019). Kombinasi jus pare dan jus apel yang digunakan terdiri atas jus apel sebanyak 5ml/ekor/hari dan jus pare sebanyak 3ml/ekor/hari sehingga didapatkan dosis kombinasi sebanyak 8 ml/ekor/hari. Pemberian jus pada tikus putih dilakukan menggunakan alat yaitu sonde lambung yang diberikan ke kelompok P1, P2, P3. Pembuatan jus dilakukan setiap hari dan jika terdapat sisa maka dibuang.

3.8.5. Pemberian Induksi Aloksan

Pemberian induksi aloksan monohidrat secara intraperitoneal dengan dosis 120 mg/kgbb. Setelah dilakukan induksi tikus tetap diberikan makanan dan minuman berupa *ad libitum* dan air, lalu ditunggu dalam 48-72 jam.

3.8.6. Pemberian Kombinasi Jus Buah Pare dan Buah Apel Hijau

Pemberian kombinasi jus buah pare dan apel dilakukan tiga kali sehari pada kelompok P3, dua kali sehari pada kelompok P2 dan satu kali sehari pada kelompok P1 secara *ad libitum* dengan menggunakan sonde lambung dengan dosis yang telah ditentukan.

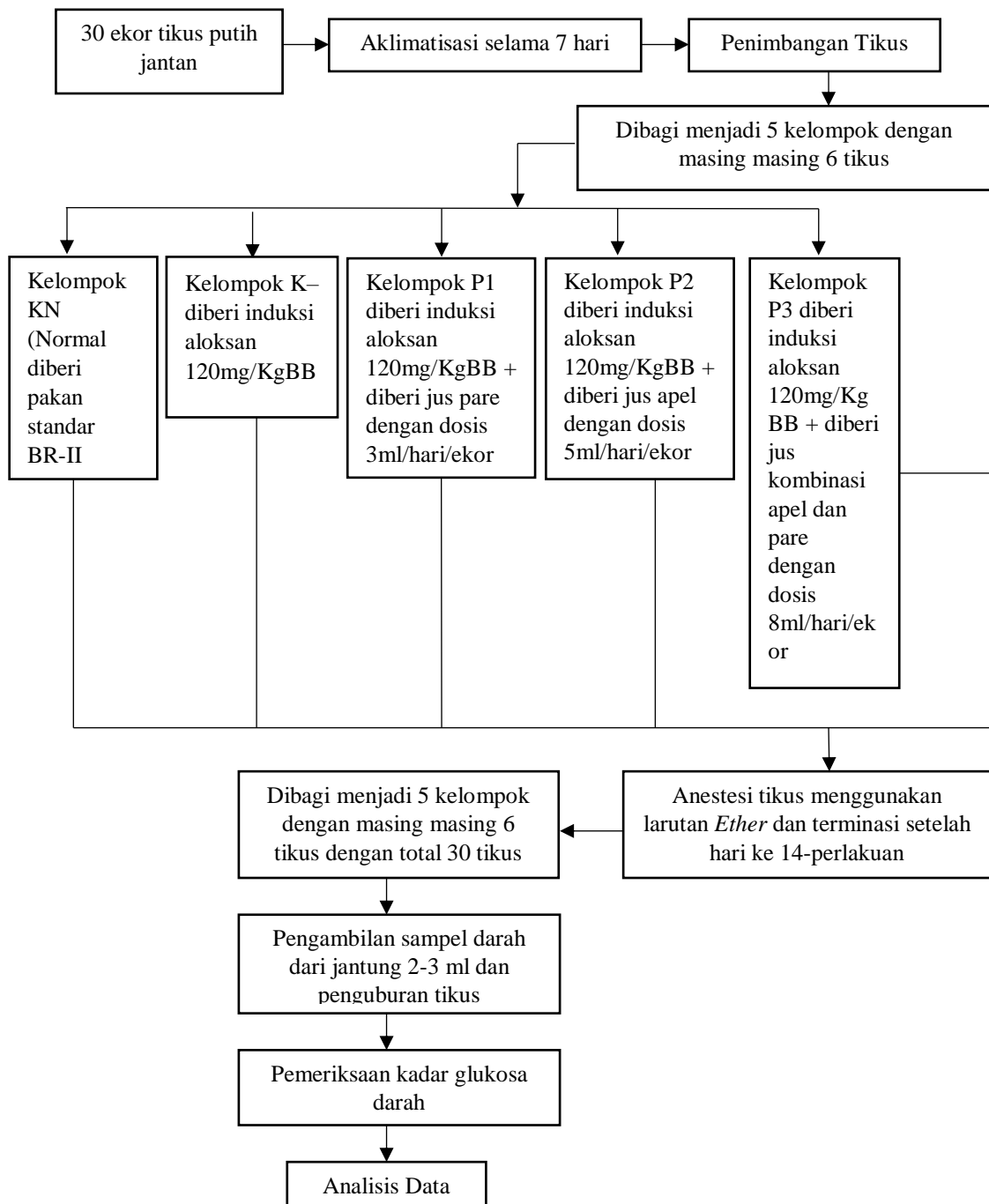
3.8.7. Terminasi Hewan Coba

Setelah 14 hari perlakuan hewan coba, maka tiap ekor tikus pada masing-masing kelompok akan dilakukan terminasi hewan coba dengan diberikan larutan *ether* lalu dimasukkan kedalam toples. Kemudian setelah tikus dipastikan mati, dilakukan pengambilan sampel darah untuk diperiksa kadar glukosa darahnya. Ambil darah sekitar 2-3 ml dari bagian jantung dengan menggunakan spuit, lalu diteteskan pada strip glukosa dan lihat hasilnya menggunakan glukometer. Setelah pengambilan sampel, bangkai tikus dikumpulkan dan dikremasi.

3.8.8. Prosedur Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

- a. Siapkan alat glukometer dan strip glukosanya
- b. Teteskan 1 tetes darah tikus yang telah diambil pada setiap kelompok perlakuan kestrip glukometer yang sudah disiapkan dan catat hasil yang didapatkan

3.9. Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diperoleh dari *Animal Vet* di Bogor yang bekerjasama dengan *IPB University* dilakukan aklimatisasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar. Kemudian ditimbang ulang setelah selesai dilakukan aklimatisasi, memastikan berat 200-250 gr.

