

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH PARE
(*Momordica charantia* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR
GULA DARAH DAN GEJALA TOKSISITAS PADA MENCIT
(*Mus musculus* L.)**

(Skripsi)

Oleh

**KHATARINA SEPTI AMELIA PUTRI
2017061011**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
TERAPAN JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
2024**

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR GULA DARAH DAN GEJALA TOKSISITAS PADA MENCIT (*Mus musculus* L.)

Oleh

Khatarina Septi Amelia Putri

Hiperglikemia adalah terjadinya peningkatan kadar gula darah di atas normal. Hiperglikemia disebabkan oleh gula yang menumpuk dalam darah dan tidak mampu masuk ke dalam sel, gangguan hormon insulin, dan faktor keturunan. Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan gangguan fungsi organ seperti hati, ginjal, dan jantung. Beberapa kajian menunjukkan buah *Momordica charantia* mengandung senyawa yang dapat merangsang perbaikan sel-sel beta, sehingga dapat meningkatkan produksi insulin dan toleransi glukosa. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas ekstrak etanol buah *M. charantia* terhadap penurunan kadar gula darah dan uji efek subletal pada mencit jantan yang diinduksi aloksan. Parameter yang digunakan meliputi rerata berat badan, rerata kadar gula darah, berat relatif organ, dan pengamatan organ makroskopis. Metode penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang melibatkan 6 kelompok perlakuan hewan uji dengan 5 ulangan, yaitu K(-): kontrol negatif (tanpa induksi aloksan dan bahan uji), K(+): kontrol positif (diinduksi aloksan), P1: kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak *M. charantia* 5 mg/kgBB, P2: kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak *M. charantia* 50 mg/kgBB, P3: kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak *M. charantia* 300 mg/kgBB, P4: kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak *M. charantia* 2000 mg/kgBB. Data dianalisis dengan uji Levene, *One-Way Anova*, dan dilanjutkan uji BNT pada taraf nyata 5%. Hasil analisis statistik *One-Way Anova* dilanjutkan dengan uji BNT pada taraf nyata 5% menunjukkan pemberian ekstrak etanol buah pare mampu menurunkan kadar gula darah mencit jantan yang diinduksi aloksan, kelompok P4 menjadi kelompok yang efektif dengan penurunan kadar glukosa darah yang cukup tinggi (129,5 mg/dL) dan berbeda nyata dengan kelompok K(-), K(+), P1, P2, dan P3. Pengamatan rerata organ dan makroskopis tidak menunjukkan gejala kerusakan akibat sifat toksik sehingga ekstrak etanol buah pare aman untuk digunakan.

Kata kunci: Aloksan, Hiperglikemia, *Momordica charantia*.

ABSTRACT

THE EFFECT OF ADMINISTERING ETHANOLIC EXTRACT OF BITTER MELON (*Momordica charantia* L.) ON REDUCING BLOOD SUGAR LEVELS AND TOXICITY SYMPTOMS IN MICE (*Mus musculus* L.)

By

Khatarina Septi Amelia Putri

Hyperglycemia refers to an increase in blood sugar levels above the normal range. Various factors, including the accumulation of sugar in the blood, insulin hormone disorders, and heredity can cause this condition. Hyperglycemia can lead to tissue damage and impair the functioning of organs such as the liver, kidneys, and heart. Research has indicated that *Momordica charantia* fruit contains compounds that can stimulate the repair of beta cells, which in turn improves insulin production and glucose tolerance. A study was conducted on alloxan-induced male mice to test the effectiveness of the ethanol extract of *M.charantia* fruit as a means to decrease blood sugar levels and evaluate its safety. Parameters used include mean body weight, mean blood sugar level, sublethal effect, relative organ weight, and macroscopic observations. The research method was a completely randomized design involving 6 treatment groups of test animals with 5 replicates. These groups included K(-): (negative control without alloxan induction and test materials), K(+): (positive control induced with alloxan), P1: (group was induced by alloxan and was given 5 mg/kgBW *M.charantia* extract), P2: (group was induced by alloxan and was given 50 mg/kgBW *M.charantia* extract), P3: (group was induced by alloxan and was given 300 mg/kgBW *M.charantia* extract), and P4: (group was induced by alloxan and was given 2000 mg/kgBW *M.charantia* extract). The data will be analyzed with Levene test, One-Way ANOVA, and then continued by LSD test at 5%. One-Way Anova followed by LSD test at 5% level of significance was applied to analyze data and indicated that bitter melon ethanol extract was able to reduce blood sugar levels in male mice induced by alloxan, The P4 group became the best group with a fairly high reduction in blood glucose levels (129.5 mg/dL) and significantly different from the K(-), K(+), P1, P2, and P3 groups. Observations of organ and macroscopic mean did not show symptoms and toxic properties so that bitter melon ethanol extract is safe to use.

Key words: Alloxan, Hyperglycemia, *Momordica charantia*

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH PARE
(*Momordica charantia* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR
GULA DARAH DAN GEJALA TOKSISITAS PADA MENCIT
(*Mus musculus* L.)**

Oleh

**KHATARINA SEPTI AMELIA PUTRI
(Skripsi)**

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

pada

Jurusan

Biologi

**Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Lampung**



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR GULA DARAH DAN GEJALA TOKSISITAS PADA MENCIT (*Mus musculus* L.)**

Nama Mahasiswa Nomor : **Khatarina Septi Amelia Putri**

Pokok Mahasiswa : **2017061011**

Jurusan/Program Studi : **Biologi/S1 Biologi Terapan**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

Menyetujui

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.
NIP 196603051991032001

Pembimbing 2

Dzul Fithria Mumtazah, M.Sc.
NIP 199105212019032020

2. Ketua Jurusan Biologi

Dr. Jani Master, M.Si.
NIP 198301312008121001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.

Sekretaris : Dzul Fithria Mumtazah, M.Sc.

Penguji Utama : Drs. M. Kanedi, M.Si.



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.
NIP 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 09 Agustus 2024

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Khatarina Septi Amelia Putri

NPM 2017061011

Dengan ini menyatakan bahwa apa yang tertulis dalam karya ilmiah ini adalah hasil karya sendiri berdasarkan pengetahuan dan informasi yang telah saya dapatkan. Karya ilmiah ini tidak berisi material yang telah dipublikasikan sebelumnya atau dengan kata lain hasil plagiat karya orang lain.

Demikian pertanyaan ini saya buat dan dapat dipertanggungjawabkan. Apabila di kemudian hari terdapat kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, 13 Agustus 2024

Yang menyatakan,



Khatarina Septi Amelia Putri

NPM. 2017061011

RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan di Metro, pada tanggal 15 September 2001. Penulis merupakan anak keempat dari empat bersaudara oleh pasangan Alm. Bapak Vincentius Purbanto dan Ibu Vincentia Sumini. Penulis menempuh Pendidikan pertama di Taman Kanak-Kanak Xaverius Metro pada tahun 2006. Pada tahun 2008 Penulis melanjutkan pendidikan di Sekolah Dasar Negeri 04 Metro. Selanjutnya, pada tahun 2014 Penulis melanjutkan Pendidikan di Sekolah Menengah Pertama Negeri 04 Metro dan pada tahun 2017 Penulis melanjutkan Pendidikan Sekolah Menengah Atas Negeri 04 Metro.

Pada tahun 2020 Penulis tercatat sebagai salah satu mahasiswa Jurusan Biologi, Program Studi Biologi Terapan, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam di Universitas Lampung melalui Jalur SNMPTN. Selama menjadi mahasiswa di Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung, Penulis pernah menjadi asisten praktikum mata kuliah Biosistemika Jurusan Biologi. Penulis juga aktif di organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (Himbio) FMIPA Unila sebagai anggota Bidang Sains dan Teknologi pada tahun 2020-2021. Penulis pernah mengikuti UKM-Penelitian sebagai anggota Bidang Hubungan Luar dan Masyarakat (HLPM) Universitas Lampung pada tahun 2021-2022 dan berperan aktif kepantiaan dalam berbagai kegiatan UKM-Penelitian Unila.

Penulis melaksanakan Praktik Kerja Lapangan di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung pada Januari-Februari 2023 dengan Judul **“Gambaran Pemeriksaan *Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg)* Metode Imunokromatografi dalam Darah di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung Berdasarkan Usia Produktif pada Bulan Januari 2023”** dan melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Talang Mulya, Kabupaten Lampung Selatan pada Juni- Agustus 2023. Selanjutnya, penulis melaksanakan penelitian pada bulan Januari-Februari 2024 di Laboratorium Botani, Unit Pemeliharaan Hewan, dan Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

PERSEMBAHAN

Puji Syukur kepada Tuhan Yesus Kristus yang tidak henti melimpahkan berkat cinta dan kasih-Nya, kupersembahkan skripsi ini kepada:

Alm. Papa dan Mama,

Kedua orang tua yang selalu ku cintai, yang senantiasa mendoakanku, memberikan cinta dan kasih sayangnya untukku, selalu mendukung, memberi kekuatan dan motivasi dalam setiap prosesku.

Kakak-Kakakku Tersayang,

Ketiga kakakku tersayang, yang selalu memberikan dukungan untuk tetap tekun dan semangat dalam melewati setiap proses hidup.

Para Pendidik,

Bapak Ibu Dosen yang tidak henti memberikan ilmu yang luar biasa bermanfaat sehingga membuatku semakin memahami ilmu yang diberikan dan dapat diaplikasikan dalam kehidupan.

Sahabat-Sahabat Seperjuanganku,

Teman-teman dan sahabat yang selalu memberikan semangat dan dukungan penuh di setiap langkahku.

Almamater Tercinta Universitas Lampung,

Terima kasih

MOTTO

“Janganlah takut, sebab Aku menyertai engkau, janganlah bimbang, sebab Aku ini Allahmu; Aku akan meneguhkan, bahkan akan menolong engkau; Aku akan memegang engkau dengan tangan kanan-Ku yang membawa kemenangan”

(Yesaya 41:10)

“Karena masa depan sungguh ada dan harapanmu tidak akan hilang. Sebab Aku Ini mengetahui rancangan-rancangan apa yang ada pada-Ku mengenai kamu, demikian firman Tuhan, yaitu rancangan damai sejahtera dan bukan rancangan kecelakaan, untuk memberikan kepadamu hari depan yang penuh harapan”

(Yeremia 23:17-18)

“Tetapi carilah dahulu Kerajaan Allah dan kebenarannya, maka semuanya itu akan ditambahkan kepadamu”

(Matius 6:33)

“Serahkanlah perbuatanmu kepada Tuhan, maka terlaksanalah segala rencanamu”

(Amsal 16:3)

“Hanya karena prosesmu lebih lama daripada yang lain, bukan berarti kamu gagal”

(Colonel Sanders)

SANWACANA

Puji Syukur Penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yesus Kristus, Tuhan yang Maha Kasih dan Maha Baik, serta bunda pertolonganku Bunda Maria yang selalu mendoakanku dan memberi cinta kasih-Nya sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

Penulis telah menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR GULA DARAH DAN GEJALA TOKSISITAS PADA MENCIT (*Mus musculus* L.)”** yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains di Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

Penghargaan dan ucapan terima kasih Penulis haturkan kepada semua pihak yang telah berperan atas dukungan, bantuan, semangat, bimbingan, kritik, dan sarannya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan, antara lain kepada:

1. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M. Sc., selaku Pembimbing I yang dengan sabar memberikan arahan dan bimbingan kepada Penulis selama perkuliahan maupun penyusunan skripsi.
2. Ibu Dzul Fithria, M.Sc., selaku Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan membagikan ilmunya kepada Penulis selama perkuliahan maupun penyusunan skripsi.
3. Bapak Drs. M. Kanedi, M. Si., selaku Pembahas atas semua ilmu, bantuan, bimbingan, saran, dan pengarahan selama perkuliahan maupun penyusunan skripsi.
4. Bapak Dr. Mahfut, S.Si., M. Sc., selaku Pembimbing Akademik atas nasihat dan bimbingannya.
5. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
6. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
7. Bapak Dr. Jani Master, S.Si., M. Si., selaku Ketua Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.