Tikus dibagi ke dalam lima kelompok yaitu kelompok kontrol normal (KN), kelompok kontrol negatif (K-) diberikan pakan standar + induksi aloksan; kelompok P1 diberi pakan standar + diberi induksi aloksan 120 mg/kgBB + diberi jus pare dengan dosis 3ml/hari/ekor; kelompok P2 diberi pakan standar + diberi induksi aloksan 120 mg/kgBB + diberi jus apel dengan dosis 5 ml/hari/ekor;; kelompok P3 diberi pakan standar + diberi induksi aloksan 120 mg/kgBB + diberi jus kombinasi pare dan apel dengan dosis 8ml/hari/ekor. Perlakuan diberikan selama 14 hari secara rutin pada masing masing kelompok.

Pada hari ke 15 tikus dianestesi menggunakan larutan *ether* kemudian diterminasi. Sebanyak 2-3 ml sampel darah diambil dari jantung tikus. Pemeriksaan glukosa darah dilakukan menggunakan glukometer dengan strip glukosa. Selanjutnya dilakukan analisis data dengan menggunakan perangkat lunak pengolah statistik.

3.10. Analisis Data

3.10.1. Uji Normalitas Data

Uji normalitas data memiliki tujuan untuk melihat apakah data terdistribusi normal atau tidak dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* atau uji *Shapiro-Wilk*. Pada penelitian ini, uji yang digunakan yaitu uji *Shapiro-Wilk* dikarenakan populasi <50. Selanjutnya setelah didapatkan hasilnya dilakukan uji homogenitas.

3.10.2. Analisis Bivariat

Setelah data diperoleh dari hasil pemberian pemberian kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) terhadap penurunan glukosa dalam darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*, langkah selanjutnya adalah menguji dan menganalisis data menggunakan program komputer dengan metode yang

mengacu pada hasil sebelumnya yang didapatkan. Jika didapatkan hasil data normal dan homogen ($p > 0,05$), maka dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova*. Namun apabila tidak normal dan tidak homogen ($p < 0,05$) dan maka memakai uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*.

Selanjutnya setelah didapatkan hasil dari uji parametrik *One Way Anova* dengan $p < 0,05$, prosedur yang dilanjutkan berikutnya yaitu uji *Post-Hoc* LSD yang bertujuan melihat hasil dari perbedaan perlakuan dari setiap kelompok. Selanjutnya setelah didapatkan hasil dari uji *Post-Hoc* LSD, prosedur selanjutnya yang digunakan yaitu uji *Levene test* yang bertujuan melihat varian data. Jika varian data tidak sama, dilanjutkan uji *Post-Hoc* *Tamhane*. Jika menggunakan *Kruskal-Wallis* dan didapatkan $p < 0,05$, maka hipotesisnya diterima dan selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney* yang bertujuan melihat perbedaan kelompok secara bermakna.