8. Ibu Gina Dania Pratami, S.Si., M.Si., selaku Ketua Program Studi Biologi Terapan FMIPA Universitas Lampung.
9. Bapak Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed., selaku Kepala Laboratorium Zoologi yang telah mengizinkan Penulis melaksanakan penelitian di laboratorium tersebut.
10. Seluruh dosen dan staf Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan selama perkuliahan dan membantu dalam perihal administrasi.
11. Kedua orang tuaku tercinta Alm. Bapak Vincentius Purbanto dan Ibu Vincentia Sumini atas segala cinta dan kasih sayang, doa yang terus dipanjatkan, serta tak henti memberikan dukungan, semangat, nasihat, dan juga motivasi kepada Penulis.
12. Ketiga kakakku tersayang, Michael Beny, Yohanes Dany, dan Blasius Adjie yang selalu memberi semangat, doa, dan dukungan untuk terus berproses.
13. Tika Apriliana, yang selalu memberikan semangat dan motivasi Penulis.
14. Rekan dan sahabat seperjuanganku selama kuliah maupun penelitian, Handyta Berlian, Alvina Damayanti, Aliya Az-Zahra, Nofa Dwitasari, Siti Nurlela Wati, Aina, dan Lutfiah Yuniar. Terima kasih telah menjadi sahabat terbaik, serta terima kasih atas doa, semangat, dan canda tawa yang telah kita alami bersama.
15. Sahabatku terkasih Bella Rahmalia, Nouriza Agfa, Ika Diva, dan Widia Komala, terima kasih telah menjadi sahabat terbaik yang selalu memberi semangat dan dukungan pada saat suka maupun duka.
16. Teman-teman Biologi Terapan Angkatan 2020 atas keakraban, kebersamaan, dan dukungan yang kalian berikan.
17. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan Penulis satu-persatu yang telah memberikan dukungan.
18. Serta almamater Universitas Lampung yang tercinta.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun sangat diperlukan dalam penulisan dikemudian hari. Semoga skripsi ini dapat memberikan pengetahuan dan manfaat baru kepada setiap orang yang membacanya.

Bandar Lampung, 13 Agustus 2024

Khatarina Septi Amelia Putri

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
ABSTRACT	ii
ABSTRAK	iii
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RIWAYAT HIDUP	viii
HALAMAN PERSEMBAHAN	x
MOTTO	xi
SANWACANA	xii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	4
1.3 Manfaat Penelitian	5
1.4 Kerangka Pemikiran	5
1.5 Hipotesis	7
II. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Hiperglikemia	8
2.1.1 Definisi Hiperglikemia	8
2.1.2 Tanda dan Gejala Hiperglikemia	9
2.2 Diabetes Melitus (DM)	9
2.2.1 Definisi Diabetes Melitus	9
2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	11
2.2.2.1 Diabetes Melitus Tipe 1	11
2.2.2.2 Diabetes Melitus Tipe 2	11
2.2.2.3 Diabetes Melitus Gestasional	12
2.2.2.4 Diabetes Melitus Tipe Lain	12
2.2.3 Faktor Penyebab Diabetes Melitus	12
2.2.4 Gejala Diabetes Melitus	13
2.2.5 <i>Pathway</i> Diabetes Melitus	14
2.3 Biologi Tanaman Pare (<i>Momordica charantia</i>)	16

2.3.1	Klasifikasi Tanaman Pare	16
2.3.2	Deskripsi Tanaman Pare	16
2.3.1	Fitokimia Tanaman Pare	17
2.4	Aloksan	19
2.5	Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	20
2.6	Uji Toksisitas	22
III.	METODE PENELITIAN	24
3.1	Waktu dan Tempat	24
3.2	Alat dan Bahan	24
3.2.1	Alat-Alat Penelitian	24
3.2.2	Bahan-Bahan Penelitian	25
3.3	Rancangan Penelitian	25
3.4	Pelaksanaan Penelitian	26
3.4.1	Persiapan Hewan Uji	26
3.4.2	Persiapan Bahan Uji (Ekstrak Etanol Buah Pare).....	27
3.4.3	Induksi Aloksan Monohidrat	27
3.4.4	Perhitungan Dosis Ekstrak Buah Pare (<i>Fixed Dose</i> <i>Procedure</i>)	28 31
3.4.5	Pemberian Bahan Uji Ekstrak Etanol Buah Pare	31
3.4.6	Uji Toksisitas	31
3.4.7	Parameter Uji	32
3.4.7.1	Rerata Berat Badan	32
3.4.7.2	Kadar Glukosa Darah Rata-Rata dari Seluruh Kelompok Uji pada Masing-Masing Waktu....	32
3.4.7.3	Pengamatan Efek Toksik	33
3.4.7.4	Rerata Berat Organ Mencit	34
3.4.7.5	Pengamatan Organ Secara Maskrokopis	34
3.5	Analisis Data	35
3.6	Diagram Alir Penelitian	36
IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	37
4.1	Rerata Berat Badan	37
4.2	Rerata Kadar Gula Darah Mencit	40
4.3	Efek Toksisitas Terhadap Perilaku Pada Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Buah Pare	44
4.4	Rerata Berat Organ Mencit	46
4.5	Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Pare Terhadap Warna Organ	49
V.	SIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1	Simpulan.....	53
5.2	Saran.....	53
	DAFTAR PUSTAKA	54
	LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1.	Kelompok Perlakuan	26
2.	Penilaian Gejala Toksik	33
3.	Parameter Makropatologi Organ Mencit	35
4.	Rerata Berat Badan Mencit Tiap Kelompok Perlakuan.....	37
5.	Rerata Gula Darah Mencit	40
6.	Hasil Efek Toksisitas Terhadap Perilaku Pada Mencit	44
7.	Rerata Berat Organ Mencit	46
8.	Rerata Berat Mencit	62
9.	Uji Homogenitas Berat Badan	63
10.	<i>One-Way Anova</i> Berat Badan	63
11.	Rerata Kadar Gula Darah	69
12.	Uji Homogenitas Kada Gula Darah	69
13.	<i>One-Way Anova</i> Kadar Gula Darah	70
14.	Rerata Berat Organ	76
15.	Uji Homogenitas Rerata Berat Organ	76
16.	<i>One-Way</i> Rerata Berat Organ	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1.	Pathway Diabetes Melitus	15
2.	Tanaman Pare (<i>Momordica charantia</i>)	16
3.	Struktur Kimia Aloksan	19
4.	Mencit Jantan (<i>Mus musculus L.</i>)	20
5.	Diagram Alir Penelitian	36
6.	Morfologi Organ Jantung	49
7.	Morfologi Organ Ginjal	50
8.	Morfologi Organ Hati	51
9.	Proses Ekstraksi	82
10.	Ekstrak Dalam Bentuk Pasta	83
11.	Aloksan Monohidrat	83
12.	<i>Aqua Pro Injection</i>	83
13.	Glukometer dan Strip	83
14.	Set Alat Bedah	83
15.	Penginduksian Aloksan	83
16.	Pemberian Ekstrak Secara Oral	84
17.	Anestesi Menggunakan Klorofom	84
18.	Pembedahan Organ Mencit	84
19.	Penimbangan Organ Mencit	84

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia disebut sebagai peningkatan kadar gula dalam darah di atas normal, akan tetapi peningkatan kadar gula sesaat setelah makan tidak dapat disebut dengan hiperglikemia. Hiperglikemia dapat disebabkan oleh berbagai hal, antara lain gula yang menumpuk dalam darah dan tidak mampu masuk ke dalam sel, gangguan pengeluaran hormon insulin, dan faktor keturunan (Tirma dan Syahrizal, 2021). Keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama dan terus menerus mampu menyebabkan komplikasi pada organ tubuh lainnya. Hiperglikemia juga menyebabkan rusaknya suatu jaringan karena sel endotel tidak dapat membatasi transport glukosa (Hermawan *et al.*, 2023).

Hiperglikemia meningkatkan risiko komplikasi lebih lanjut, seperti infeksi berat, infark miokard, polineuropati, dan kegagalan beberapa organ. Hal ini dapat disebabkan oleh banyak faktor, termasuk peningkatan kadar kortisol, katekolamin, glukagon, hormon pertumbuhan, tumor *necrosis factor-alpha* (TNF- α), interleukin (IL) 1, dan IL-6. Faktor-faktor ini mendorong glukogenesis, glikogenolisis, dan resistensi insulin, terutama resistensi insulin hati. Dampak dari hiperglikemia yang terjadi dari waktu ke waktu dapat menyebabkan kerusakan berbagai sistem tubuh terutama saraf dan pembuluh darah (Pratama *et al.*, 2020).

Hiperglikemia dapat terjadi karena reaksi dari obat-obatan tertentu. Kadar

gula darah yang tinggi dan terjadi secara terus menerus akan menimbulkan penyakit diabetes melitus (DM). Diabetes melitus menjadi masalah utama yang dapat mengancam kesehatan masyarakat dan stabilitas ekonomi di negara berkembang ataupun negara maju. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021, mencatat adanya 537 juta orang dewasa dengan rentang usia 20-79 tahun atau 1 dari 10 orang hidup dengan diabetes di seluruh dunia. Diabetes juga menyebabkan 6,7 juta kematian atau 1 setiap 5 detik. Indonesia berada di posisi kelima dengan jumlah pengidap diabetes sebanyak 19,47 juta. Dengan jumlah penduduk sebesar 179,72 juta, ini berarti prevalensi diabetes di Indonesia sebesar 10,6%. IDF mencatat 4 dari 5 orang pengidap diabetes (81%) tinggal di negara berpendapatan rendah dan menengah. Ini juga yang membuat IDF memperkirakan masih ada 44% orang dewasa pengidap diabetes yang belum didiagnosis (*International Diabetes Federation, 2021*).

Peningkatan kasus diabetes melitus akan diikuti oleh peningkatan kemungkinan terjadinya komplikasi kronik diabetes. Diabetes melitus dapat mengakibatkan komplikasi akut dan kronis, karena adanya berbagai komplikasi tersebut kemungkinan besar pasien diabetes melitus sering menerima berbagai macam obat dalam waktu bersamaan. Hiperglikemia kronik pada penyakit diabetes melitus berkaitan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa anggota dari tubuh seperti mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Penderita diabetes memerlukan obat yang efektif dan aman agar dapat terhindar dari berbagai komplikasi yang menyebabkan angka harapan hidup menurun. Pemberian Obat Anti Diabetes (OAD) yang berasal dari bahan sintesis memiliki efek samping di antaranya gangguan saluran cerna dan hipoglikemia berlebih serta timbulnya angiopati diabetik atau penyempitan pada pembuluh darah yang terdapat pada penderita diabetes (Suryanita, 2020).

Jenis obat yang sering digunakan oleh penderita kadar gula darah yang tinggi atau diabetes khususnya tipe 2 yaitu obat metformin dan

glibenklamid. Kedua jenis obat tersebut sering dikonsumsi dalam jangka panjang sehingga memunculkan berbagai efek samping. Metformin berperan sebagai obat antidiabetes oral kelas biguanid dalam penurunan kadar glukosa darah. Konsumsi metformin terus-menerus menyebabkan munculnya berbagai efek samping seperti mual, muntah, maag, dan diare. Glibenklamid juga sebagai obat antidiabetes untuk mengendalikan kadar gula darah melalui sekresi insulin. Efek samping mengonsumsi glibenklamid salah satunya hipoglikemia (Noviyanto *et al.*, 2021).

Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman daripada penggunaan obat modern (obat kimia). Hal ini disebabkan obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit daripada obat modern. Salah satu jenis tanaman yang banyak digunakan sebagai obat tradisional adalah pare (*Momordica charantia*). Pare (*Momordica charantia*) merupakan salah satu jenis tanaman yang potensial untuk dikembangkan karena memiliki nilai ekonomi yang tinggi sebagai tanaman pangan dan bahan obat tradisional (Puspitasari dan Choerunisa, 2021). Buah pare mengandung senyawa metabolit sekunder (senyawa organik yang berasal dari tanaman) berupa turunan triterpenoid, flavonoid, steroid, saponin, tannin, alkaloid, charantin, dan polipeptida. Senyawa tersebut diduga dapat merangsang perbaikan sel-sel beta, sehingga dapat meningkatkan produksi insulin dan toleransi glukosa (Putra dan Ratih, 2018).

Buah pare dapat menghambat peningkatan glukosa karena kandungan triterpenoid, flavonoid, steroid, saponin, tannin, alkaloid, charantin, dan polipeptida dapat berperan sebagai penghambat enzim pada glukoneogenesis. Enzim yang dihambat oleh buah pare yaitu glukosa-6-fosfatase dan fruktosa-1,6-bisfosfatase. Enzim yang meningkat yaitu glukosa-6-fosfat-dehidrogenase. Mekanisme penurunan glukosa oleh buah pare dengan cara meningkatkan pemakaian glukosa di otot rangka dan jaringan perifer, inhibisi absorpsi glukosa pada usus halus, inhibisi differensiasi adiposa, supresi enzim utama pada glukoneogenesis, stimulasi

enzim utama pada jalur HMP (*Hexose Monophosphat*), dan mempertahankan islet pankreas (pulau langerhans) sel beta dengan fungsinya (Bahagia *et al.*, 2018).

Sebelum mengkaji lebih lanjut mengenai potensi suatu bahan alam untuk menjaga atau meningkatkan kesehatan, maka terlebih dahulu harus dilakukan uji toksisitas menggunakan hewan uji guna mempelajari derajat ketoksikan, mengamati efek samping yang ditimbulkan. Uji toksisitas dilakukan untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis respon yang khas dari sediaan uji. Salah satu uji yang bisa dilakukan yaitu uji subletal dengan melihat perubahan perilaku pada hewan uji. Selain melihat perubahan perilaku pada hewan uji, gambaran makroskopis organ dapat menjadi acuan untuk mengetahui efek samping yang ditimbulkan dari bahan uji yang diberikan. Gejala toksisitas dapat diketahui dari pengamatan terhadap perilaku mencit, kondisi makroskopis organ hati, ginjal, dan jantung (Lestari *et al.*, 2022). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menguji efektivitas ekstrak etanol buah pare sebagai penurunan kadar gula darah dan gejala toksisitas pada mencit (*Mus musculus*) untuk menguji keamanan ekstrak buah pare yang digunakan.

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) dalam menurunkan kadar gula darah mencit (*Mus musculus*) secara kuratif.
2. Untuk mengetahui gejala toksisitas dari pemberian ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) pada mencit (*Mus musculus*).

1.3 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan referensi ilmiah mengenai efektivitas ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) yang berpotensi sebagai obat alternatif bagi penderita hiperglikemia dan gejala toksisitas yang dihasilkan sehingga diketahui keamanannya apabila dikonsumsi.

1.4 Kerangka Pemikiran

Glukosa diserap di usus dan diedarkan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah hingga ke sel. Glukosa yang masuk ke dalam tubuh memerlukan adanya insulin. Glukosa yang masuk ke dalam sel, dilanjutkan dengan hasil akhir yaitu energi. Kadar gula darah yang berlebihan akan mengganggu metabolisme glukosa. Hal ini dikarenakan insulin yang jumlahnya berkurang atau sel resisten terhadap insulin sehingga jumlah glukosa di dalam darah terus meningkat. Apabila kadar glukosa darah seseorang meningkat secara berlebihan dalam waktu yang relatif singkat akan menciptakan kondisi hiperglikemia.

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi ketika kadar gula darah lebih dari kadar gula darah puasa (124 mg/dl) atau kadar gula darah normal (200 mg/dl). Hewan uji dikatakan hiperglikemia apabila didapatkan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl. Keadaan hiperglikemia akan memicu peningkatan kadar ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) dalam tubuh. ROS dalam jumlah yang normal dapat berperan dalam berbagai proses fisiologis seperti sistem pertahanan, fertilisasi, biosintesis hormon, dan sinyal seluler. Peningkatan ROS dikenal sebagai stress oksidatif yang memiliki implikasi pada berbagai macam penyakit, salah satunya diabetes. Kerusakan suatu organ berasosiasi dengan peningkatan kadar ROS di dalam tubuh.

Kadar gula darah yang berlebih dapat dikontrol dengan mengonsumsi obat diabetes seperti metformin, alogliptin, dan vildagliptin. Pengobatan diabetes dilakukan untuk mengontrol kadar gula darah supaya tetap stabil dan dapat beraktivitas dengan normal. Metformin dapat menyebabkan hipoglikemia atau gula darah rendah, yang ditandai dengan pusing, gemetar, mudah lapar, lemas, dan keringat dingin. Alogliptin dan vildagliptin memiliki efek samping berupa nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, rasa tidak nyaman di lambung, dan diare. Obat kimia ini dapat berisiko mengalami gagal fungsi hati, pankreatitis akut, dan gagal jantung.

Dalam penelitian ini, hewan uji disuntik dengan aloksan secara subkutan. Aloksan sebagai perantara diabetogenik yang telah banyak digunakan peneliti untuk menginduksi hewan uji dalam keadaan hiperglikemia. Penginduksian aloksan pada hewan uji dapat menyebabkan kerusakan selektif sel β pankreas yang memproduksi insulin. Aloksan dapat menyebabkan diabetes melitus tergantung insulin pada hewan uji tersebut dengan karakteristik yang mirip dengan diabetes mellitus tipe 1 pada manusia.

Buah pare (*Momordica charantia*) merupakan tanaman obat yang penting dan banyak digunakan dalam beberapa pengobatan tradisional berbagai penyakit. Ekstrak buah pare dapat mengontrol gula darah dalam tubuh. Hal ini disebabkan karena adanya kandungan serat dalam pare. Saat serat masuk ke dalam tubuh, serat hanya akan melewati saluran pencernaan saja. Sehingga akan membuat makanan berserat cenderung tidak akan menaikkan kadar gula darah. Ekstrak buah pare juga menghasilkan insulin alami penurun gula darah, di dalam buah pare terdapat kandungan *phyto nutrient*, yaitu salah satu jenis tanaman insulin yang sangat dikenal bisa menurunkan kadar gula darah. Selain itu, terdapat agen hipoglikemik atau charatin yang akan membantu meningkatkan penyerapan glukosa serta glikogen sintesis yang ada dalam sel hati, sehingga dengan senyawa tersebut pare dianggap dapat menurunkan kadar gula dalam darah khususnya untuk diabetes tipe-2.

Ekstrak etanol buah pare perlu diuji toksisitasnya untuk mengetahui efek toksik yang dihasilkan dalam waktu singkat setelah pemberian dosis oral pada hewan uji. Efek toksik yang dimaksud adalah semua efek yang dapat menurunkan kemampuan fungsi organ maupun yang mengganggu fungsional atau biokimiawi organisme secara umum, salah satunya efek subletal yaitu meliputi perubahan perilaku hewan uji setelah pemberian ekstrak etanol buah pare. Penelitian mengenai pemberian ekstrak etanol buah pare untuk menurunkan kadar gula darah sudah banyak dilakukan. Namun, belum ada penelitian mengenai uji toksisitas untuk menguji apakah ekstrak etanol buah pare memiliki gejala toksik atau keamanan dosis yang dapat digunakan untuk mencegah diabetes pada hewan uji. Oleh karena itu, penulis akan menguji pemberian ekstrak etanol buah pare dan gejala toksisitas terhadap hewan uji sehingga didapatkan dosis yang aman untuk digunakan pada hewan uji yang diinduksi aloksan.

1.5 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah:

1. Pemberian ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) secara kuratif mampu menurunkan kadar gula darah mencit (*Mus musculus*).
2. Pemberian ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) pada mencit (*Mus musculus*) tidak memiliki gejala toksisitas yang signifikan.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperglikemia

2.1.1 Definisi Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah keadaan peningkatan kadar glukosa darah di atas 200 mg/dl dan merupakan gejala awal terjadinya penyakit diabetes melitus (DM). Hiperglikemia disebabkan karena tubuh kekurangan insulin. Kadar glukosa darah tergantung pada kemampuan produksi dan sekresi insulin oleh sel β pankreas. Insulin dikenal sebagai hormon yang berperan penting untuk mengatur keseimbangan glukosa darah dalam sirkulasi darah. Dengan demikian, ketidakseimbangan antara transportasi glukosa ke dalam sel dengan produksi insulin oleh pankreas menyebabkan terjadinya diabetes melitus (Yunastuti *et al.*, 2018).

Hiperglikemia menjadi salah satu faktor resiko untuk berkembang sebagai penyakit diabetes melitus, selain hiperglikemia diabetes memiliki faktor resiko lain antara lain keturunan, usia, jenis kelamin, kegemukan, kurang aktivitas fisiko, diet tidak seimbang dan hipertensi. Faktor risiko kegemukan, diet tidak seimbang dan kurang aktivitas fisik dapat dimodifikasi dengan perubahan gaya hidup sehingga dapat menurunkan faktor resiko tersebut. Hiperglikemia

cenderung berdampak buruk pada kesehatan tubuh karena kadar darah yang tinggi akan mendorong pembentukan radikal bebas atau spesies oksigen reaktif melalui mekanisme reduksi oksidasi dengan mendorong lebih banyak donor elektron ke dalam rantai transpor elektron di mitokondria (Syafitri *et al.*, 2023).

2.1.2 Tanda dan Gejala Hiperglikemia

Menurut *American Diabetes Association* (2014) tanda dan gejala hiperglikemia yaitu: poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, terkadang dengan polifagia, penglihatan kabur, penurunan pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi tertentu juga dapat menyertai hiperglikemia kronis. Hiperglikemia (kadar glukosa darah tinggi) dan perubahan metabolisme protein, lipid, dan karbohidrat termasuk gejala diabetes melitus, yang disebabkan oleh kurangnya kerja atau produksi insulin. Polifagia, poliuria, dan polidipsia sebagai tiga keluhan yang sudah menjadi gejala standar DM yang sering dijumpai oleh penderita diabetes. Penyakit ini juga menjadi penyebab utama kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal.