3.11. Ethical Clearance

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor persetujuan etik No: 817/UN26.18/PP.05.02.00/2022. Penelitian ini diterapkan prinsip 3R dalam protokol penelitian serta prinsip 5F dengan uraian sebagai berikut :

1. *Replacement*

Replacement ialah memanfaatkan hewan coba sesuai dengan pertimbangan berdasarkan pengalaman dan penelitian serta literatur terdahulu dalam mendapatkan data serta hasil penelitian yang tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain.

2. *Reduction*

Reduction ialah pemanfaatan hewan penelitian yang dilakukan dengan penggunaan hewan coba dalam jumlah sesedikit mungkin dan optimal, serta mendapatkan hasil yang seperti diharapkan. Jumlah sampel hewan coba pada penelitian ini menggunakan rumus Federer.

3. *Refinement*

Refinement ialah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi dimana memperlakukan dan memelihara hewan coba dengan baik dan tidak menyakiti hewan coba, serta meminimalisir perlakuan yang menyakiti hewan coba sampai akhir penelitian. Lima dasar prinsip *refinement* yaitu:

- a. *Freedom from hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan rasa haus).
- b. *Freedom from discomfort* (bebas dari rasa tidak nyaman).
- c. *Freedom from pain, injury and diseases* (bebas dari rasa sakit, terluka dan penyakit-penyakit).
- d. *Freedom from fear and distress* (bebas dari rasa takut dan stres).
- e. *Freedom to express natural behavior* (bebas untuk mengekspresikan tingkah-laku alamiah) (Sajuthi, 2012; Ridwan, 2013)

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah dipaparkan pada bab sebelumnya, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus buah apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

5.2. Saran

Saran yang dapat diberikan adalah sebagai berikut.

1. Bagi peneliti lain disarankan untuk dapat menggunakan ekstrak etanol 95% dari kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus buah apel hijau (*Malus domestica Borkh.*).
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian lebih lanjut terhadap hewan coba yang lebih lanjut untuk penelitian *pre*-klinik sehingga diharapkan dapat menjadi alternatif obat herbal penurun kadar glukosa darah bagi masyarakat
3. Bagi institusi Universitas Lampung penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi tentang pengaruh kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan jus buah apel hijau (*Malus domestica Borkh.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah sebagai salah satu fokus dibidang *agromedicine*.

Daftar Pustaka

- Adhikari, B. 2021. *Roles of Alkaloids from Medicinal Plants in the Management of Diabetes Mellitus. Journal of Chemistry, 2021, 1–10.* <https://doi.org/10.1155/2021/2691525>
- American Diabetes Association (ADA). 2018. *American Diabetes Association Of Medical Care In Diabetes 2018.* <https://diabetesed.net>.
- Astriani D. 2019. Uji Efek Antidiabetes Apel Hijau (*Malus domestica Borkh.*) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Dengan Metformin Sebagai Pembanding [Skripsi] Medan : Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan.
- Bazzano LA, Serdula M, Liu S. 2005. *Prevention of type 2 diabetes by diet and lifestyle modification.* Journal of the American College of Nutrition. 24(5), pp.310-319
- Brunner LS, Smeltzer, SCO, Suddarth DS. 2010. *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing*; Vol. 1. Language. 27. pp.1114-2240p.
- Brahmachari G. 2011, *Bio- Flavonoids With Promising Antidiabetic Potentials: A Critical Survey*, Research Signpost, 187-212
- Desmiaty Y *et al.* 2008. Penentuan Jumlah Tanin Total pada Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia Lamk*) dan Daun Sambang Darah (*Excoecaria bicolor Hassk.*) Secara Kolorimetri dengan Pereaksi Biru Prusia. *Ortocarpus*. Vol 08. 106-109.

Dewi PK, Sulcan M. 2014. Pengaruh Pemberian Jus Apel Fuji (*Malus domestica*) Dan Susu Tinggi Kalsium Rendah Lemak Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Sprague Dawley Hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition College*. 3, 667–673.

Eva D. 2019. Diabetes Melitus Tipe 2. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unand. Padang

Esmaie EM, Abo-Youssef AM, Tohamy MA. 2019. *Antidiabetic and antioxidant effects of tannic acid and melatonin on streptozotocin induced diabetes in rats*. *Pak J Pharm Sci*. 2019 Jul;32(4):1453-1459. PMID: 31608862.

Hernani dan Raharjo M. 2005, Tanaman Berkhasiat Antioksidan. Cetakan I. Jakarta : Penebar Swadaya.