2.2 Diabetes Melitus (DM)

2.2.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah suatu kondisi metabolik yang menyebabkan kadar gula darah berlebihan akibat kekurangan sekresi insulin, menyebabkan peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah yang dikenal sebagai hiperglikemia. Diabetes melitus termasuk penyakit yang sifatnya menahun biasanya ditandai oleh adanya kadar gula darah yang melebihi batas normal yaitu kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl sedangkan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl. Penyakit ini

disebut sebagai *silent killer* dikarenakan sering tidak disadari oleh penderitanya dan sudah terjadi komplikasi (Rammang *et al.*, 2023).

Diabetes melitus dibedakan menjadi *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) diakibatkan kekurangan hormon *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) diakibatkan karena insulin tidak berfungsi dengan baik. Keadaan DM dapat diinduksi dengan cara pemberian zat kimia aloksan dan streptozotocin. Aloksan lebih sering digunakan karena dapat menimbulkan hiperglikemia permanen dalam waktu dua hingga tiga hari dengan cara merusak sel β pankreas sehingga produksi insulin berkurang (Puspitasari dan Choerunisa, 2021).

Insulin adalah hormon penting yang diproduksi di pankreas. Insulin berperan untuk membantu penyerapan glukosa ke dalam sel tubuh sehingga dapat mengendalikan gula darah. Kurangnya insulin di dalam tubuh menyebabkan sel tidak memiliki kemampuan merespons gula darah yang tinggi (hiperglikemia). Kekurangan insulin dalam jangka waktu yang panjang dapat merusak banyak organ, menyebabkan cedera, dan kematian (Ceriana dan Rejeki, 2023).

Peningkatan kadar gula dalam darah (hiperglikemia) dapat dipengaruhi oleh kedisiplinan minum obat, kontrol pemeriksaan gula darah, pola makan atau diet. Rentang lamanya menderita DM dapat menimbulkan kejenuhan pada penderita. Hiperglikemia dapat menyebabkan dinding pembuluh darah rusak, lemah dan rapuh. Kondisi hiperglikemia juga berperan dalam pembentukan aterosklerosis yang dapat mengakibatkan terjadinya penyempitan lumen pembuluh darah dan penurunan kecepatan aliran darah yang dapat menyebabkan berkurangnya suplai darah ke organ ginjal (Sugiatmi dan Cahyani, 2023).

2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut *American Diabetes Association* (2021), diabetes melitus terjadi karena organ pankreas tidak memiliki kemampuan untuk memproduksi hormon insulin sesuai dengan kebutuhan tubuh. Klasifikasi etiologi diabetes melitus adalah sebagai berikut:

2.2.2.1 Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes tipe 1 atau IDDM (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) sangat tergantung pada insulin. Disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas sehingga tubuh tidak dapat memproduksi insulin alami untuk mengontrol kadar glukosa darah. Diabetes tipe 1 lebih sering terjadi pada usia anak-anak sampai remaja. Lebih dari 90% dari sel pankreas yang memproduksi insulin mengalami kerusakan secara permanen. Sehingga, insulin yang dihasilkan sedikit atau tidak dapat diproduksi secara langsung. Para peneliti percaya bahwa faktor lingkungan seperti infeksi virus atau faktor gizi yang dapat menyebabkan penghancuran sel penghasil insulin di pankreas.

2.2.2.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 atau NIDDM (*Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) tidak tergantung insulin. Disebabkan oleh gangguan metabolisme dan penurunan fungsi hormon insulin dalam mengontrol kadar glukosa darah dan hal ini bisa terjadi karena faktor genetik dan juga dipicu oleh pola hidup yang tidak sehat. Selain itu terdapat pula faktor risiko tertentu yang berhubungan dengan proses terjadinya diabetes tipe 2.

2.2.2.3 Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes gestasional terjadi karena kelainan yang dipicu oleh kehamilan, diperkirakan karena terjadinya perubahan pada metabolisme glukosa (hiperglikemia akibat sekresi hormon-hormon plasenta). Diabetes gestasional bersifat sementara tetapi merupakan faktor risiko untuk DM Tipe 2.

2.2.2.4 Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes tipe lain disebabkan oleh efek genetik fungsi sel β , DNA mitokondria, efek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, obat atau zat kimia, glukokortikoid dan pentamidin. Demikian juga pasien stroke, pasien infeksi berat, penderita yang dirawat dengan berbagai keadaan kritis, akhirnya memicu kenaikan gula darah dan menjadi penderita diabetes.

2.2.3 Faktor Penyebab Diabetes Melitus

Peningkatan risiko diabetes berkaitan dengan usia, khususnya pada usia lebih dari 45- 60 tahun, disebabkan karena pada usia tersebut mulai terjadi peningkatan intoleransi glukosa. Adanya proses penuaan menyebabkan berkurangnya kemampuan sel pankreas dalam memproduksi insulin. Selain itu pada individu yang berusia lebih tua terdapat penurunan aktivitas mitokondria di sel-sel otot sebesar 35%. Hal ini berhubungan dengan peningkatan kadar lemak di otot sebesar 30% dan memicu terjadinya resistensi terhadap insulin. Berdasarkan jenis kelamin prevalensi kejadian DM Tipe 2 pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki. Resiko menderita DM bila salah satu orang tuanya menderita DM adalah sebesar 15%. Jika kedua orang tua memiliki DM maka resiko untuk menderita DM adalah 75%. Faktor genetik juga menjadi faktor berkembangnya

diabetes dalam tubuh seseorang, seperti pada kelainan pankreas yang tidak dapat menghasilkan insulin (DM tipe 1). Namun, bukan berarti DM tipe 2 tidak dipengaruhi oleh riwayat keluarga. Riwayat keluarga lebih sering dikaitkan dengan DM tipe 2 dibandingkan dengan tipe 1 (Sonta, 2019).

Faktor lain secara internal adalah resistensi insulin. Wanita mempunyai satu komponen resistensi insulin yang akan meningkat ketika hamil. Resistensi insulin menjadi berbahaya dan terjadi karena pola hidup yang tidak sehat seperti, terlalu banyak makan, terlalu gemuk, dan kurang olahraga. Wanita cenderung berisiko terkena diabetes dibandingkan dengan laki-laki, karena laki-laki tidak pernah mengalami proses kehamilan, sehingga tidak ada peningkatan resistensi insulin (Detty *et al.*, 2020).

2.2.4 Gejala Diabetes Melitus

Seseorang yang menderita DM dapat memiliki gejala antara lain poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering merasa haus), dan polifagia (sering merasa lapar), serta penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya. Selain hal-hal tersebut, gejala penderita DM lain yaitu lemah badan dan kurangnya energi, kesemutan di tangan atau kaki, gatal, mudah terkena infeksi bakteri atau jamur, penyembuhan luka yang lama, dan mata kabur. Namun, pada beberapa kasus, penderita DM tidak menunjukkan adanya gejala (Febrinasari *et al.*, 2020).

Meningkatnya rasa haus dikarenakan air dan elektrolit dalam tubuh berkurang (polidipsia), meningkatnya rasa lapar karena kadar glukosa dalam jaringan berkurang (polifagia), kondisi urin yang mengandung glukosa biasanya terjadi ketika kadar glukosa darah 180 mg/dL (glikosuria), meningkatkan osmolaritas filtrat glomerulus dan reabsorpsi air dihambat dalam tubulus ginjal sehingga volume

urin meningkat (poliuria), dehidrasi karena meningkatnya kadar glukosa menyebabkan cairan ekstraselular hipertonic dan air dalam sel keluar, kelelahan karena gangguan pemanfaatan CHO (*Carbon, Hydrogen, Oxygen*) mengakibatkan kelelahan dan hilangnya jaringan tubuh walaupun asupan makanan normal atau meningkat, kehilangan berat badan disebabkan oleh kehilangan cairan tubuh, penggunaan jaringan otot, dan lemak akan diubah menjadi energi, dan gejala lain berupa daya penglihatan berkurang, kram, konstipasi, dan penyakit infeksi candidiasis (Dudi, 2020).

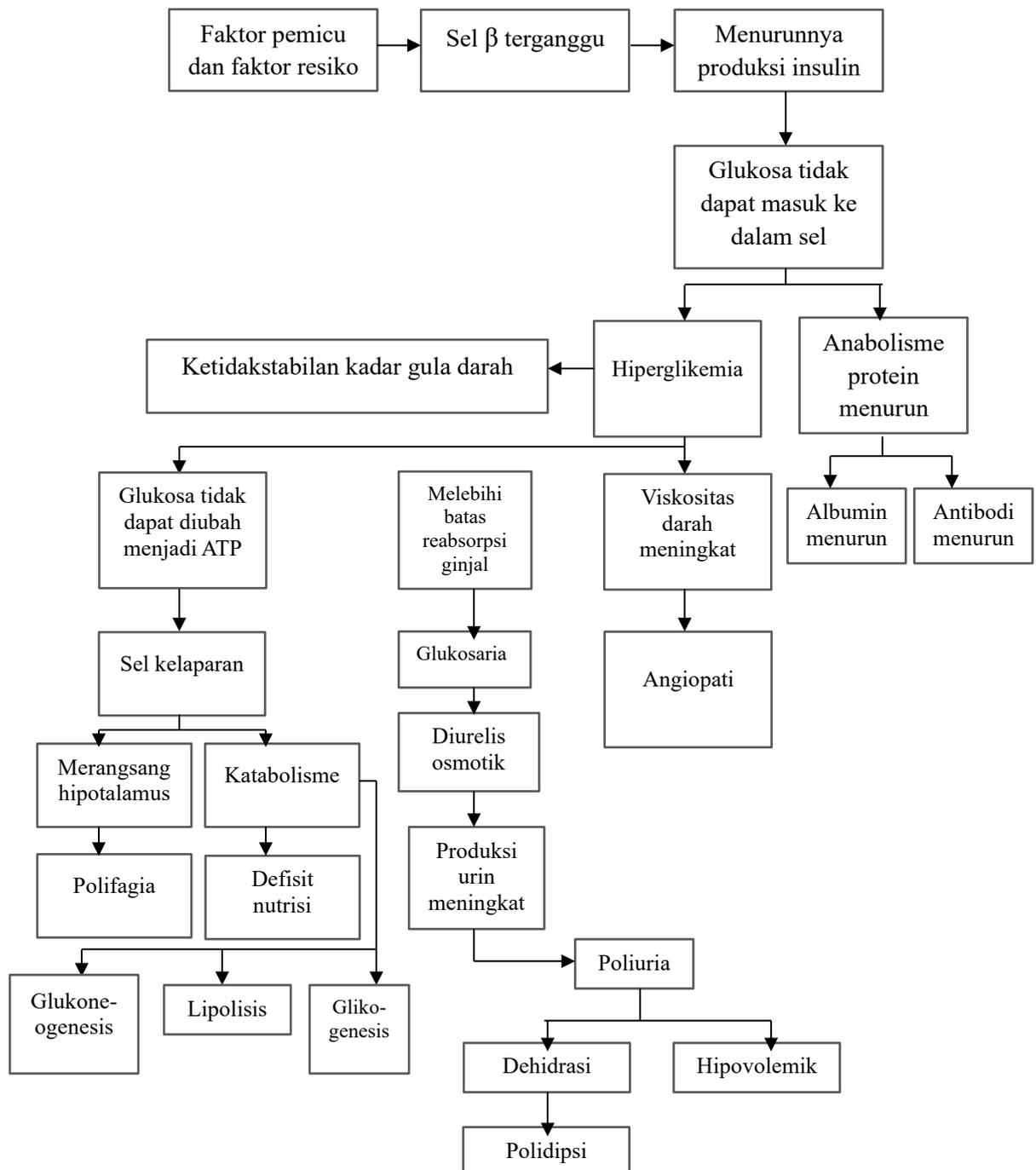
2.2.5 Pathway Diabetes Melitus

Diabetes melitus dapat disebabkan oleh faktor genetika, usia, dan obesitas yang menjadikan sel beta pankreas memiliki gangguan sekresi insulin. Gangguan pada sekresi insulin mempengaruhi tingkat produksi insulin menurun dan terjadi ketidakseimbangan produk insulin di dalam tubuh. Penurunan sekresi pada intra sel menjadikan insulin terikat dengan reseptor permukaan sel, sehingga glukosa dalam darah tidak dapat dibawa masuk oleh sel. Glukosa yang tidak dapat masuk ke dalam sel mengakibatkan kadar glukosa meningkat dan menyebabkan hiperglikemia (Lalla dan Jena, 2022).

Defisiensi insulin tidak memiliki kemampuan untuk mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal atau toleransi sesudah makan. Kondisi hiperglikemia yang berat melebihi ambang ginjal normal akan menimbulkan glikosuria karena tubulus renalis tidak dapat menyerap kembali semua glukosa. Glukosuria akan mengakibatkan diuresis osmotik yang menyebabkan poliuria disertai kehilangan sodium, klorida, potasium, dan fosfat. Poliuria dapat menimbulkan dehidrasi dan polidipsi. Glukosa yang keluar bersama urine akan menyebabkan pasien mengalami keseimbangan

protein negatif dan berat badan menurun, serta cenderung terjadinya polifagia (Fahmi dan Slamet, 2022).

Pathway diabetes melitus adalah sebagai berikut:



Gambar 1. *Pathway* Diabetes Melitus (Sumber: Rohmawardani, 2018)

2.3 Biologi Tanaman Pare (*Momordica charantia* L.)

2.3.1 Klasifikasi Tanaman Pare

Berikut ini merupakan klasifikasi ilmiah tanaman pare berdasarkan Cronquist (2010) adalah sebagai berikut:

Kerajaan : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Bangsa : Cucurbitales
Famili : Cucurbitaceae
Marga : *Momordica*
Jenis : *Momordica charantia* L

2.3.2 Deskripsi Tanaman Pare

Tanaman pare atau paria (*Momordica charantia* L.) dari suku Cucurbitaceae atau suku labu-labuan adalah tanaman yang paling banyak tumbuh di daerah tropis atau tumbuhnya tidak tergantung musim, sehingga tanaman ini sangat mudah dibudidayakan. Pare sebagai salah satu komoditas sayuran buah yang biasanya dikonsumsi dan memiliki potensi komersil apabila dibudidayakan dalam bentuk skala agribisnis (Situmorang dan Hasibuan, 2023).



Gambar 2. Tanaman Pare (*Momordica charantia* L.) (Sumber: Bibit Bunga Indonesia, 2023)

Pare merupakan jenis tanaman yang merambat. Buahnya berbentuk lonjong dan berwarna hijau atau putih dengan permukaan kulit buah terdapat bintil-bintilnya. Batangnya kecil dan panjang serta lebih kuat dari pada mentimun, sedangkan daunnya berbentuk menjari dengan permukaan atas hijau tua dan permukaan bawah hijau muda atau hijau kekuning-kuningan (Janah dan Safnowadi, 2018). Bagian *Momordica charantia* L. yang dapat dimanfaatkan untuk pengobatan meliputi semua bagian tanaman, yaitu akar, batang, buah, bunga, biji, dan daun (Oktaviah *et al.*, 2020).

Pare memiliki sistem perakaran yaitu akar tunggang yang bercabang-cabang. Pare mempunyai batang pokok yang tumbuhnya merambat. Batang pare ini disebut dengan batang basah yang artinya batang tidak berkayu dan cenderung lunak berair. Sistem percabangan batangnya bertipe simpodial. Buah pare berbentuk silinder dengan ukuran 2 hingga 7 cm dan berdiameter 1 hingga 5 cm. Saat masih muda, buah ini berwarna hijau tua dan ketika sudah matang buah akan berwarna kuning hingga jingga. Salah satu ciri khas pare adalah permukaan buahnya yang beralur dan berbintil tidak beraturan (Rita, 2022).

2.3.3 Fitokimia Tanaman Pare

Ekstrak Buah pare mengandung senyawa kompleks antara lain insulin mimetik, vitamin, mineral, dan antioksidan. Insulin mimetik antara lain karantin, polipeptida-p dan visin. Vitamin yang terdapat pada buah pare antara lain vitamin C, E, B1, B2, B3 dan B9 (folat). Buah pare juga mengandung mineral, yaitu kalium, kalsium, zink, magnesium, fosfor, dan besi. Pare juga mengandung antioksidan, yaitu fenol, flavanoid, isoflavon, terpenes, antrakuinon, dan glukosinolat (Bahagia *et al.*, 2018).

Buah Pare (*Momordica charantia*) memiliki berbagai kandungan seperti asamfenolik, flavonoid, karotenoid, triterpenoid, dan pitosterol yang dapat berfungsi sebagai antidiabetes. Penggunaan ekstrak etanol buah pare terbukti dapat menurunkan kadar gula darah. Kandungan kimia buah pare yang berkhasiat dalam pengobatan adalah saponin, flavonoid, triterpenoid polifenon, alkaloid, momordisin, glikosida cucurbitacin, charantin, asam butirat, asam palmitat, asam linoleat, dan asam stearate (Bonita *et al.*, 2022).

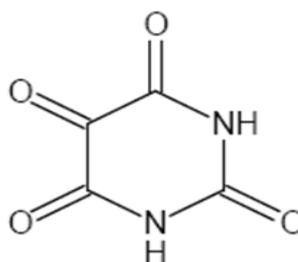
Buah pare dilaporkan mengandung steroid saponin yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dan antihiperkolesterol. Ekstrak etanolik dari pare mengaktifkan Proliferasi Peroksisom Reseptor (PPAR), transkripsi yang bergantung pada ligan faktor yang termasuk dalam hormon steroid nuklir reseptor. Ekstrak ini juga dapat mengendalikan lipid dan homeostasis glukosa dalam tubuh. Pare mengandung banyak charantin, campuran steroid dan saponin yang telah diusulkan untuk memiliki sifat hipoglikemik dan anti-hiperglikemik (Rohajati *et al.*, 2018).

Kandungan dalam buah pare yang berguna dalam penurunan gula adalah charantin dan polipeptide-P insulin (polipeptida yang mirip dengan insulin) yang memiliki komponen menyerupai sulfonilurea (obat anti-diabetes paling tua dan banyak dipakai). Manfaat dari charantin ini yaitu menstimulasi sel beta kelenjar pankreas tubuh yang memproduksi insulin lebih banyak, sedangkan polipeptida-P insulin menurunkan kadar glukosa darah secara langsung (Siti, 2021). Charantin merupakan triterpenoid tipe cucurbitane khas dan zat potensial yang bersifat antidiabetes. Charantin dapat digunakan untuk mengobati diabetes dan berpotensi menggantikan pengobatan (Mierza *et al.*, 2023).

Ekstrak etanol dari buah pare dapat meningkatkan penyerapan glukosa hemidiafragma *in vitro*. Ekstrak etanol buah pare dapat meningkatkan penyerapan glukosa sel FL83B yang resisten terhadap insulin. Dapat dinyatakan bahwa buah Pare (*Momordica charantia*) memiliki efek hipoglikemik dengan cara yang tidak bergantung pada insulin dan menunjukkan efek peningkatan jalur pensinyalan reseptor insulin (Liu *et al.*, 2021).

2.4 Aloksan

Aloksan adalah salah satu agen diabetogenik umum yang sering digunakan untuk menilai potensi antidiabetes dari senyawa murni dan ekstrak tanaman dalam studi yang melibatkan diabetes. Diabetes yang diinduksi aloksan merupakan suatu bentuk diabetes melitus tergantung insulin yang terjadi akibat pemberian atau penyuntikan aloksan pada hewan. Aloksan termasuk senyawa turunan urea yang sering dituliskan dengan 5,5-dihidroksil pirimidin-2,4,6-trion dengan rumus molekul $C_4H_2N_2O_4$ dengan 142,06 sebagai masa molekul relatifnya. Aloksan sebagai penyebab sel- β pankreas mengalami nekrosis. Aloksan sering dipakai sebagai bahan eksperimental dalam topik diabetes dengan kasus yang bervariasi pada hewan seperti tikus, mencit, dan anjing (Dachi *et al.*, 2022). Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$ (Gambar 2).



Gambar 3. Struktur kimia aloksan (Nugroho, 2006)

Aloksan dapat menyebabkan stress oksidatif yang tinggi, disebabkan oleh hiperglikemik yang kronis dan persisten sehingga menekan aktivitas

pertahanan antioksidan dan membentuk radikal bebas. Radikal bebas dapat merusak sel menjadi lipid peroksida atau malnoaldehid (MDA), apabila terus menerus merusak sel maka akan mengakibatkan kerusakan sistem membran sel dan kematian sel. Sehingga penghambatan pembentukan radikal bebas oleh antioksidan memberikan kesempatan bagi tubuh untuk memperbaiki sel dan melakukan regenerasi sel yang rusak dan mati. Regenerasi sel β pankreas diawali dengan perbaikan sel-sel β pankreas dan pembelahan sel β pankreas yang baru (mitosis) kemudian menyebabkan jumlah sel β pankreas bertambah sehingga diharapkan produksi insulin meningkat sehingga kadar glukosa darah dapat berangsur-angsur menjadi normal (Natalia dan Sara, 2023).

2.5 Mencit (*Mus musculus* L.)



Gambar 4. Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)

Taksonomi mencit (*Mus musculus* L.) menurut *Intergrated Taxonomic Information System* (ITIS) (2022) adalah sebagai berikut:

Kerajaan : Animalia
Kelas : Mamalia
Bangsa : Rodentia
Famili : Muridae
Marga : Mus
Jenis : *Mus musculus* L.

Mencit (*Mus musculus* L.) adalah anggota Muridae (tikus-tikusan) yang berukuran kecil. Hewan ini diduga sebagai mamalia terbanyak kedua di dunia, setelah manusia. Mencit banyak digunakan oleh dokter, apoteker, dan laboran. Mencit banyak digunakan karena mengetahui pengaruh atau reaksi obat-obat yang diproduksi sebagai preklinik sebelum digunakan oleh manusia untuk mengidentifikasi pengaruh obat dan reaksi yang terjadi. Biasanya menggunakan beberapa banyak mencit dalam selang waktu tertentu untuk mengamatinya dengan cara dibedah (Rosidah *et al.*, 2020).