International Diabetes Federation, I. 2019. *Diabetes Atlas 9th Edition 2019*. Diakses pada 25 September 2021 : www.diabetesatlas.org.

Joseph, B., & Jini, D. (2013). *Antidiabetic effects of Momordica charantia (bitter melon) and its medicinal potency*. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 3(2), 93–102. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(13\)60052-3](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(13)60052-3)

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2014. *Farmakologi Dasar & Klinik*. Vol.2, Edisi 12, Editor Bahasa Indonesia Ricky Soeharsono *et al.* Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.

Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.

Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Situasi dan Analisis Diabetes*. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI

Kristiawan B. 2011. *Budidaya Tanaman Pare Putih di Aspakusa Makmur UPT Usaha Pertanian Teras Boyolali [skripsi]* Surakarta : Fakultas Pertanian Universitas Sebelas Maret.

Misnadiarly. 2006. Diabetes Melitus : Ulcer, Infeksi, Ganggren. Jakarta : Penerbit Populer Obor.

Moersidi SNM. 2015. Daya Hambat Minimal Ekstrak Kulit Apel Manalagi Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* [disertasi] Makassar : Universitas Hasanuddin.

Niza RS, Asni E, Fidiawati WA. 2015. Hubungan lama pemberian diet aterogenik terhadap kadar trigliserida *Rattus novergicus* jantan strain *Wistar* [Dissertasi] Riau : Universitas Riau.

Perkeni. 2015. Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia.

Pratama FT. 2011. Pengaruh Decocta Buah Pare (*Momordica charantia L.*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus *Wistar* yang Diberi Beban Glukosa [Skripsi] Semarang : Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Purnamasari AW, Isnawati M. 2014. Pengaruh Pemberian Jus Pare (*Momordica charantia L.*) dan Jus Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Sprague Dawley Hiperkolsterolemia. *Journal of Nutrition College*, 3(4), pp.893-902.

Puspitasari, V., & Choerunisa, N. 2021. KAJIAN SISTEMATIK: EFEK ANTIDIABETES BUAH PARE (*Momordica charantia* Linn.) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN *Systematic Review: Antidiabetic Effect of Bitter Melon Fruit (Momordica charantia Linn.) on Blood Glucose Levels in Alloxan-Induced Rats. In Generics : Journal of Research in Pharmacy (Vol. 1, Issue 2).*

Riset Kesehatan Dasar. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Riset. 2018.

Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE. 2019. *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas*. *Diabetes research and clinical practice*, 157, p.107843.

- Sayoeti, A. Z. 2015. *EFFECT OF DECOCTA IN BITTER MELON FRUIT (MomordicacharantiaL.) FOR DECREASE BLOOD GLUCOSE LEVELS*. In *S/ Effect of Decocta on Leaf and Bitter Melon Fruit (MomordicacharantiaL.) on Lowering Blood Glucose Levels J MAJORITY* | (Vol. 4).
- Sajuthi D. 2012. Workshop on bioethics: Prinsip-prinsip kesejahteraan hewan (animal welfare) di dalam penelitian biomedis. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor. Diakses pada 27 September 2021 : <https://fkh.ipb.ac.id/prinsip-prinsip-kesejahteraan-hewan-animal-welfare-di-dalam-penelitian-biomedis/>
- Sufrida. 2006. *Khasiat dan Manfaat Apel*. Jakarta: Agromedia.
- Surawan FED, Efendi Z. 2012. *The Effect Of Bitter Melon (Momordica charantia L.) Juice and Boiled Extracton Diabetic Rats*. *Jurnal Agroindustri*, 2(1), pp.28-33.
- Suryono. 2011. *Metodologi Penelitian Kualitatif dalam Kesehatan*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Suwarto Y, Octaviany. 2010. *Budidaya Tanaman Perkebunan Unggul*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Tjokroprawiro A. 2006. *Hidup Sehat Bersama Diabetes Melitus*. Jakarta : Gramedia Pustaka Utama.
- Widyaningrum, H. 2011. *Kitab tanaman Obat Nusantara*. Yogyakarta : Media Pressindo.
- Yuda IKA, Anthara MS, Dharmayudha AAGO. 2013. *Identifikasi Golongan Senyawa Kimi Ekstrak Etanol Buah Pare (Momordica charantia) dan Pengaruhnya Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Aloksan*. Bali : Buletin Veteriner Udayana.
- Yasmin I, Nurhasanah NA. 2016. *Membuktikan Pengaruh Jus Buah Pare (Momordica charantia L) Terhadap Perubahan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan*. Cirebon : Universitas Gunung Jati.