Mencit merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dengan kisaran penggunaan antara 40–80%. Ukuran mencit lebih kecil dibandingkan tikus (panjang 12–20 cm termasuk ekor dan mencit dewasa memiliki berat 20–45 gram). Warna mencit putih, cokelat, dan abu-abu. Mencit menghasilkan 40–100 kotoran per hari. Ekor mencit panjang, tipis, dan berbulu. Sedangkan moncongnya berbentuk segitiga dengan kumis panjang. Organ pencernaan mencit sama seperti mamalia lain yang terdiri dari esofagus, lambung, duodenum, jejunum, ileum, sekum, kolon, dan rektum. Mencit memiliki paru-paru dengan satu lobus pada paru kiri dan empat lobus pada paru kanan. Esofagus tertutup oleh otot bergaris. Hewan ini memiliki *brown fat* yang dapat dimetabolisme untuk meningkatkan produksi panas, dapat ditemukan pada kelenjar timus, aksila, sepanjang vena jugularis, dekat hilus ginjal, dan uretra. Mencit jantan dan

betina dapat dibedakan dengan adanya kantung skrotum yang berisi testis pada mencit jantan dan jarak antara anus dan genitalia eksterna yang lebih jauh daripada mencit betina (Rejeki *et al.*, 2018).

2.6 Uji Toksisitas

Uji subletal adalah bagian dari uji toksisitas dan salah satu metode paling umum dilakukan untuk mengetahui gejala awal yang ditimbulkan hewan uji setelah pemberian bahan uji. Pengamatan terhadap efek subletal dengan melihat perubahan tingkah laku fisiologis hewan uji yang menunjukkan kondisi subletal dan kematian. Variabel pengamatan perilaku meliputi: *sleeping, resting, grooming, tremor, writhing, dan catalepsy*. Pengamatan ini sangat penting dilakukan karena merupakan gejala awal terhadap perubahan fisiologis hewan uji akibat keracunan sebelum terjadinya kematian (Kanina *et al.*, 2022).

Uji Toksisitas merupakan kontaminasi suatu toksikan pada organisme yang berdampak pada metabolisme organisme tetapi tidak menyebabkan kematian. Beberapa contoh efek subletal seperti pertumbuhan berkurang, gangguan fungsi saraf, dan perubahan perilaku. Perilaku atau aktivitas hewan uji secara kualitatif diamati setiap hari meliputi perilaku individual dan sosial, termasuk apabila muncul tanda-tanda ketoksikan sebagai manifestasi klinis yang mengarah ke kondisi subletal (Komarudin *et al.*, 2023).

Toksisitas dapat mempengaruhi perubahan pada organ-organ vital seperti hati, ginjal, dan jantung. Hati dan ginjal merupakan organ tubuh sasaran zat toksik karena memegang peranan penting dalam proses metabolisme tubuh. Zat toksik akan dibawa oleh vena porta ke hati dimana hati akan mendetoksifikasi zat-zat racun yang masuk ke dalam tubuh. Selanjutnya ginjal akan terpapar racun karena berkaitan dengan kerjanya yang membuang berbagai toksik dan zat asing lainnya dari tubuh. Organ vital lain yaitu jantung mudah mengalami kelainan oleh berbagai jenis zat kimia

karena selalu dialiri zat-zat kimia dalam ruang-ruang jantung. Zat kimia bekerja secara langsung pada otot jantung atau secara tidak langsung melalui susunan saraf atau pembuluh darah (Ceriana dan Rejeki, 2023).

III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada tanggal 16 Februari 2024 - 20 Maret 2024. Pembuatan ekstrak etanol buah pare dilaksanakan di Laboratorium Botani, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Pemeliharaan hewan uji dilakukan di Unit Pemeliharaan Hewan Uji, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

Penginduksian aloksan, pemberian ekstrak etanol buah pare, pengukuran kadar gula darah, dan efek subletal dilakukan di Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat-Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: set peralatan pemeliharaan hewan uji (kandang berukuran 28 cm x 30 cm x 13 cm yang dilengkapi dengan penutup berbahan kawat, wadah pakan, dan wadah minum sebanyak 24 buah), timbangan digital

untuk menimbang bahan, mengukur berat badan mencit, jarum suntik berukuran 1 ml untuk menginduksikan aloksan, *gavage* atau sonde lambung untuk mencekokkan ekstrak etanol buah pare pada mencit, glukometer untuk mengecek kadar gula darah mencit, set alat ekstraksi (oven untuk mengeringkan buah pare, blender untuk menghaluskan buah pare yang dikeringkan, kertas saring untuk memisahkan zat padat dari cairan, corong *buchner* untuk memisahkan cairan ekstrak dari endapannya dan *rotary evaporator* untuk memisahkan larutan ekstrak simplisia menjadi filtrat melalui proses penguapan), instrumen bedah untuk membedah organ secara makroskopis pada hewan uji, dan kamera untuk melakukan dokumentasi.

3.2.2 Bahan-Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu: hewan uji berupa mencit jantan berumur 6-8 minggu dengan berat badan ± 30 g sebanyak 30 ekor, aloksan monohidrat, *aqua pro injection*, etanol, dan buah pare (*Momordica charantia* L.).

Bahan yang digunakan dalam pemeliharaan mencit yaitu pellet pakan mencit, air minum, dan sekam padi. Adapun bahan yang digunakan untuk ekstraksi buah pare adalah etanol 96%. Bahan uji toksisitas yaitu NaCl fisiologis.

3.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode penelitian Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang melibatkan 6 kelompok perlakuan hewan uji. Jumlah ulangan ditentukan berdasarkan rumus Federer, yaitu $(n - 1)(t - 1) \geq 15$. t

adalah banyaknya kelompok perlakuan dan n adalah besar sampel pada setiap kelompok.

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

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan perhitungan di atas, jumlah hewan uji dalam setiap kelompok harus lebih besar atau sama dengan 4 ekor. Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan 5 ekor mencit jantan pada setiap kelompok perlakuan, seperti yang tertera pada tabel berikut:

Tabel 1. Kelompok Perlakuan

Kelompok	Keterangan	Jumlah (ekor)
K (-)	Kontrol diberi pakan standar dari awal hingga akhir penelitian secara <i>adlibitum</i>	5
K (+)	Diinduksi aloksan, kemudian diberi glibenklamid 0,0195 mg/30 gr BB mencit	5
P1	Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol buah pare 5 mg/kgBB	5
P2	Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol buah pare 50 mg/kgBB	5
P3	Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol buah pare 300 mg/kgBB	5
P4	Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol buah pare 2000 mg/kgBB	5

Pemberian dosis ini berdasarkan metode *fixed dose procedure* dan penelitian sebelumnya menurut Amal *et al.*, (2022).

3.4 Pelaksanaan Penelitian

3.4.1 Persiapan Hewan Uji

Dalam penelitian ini digunakan hewan uji berupa mencit jantan berjumlah 30 ekor, berumur 6–8 minggu dengan berat badan \pm 30 gram. Dari awal hingga akhir penelitian, mencit dipelihara pada lingkungan homogen secara individu di dalam kandang yang dilengkapi dengan penutup berbahan kawat, wadah pakan, dan wadah air minum.

Sebelum diberi perlakuan, 30 ekor mencit terlebih dahulu diaklimatisasi dalam Laboratorium Pemeliharaan Hewan Uji selama 10 hari, hal ini bertujuan supaya mencit tidak stres dan dapat beradaptasi dengan lingkungan baru. Selama proses aklimatisasi, mencit diberi pakan standar berupa pellet dan air minum secara *ad libitum* (sampai kenyang atau secukupnya).

3.4.2 Persiapan Bahan Uji (Ekstrak Etanol Buah Pare)

Buah pare didapatkan dari Kecamatan Pekalongan, Lampung Timur. Buah dipilih yang terbaik dan dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran. Buah yang sudah dicuci dipotong-potong dan dikeringkan selama 24 jam, kemudian dioven dengan suhu 40°C selama 24 jam. Buah yang telah kering dihaluskan hingga berbentuk serbuk. Serbuk buah pare sebanyak 550 gram dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 3 x 24 jam hingga diperoleh maserat. Maserat disaring hingga diperoleh filtrat. Filtrat dipekatkan dengan *rotatory evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental.

3.4.3 Induksi Aloksan

Penginduksian aloksan dilakukan sebanyak 1 kali dengan tujuan menciptakan keadaan hiperglikemik pada hewan uji. Hewan uji

diinduksi dengan cara menyuntikkan larutan aloksan di bagian tengkuk. Dosis yang digunakan yaitu 17 mg/kgBB. Aloksan sebanyak 6,8 mg dilarutkan dalam 0,3 ml *aqua pro injection*.

Mencit dipuaskan selama 6-8 jam tetapi tetap diberi air minum yang cukup untuk mengkondisikan keadaan menjadi hiperglikemik. Selanjutnya diukur kadar glukosa darah puasa untuk mengetahui kadar glukosa darah sebelum diinduksi aloksan monohidrat. Kemudian, mencit diinduksi aloksan. Setelah 24 jam dilakukan penginduksian, mencit diberi 3 ml air gula 5% secara oral untuk mencegah terjadinya hiperglikemia yang fatal. Dilakukan optimasi larutan selama 5 hari, untuk melihat pengaruh pemberian aloksan pada mencit. Kadar gula darah yang normal pada mencit adalah 62,8- 175 mg/dL, apabila kadar glukosa dalam darah melebihi angka tersebut maka dapat dipastikan dalam keadaan hiperglikemik. Kondisi hiperglikemik ini akan berkembang menjadi diabetes melitus (Qodriyah dan Yuni, 2020).

3.4.4 Perhitungan Dosis Glibenklamid dan Ekstrak Buah Pare

Dosis ekstrak buah pare yang digunakan yaitu 5 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 2000 mg/kgBB. Perhitungan dosis ekstrak untuk mencit sesuai tabel konversi perhitungan dosis (Laurence dan Bacharach, 1964) adalah sebagai berikut :

Dosis glibenklamid :

Konversi manusia ke mencit 30 gr	= 0,0026
Dosis glibenklamid pada manusia	= 5 mg
Dosis glibenklamid pada mencit	= 0,0026 x 5
	= 0,013 mg/30gr BB mencit

Karena mencit yang digunakan memiliki rerata berat badan 30 gram, maka perhitungan dosis selanjutnya disesuaikan dengan berat badan yang digunakan, yaitu:

$$\frac{30 \text{ gr}}{20 \text{ gr}} \times 0,013 \text{ mg} = 0,0195 \text{ mg}/30 \text{ gr BB mencit}$$

Perhitungan dosis simplisia buah pare yang digunakan pada mencit adalah sebagai berikut:

Dosis buah pare yang digunakan pada tikus = 5 mg/KgBB tikus

Konversi tikus ke mencit 20 gr = 0,14

Berat badan tikus yang umumnya digunakan = 200 gr

$$\text{Maka, } \frac{\text{Berat badan tikus}}{1000 \text{ gr}} \times 5 \text{ mg} = \frac{2000 \text{ gr}}{1000} \times 5 \text{ mg}$$

$$= 10 \text{ mg}/200 \text{ gr BB tikus}$$

Kemudian dikonversikan ke mencit = 10 mg x 0,14

$$= 1,4 \text{ mg}/20 \text{ gr BB mencit}$$

Karena mencit yang digunakan memiliki rerata berat badan 30 gram, maka perhitungan dosis selanjutnya disesuaikan dengan berat badan yang digunakan, yaitu:

$$\frac{30 \text{ gr}}{20 \text{ gr}} \times 1,4 \text{ mg} = 2,1 \text{ mg}/30 \text{ gr BB mencit}$$

Dosis buah pare yang digunakan pada tikus = 50 mg/KgBB tikus

Konversi tikus ke mencit 20 gr = 0,14

Berat badan tikus yang umumnya digunakan = 200 gr

$$\text{Maka, } \frac{\text{Berat badan tikus}}{1000 \text{ gr}} \times 50 \text{ mg} = \frac{2000 \text{ gr}}{1000} \times 50 \text{ mg}$$

$$= 100 \text{ mg}/200 \text{ gr BB tikus}$$

Kemudian dikonversikan ke mencit = 100 mg x 0,14

$$= 14 \text{ mg}/20 \text{ gr BB mencit}$$

Karena mencit yang digunakan memiliki rerata berat badan 30 gram, maka perhitungan dosis selanjutnya disesuaikan dengan berat badan yang digunakan, yaitu:

$$\frac{30 \text{ gr}}{20 \text{ gr}} \times 14 \text{ mg} = 21 \text{ mg}/30 \text{ gr BB mencit}$$

Dosis buah pare yang digunakan pada tikus = 300 mg/KgBB tikus

Konversi tikus ke mencit 20 gr = 0,14

Berat badan tikus yang umumnya digunakan = 200 gr

$$\text{Maka, } \frac{\text{Berat badan tikus}}{1000 \text{ gr}} \times 300 \text{ mg} = \frac{2000 \text{ gr}}{1000} \times 300 \text{ mg}$$

$$= 600 \text{ mg}/200 \text{ gr BB tikus}$$

Kemudian dikonversikan ke mencit = 600 mg x 0,14

$$= 84 \text{ mg}/20 \text{ gr BB mencit}$$

Karena mencit yang digunakan memiliki rerata berat badan 30 gram, maka perhitungan dosis selanjutnya disesuaikan dengan berat badan yang digunakan, yaitu:

$$\frac{30 \text{ gr}}{20 \text{ gr}} \times 84 \text{ mg} = 126 \text{ mg}/30 \text{ gr BB mencit}$$

Dosis buah pare yang digunakan pada tikus = 2000 mg/KgBB tikus

Konversi tikus ke mencit 20 gr = 0,14

Berat badan tikus yang umumnya digunakan = 200 gr

$$\text{Maka, } \frac{\text{Berat badan tikus}}{1000 \text{ gr}} \times 2000 \text{ mg} = \frac{2000 \text{ gr}}{1000} \times 2000 \text{ mg}$$

$$= 4000 \text{ mg}/200 \text{ gr BB tikus}$$

Kemudian dikonversikan ke mencit = 4000 mg x 0,14

$$= 560 \text{ mg}/20 \text{ gr BB mencit}$$

Karena mencit yang digunakan memiliki rerata berat badan 30 gram, maka perhitungan dosis selanjutnya disesuaikan dengan berat badan yang digunakan, yaitu:

$$\frac{30 \text{ gr}}{20 \text{ g}} \times 560 \text{ mg} = 840 \text{ mg}/30 \text{ gr BB mencit}$$

3.4.5 Pemberian Bahan Uji Ekstrak Etanol Buah Pare

Mencit dibagi menjadi 6 kelompok sebagai berikut:

1. Kontrol negatif: Diberikan pakan standar dari awal hingga akhir penelitian secara *ad libitum*.
2. Kontrol positif: Diinduksi aloksan tanpa pemberian bahan uji, kemudian diberi glibenklamid 0,0195 mg/30 gr BB mencit.
3. Kelompok perlakuan 1: Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol buah pare dengan dosis 5 mg/kgBB.
4. Kelompok perlakuan 2: Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol buah pare dengan dosis 50 mg/kgBB.
5. Kelompok perlakuan 3: Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol buah pare dengan dosis 300 mg/kgBB.
6. Kelompok perlakuan 4: Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol buah pare dengan dosis 2000 mg/kgBB.

Mencit ditimbang kemudian diberikan sediaan uji dalam dosis tunggal secara oral menggunakan sonde. Kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, perlakuan 3, dan perlakuan 4 diinduksi aloksan. Kemudian perlakuan 1, perlakuan 2, perlakuan 3, dan perlakuan 4 diberi empat variasi dosis ekstrak etanol buah pare.

3.4.6 Uji Toksisitas

Pengamatan dilakukan selama 24 jam pada waktu jam ke 0, ½, 1, 2, 4, dan 24. Pengamatan perilaku subletal pada hewan uji dilakukan setelah pemberian ekstrak etanol buah pare. Pengamatan terhadap efek toksisitas dengan melihat perubahan tingkah laku fisiologis hewan uji yang menunjukkan kondisi subletal. Efek subletal yaitu

gangguan fungsi saraf, perubahan perilaku, dan perubahan *autonomic profile*. Perubahan perilaku (*behavioral profile*) seperti *grooming*. Gangguan fungsi saraf (perubahan *neurological profile*) meliputi tremor dan kejang. Perubahan *autonomic profile* diantaranya katalepsi dan *whriting*.

3.4.7 Parameter Uji

Parameter diuji yang diamati yaitu berat badan mencit, kadar glukosa darah, berat organ relatif (hati, ginjal, dan jantung). Adapun pengambilan parameter uji sebagai berikut:

3.4.7.1 Rerata Berat Badan

Pengamatan berat badan minimal dilakukan dua kali dalam seminggu (BPOM, 2023). Pada penelitian ini penimbangan berat badan dilakukan empat kali selama 14 hari pengamatan yaitu pada hari ke-1, 5, 10, dan 14.

3.4.7.2 Kadar Gula Darah Rata-Rata dari Seluruh Kelompok Uji pada Masing-Masing Waktu

Pengukuran kadar gula darah dilakukan sebanyak 4 kali pada tiap-tiap perlakuan. Sampel darah mencit diambil melalui pembuluh darah vena ekor (intravena). Kadar gula darah diukur menggunakan *glucometer (@ easy touch)*. Pengukuran pertama bertujuan untuk mengetahui kadar gula darah awal sebelum diinduksi aloksan. Pengukuran kedua dilakukan setelah 5 hari dilakukan injeksi aloksan untuk mengetahui keberhasilan terjadinya induksi hiperglikemia pada tiap hewan uji. Pengukuran ketiga dilakukan setelah pemberian ekstrak etanol buah pare yaitu pada hari ke 7.

Pengukuran keempat dilakukan pada hari ke 14 untuk mengetahui hasil akhir penurunan kadar gula darah yang terjadi setelah pemberian ekstrak etanol buah pare.

3.4.7.3 Pengamatan Efek Toksik pada Hewan Uji

Pengamatan secara intensif dilakukan selama 24 jam pada jam ke 0, ½, 1, 2, 4, dan 24 untuk melihat gejala toksiknya. Gejala toksik yang diamati pada hewan uji berupa perubahan perilaku (*behavioral profile*), perubahan pada *neurological profile*, dan perubahan pada *autonomic profile*. Beberapa pengamatan yang dilakukan pada perubahan perilaku (*behavioral profile*) yaitu *grooming*. Pengamatan yang dilakukan pada perubahan *neurological profile* diantaranya tremor dan kejang, sedangkan pengamatan yang dilakukan pada perubahan *autonomic profile* yaitu katalepsi dan *writhing*. Pengamatan dilakukan selama 5 menit untuk mengamati gejala-gejala toksik yang terjadi pada hewan uji. Penilaian gejala toksik dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Penilaian Gejala Toksik

No	Gejala Toksik	Indikator	Waktu Pengamatan	Gejala	
				Ada	Tidak Ada
1	Perubahan perilaku (<i>behavioral profile</i>)	<i>Grooming</i>	Jam ke 0, ½, 1, 2, 4, 24.	+	-
2	Perubahan <i>neurological profile</i>	Tremor dan kejang	Jam ke 0, ½, 1, 2, 4, 24.	+	-
3	Perubahan <i>autonomic profile</i>	Katalepsi dan <i>writhing</i>	Jam ke 0, ½, 1, 2, 4, 24.	+	-

Sumber: Amal *et al.*, (2022).

Keterangan: (-) tidak ada gejala (+) ada gejala

3.4.7.4 Berat Organ Relatif Mencit

Pengamatan bobot organ pada penelitian ini dilakukan setelah 14 hari pengamatan yaitu pengamatan efek subletal dan pengamatan berat badan hewan uji. Setelah 14 hari, mencit dieuthanasia untuk diambil organ jantung, hati, dan ginjal. Hewan uji dianastesi menggunakan kloroform dengan diteteskan pada kapas dan dimasukkan ke dalam wadah. Hewan uji dimasukkan ke dalam wadah dan ditunggu 5-10 menit.

Organ yang sudah diambil dicuci dengan larutan NaCl fisiologis, setelah itu organ ditimbang dengan timbangan analitik. Berat relatif organ dihitung dengan menggunakan persamaan (Djamludin *et al.*, 2023).

$$\text{Berat organ relatif} = \frac{\text{Berat organ mencit (g)}}{\text{Berat badan mencit (g)}} \times 100\%$$

Pengamatan perubahan warna organ dilakukan pada organ segar. Sebelum perubahan warna terdeteksi, setiap organ diberi label untuk menghindari kesalahan data.

3.4.7.5 Pengamatan Organ Secara Makroskopis

Pengamatan terhadap organ secara makroskopis dilakukan pada semua kelompok hewan uji. Organ hati, ginjal, dan jantung yang normal cenderung berwarna kecoklatan. Zat yang bersifat toksik dapat mempengaruhi perubahan warna organ hati, ginjal, dan jantung menjadi berwarna kuning atau hitam. Warna kuning dapat mengindikasikan adanya

perlemakan pada organ, sedangkan warna hitam dapat mengindikasikan adanya kematian sel pada organ ((Fortes, 2017). Parameter makropatologi organ hati, ginjal, dan jantung dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Parameter Makropatologi Organ Mencit

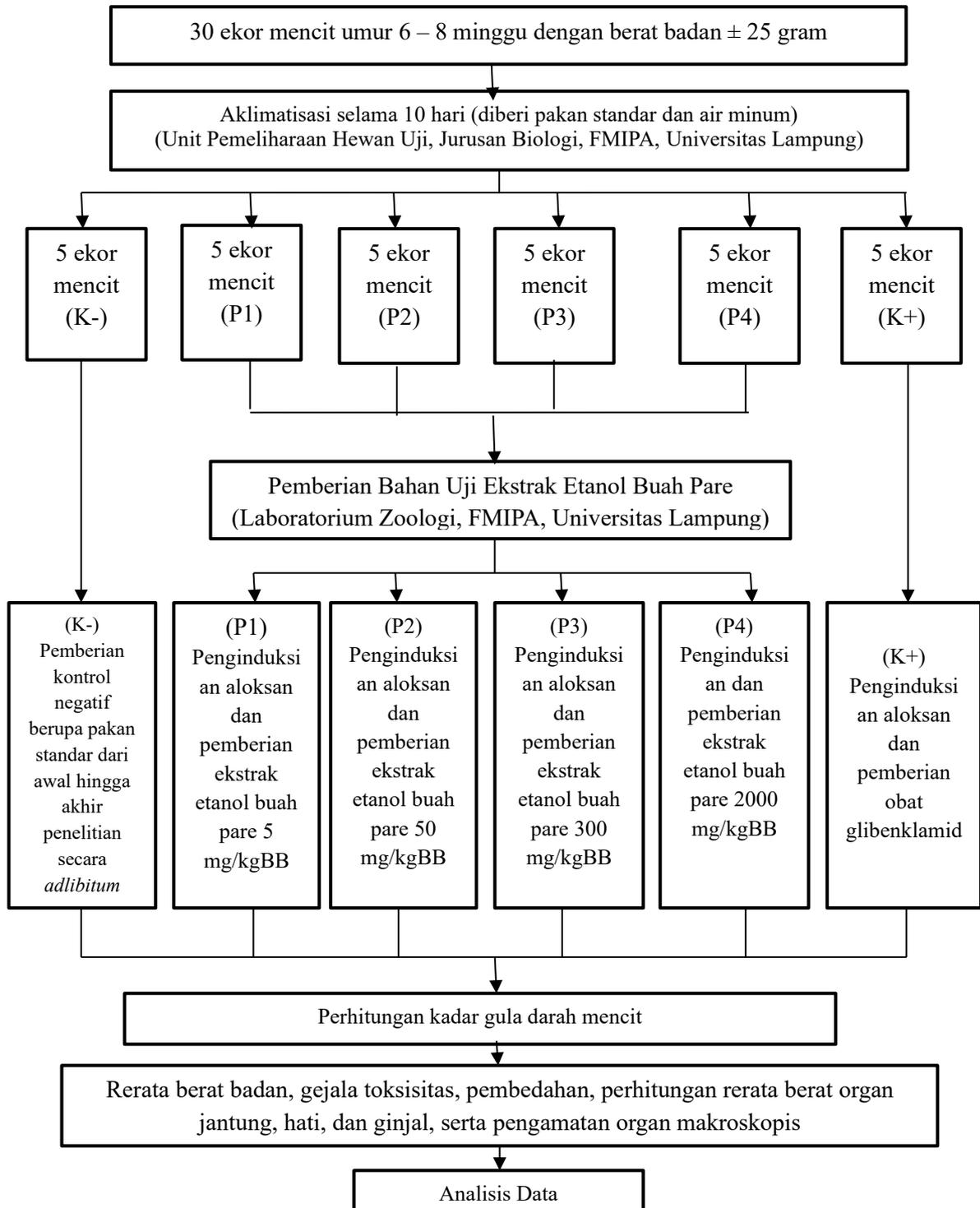
Organ Mencit	Sifat Toksik		Tidak Toksik	
	Warna	Konsistensi	Warna	Konsistensi
Hati	Kuning	Tidak kenyal	Merah Kecoklatan	Kenyal
Ginjal	Pucat kehitaman	Tidak kenyal	Kecoklatan	Kenyal
Jantung	Pucat kehitaman	Tidak kenyal	Merah tua	Kenyal

Sumber: Ginting *et al.*, (2018).

3.5 Analisis Data

Data yang diperoleh diuji homogenitasnya dengan Uji Levene, kemudian dianalisis dengan metode statistik *One-Way ANOVA* (*Analysis of Variance*) pada taraf nyata 5% untuk melihat adanya perbedaan yang nyata antar kelompok perlakuan. Apabila terdapat perbedaan maka dilanjutkan dengan Uji BNT (Beda Nyata Terkecil) pada taraf nyata 5%.

3.6 Diagram Alir Penelitian



Gambar 5. Diagram Alir Penelitian

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian ekstrak etanol buah pare mampu menurunkan kadar gula darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan selama 14 hari dan kelompok P4 dengan dosis buah pare 2000 mg/kgBB menjadi kelompok yang terbaik karena mengakibatkan penurunan kadar gula darah yang cukup tinggi yaitu 129,5 mg/dL sesuai kadar normal gula darah mencit dengan rentang 62,8-175 mg/dL.
2. Pada uji toksisitas terjadi perubahan perilaku *grooming*, pada makroskopis organ ginjal, jantung, dan hati hanya terjadi perubahan warna organ hati menjadi pucat kehitaman, berarti ekstrak etanol buah pare dianggap tidak menimbulkan efek toksik secara signifikan.

5.2 Saran

Disarankan sekiranya untuk melakukan penelitian lebih lanjut untuk:

1. Perlu dilakukan pengamatan lebih lanjut secara histopatologis untuk melihat lebih jelas adanya kerusakan yang terjadi pada organ mencit jantan yang telah diberi dosis ekstrak etanol buah pare.

DAFTAR PUSTAKA

- Amal, S., Neni, S. G., Desi, S. S., & Himyatul, H. 2022. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) Pada Mencit Betina dengan Metode Fixed Dose. *Journal of Pharmacopolium*. 5(2): 190–198.
- American Diabetes Association. 2021. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care*. 44(1): 7-14.
- American Diabetes Association. 2014. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care. Agromedicine*. 10(1): 14–19.
- Bahagia, W., Kurniawaty, E., & Mustafa, S. 2023. Potensi Ekstrak Buah Pare (*Momordhica charantia*) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah: Manfaat Di Balik Rasa Pahit. *Majority*. 7(2): 177–181.
- Bagchi, D., & Sreejayan, N. 2012. *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome*. Salt Lake City: Academic Press.
- Bibit Bunga Indonesia. 2023. Cara Menanam Pare Dalam Pot. Internet. <https://bibitbunga.com/cara-menanam-pare-dalam-pot/>. Diakses Pada Senin, 25 September 2023 Pukul 20.00 WIB.
- Bonita Wowor, K., Bodhi, W., Datu, O. S., & L Windah, A. L. 2022. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Buah Pare Sebagai Inhibitor Enzim α Glukosidase Secara In Silico. *Jurnal Pharmacon*. 11(4): 1754–1762.
- Bour, C. J., Suartha, I. N., & Sudimartini, L. M. 2018. Efektifitas Fraksi Kromotografi Ekstrak Buah Pare terhadap Peningkatan Bobot Badan Tikus pada Kondisi Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*. 11(2): 107-104.
- BPOM. 2023. *Pedoman Uji Farmakodinamik Praktikum Obat Tradisional*. Jakarta: Direktur Jenderal Peraturan Perundang-Undangan Kementerian Hukum dan Hak Asasi Manusia Republik Indonesia.
- Ceriana, R., & Rejeki, D. P. 2023. Uji Toksisitas Makroskopis Pada Organ Ginjal, Hati, Jantung, dan Limpa Mencit Hiperglikemia yang diberi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana*). *Journal of Pharmaceutical and Health Research*. 4(2): 183–189.

- Cronquist, A. 2010. An Integrated System of Classification of Flowering Plants. Columbia University Press. New York.
- Dachi, V. N. O., Rayyan, T. A., Utami, S. P., Mutia, R., Akbar, K., Lumbantobing, C. J. E., Kunardi, S., & Djuang, M. H. 2022. Pengaruh variasi pemberian dosis aloksan terhadap angka kadar gula darah hewan coba. *Jurnal Prima Medika Sains*. 4(1): 32–36.
- Detty, A. U., Fitriyani, N., Prasetya, T., & Florentina, B. 2020. Karakteristik Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 11(1): 258–264.
- Djamaludin, M., Ris, K., & Bagus, Y. P. 2021. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Pada Mencit Galur DDY (*Mus musculus*). *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 4(4): 355–368.
- Dudi, H. 2020. A Comprehensive Review of Diabetes Mellitus: Classification, Symptoms, Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Jurnal Bioteknologi Biosains Indonesia*. 7(2): 304–314.
- Dyahnugra, A. Ayu., Wijdjarnako., & S. Bambang. 2015. Pemberian Ekstrak Bubuk Simplisia Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Menurunkan Kadar Glukosa Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar Jantan Kondisi Hiperglikemik. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 3(1): 113–112.
- Edoh, S. P., Dahiru, S., Christian, E. M., Hindatu, Y., Abubakar, N. I., Tabita, G. S. E., & Kalen, E. A. 2023. Phytochemical Evaluation and Acute Oral Toxicity of Crude Methanol Extract of *Pleurotus tuber-regium* (Fr.) Singer in Laboratory Mice (*Mus musculus*). *International Journal of Plant Based Pharmaceuticals*. 3(1): 68–72.
- Eriadi, A., & Arifin, H. (2016). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaenodorata* (L) R.M.King & H. Rob) Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*. 8(2): 122–132.
- Fahmi, M. T. Z., & Slamet, P. 2022. Studi Kasus: Upaya Dalam Menstabilkan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II di Ruang Mahakam Rsud Inche Abdoel Moeis Samarinda. *Jurnal Medika Utama*. 4(1): 3085–3083.
- Febrinasari, R. P., Sholikah, T. A., Pakha, D. N., & Putra, S. 2020. *Buku Saku Diabetes Melitus untuk Awam (Edisi I, Issue November)*. Surakarta: UNS Press.
- Fitria, L., Rosita, D. P. S., Indira, D. U. 2019. Uji Toksisitas Oral Akut Single Dose Filtrat Buah Luwungan (*Ficus hispida* L.F.) Pada Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar. *Jurnal Mangifera Edu*. 4(1): 1–18.

- Fortes R.C. 2017. Nutritional Implications in Chronic Liver Diseases. *Journal of Liver Research, Disorders & Therapy*. 3(5): 131-133.
- Ginting, H., Aminah, D., & Edo, K. P. 2018. Kajian Ketoksikan Ekstrak Etanol Kulit Buah Markisah Ungu (*Passiflora edulis* Sims.) Terhadap Hati Mencit. *TM Conference Series*. 1(18): 257–263.
- Hall, J. E. 2019. *Guyton dan Hall Textbook of Medical Physiology (Internatio)*. Elsevier.
- Hataul, I. A. H. 2018. Perubahan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit Pasca Stres Imobilisasi Kronik. *Molucca medica*. 11(1): 35-40.
- Herlina, H., Annisa, A., Indah, P. S., & Elsa, F. A. 2021. Acute Toxicity Test of Kenikir Leaf (*Cosmos caudatus* H.B.K) Ethanolic Extract on Wistar White Male Rats With Fixed Dose Procedure Method and its Effect on Histopathology of Pancreatic Cells. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 12(2): 157–161.
- Hermawan, L. V. H., Syahrul, H. F., Mahmud, S. K., Waode, N., Windi, N. F., & Irwandi. 2023. Pengaruh Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam) Asal Sorong Papua Barat Terhadap Antihiperqlikemia Pada Mencit (*Mus musculus*). *Biolearning Journal*. 10(2): 41–44.
- Integrated Taxonomic Information System. 2022. Loligo Lamarck, 1798. Internet. www.itis.gov. Diakses pada Senin, 25 September 2023 Pukul 22.15 WIB.
- International Diabetes Federation. 2021. Internet. <https://idf.org/>. Diakses Pada Rabu, 20 September 2023 Pukul 19.00 WIB.
- Jannah, H., & Safnowadi. 2018. Identifikasi Jenis Tumbuhan Obat di Kawasan Desa Batu Mekar Kecamatan Lingsar Kabupaten Lombok Barat. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*. 6(1): 1–15.
- Kanina, L., Mabluhatus, S., Hani, P., Retno, W., & Bambang, P. E. W. 2022. Acute and Subchronic Toxicity Assessment of 70% Ethanol Extract of Gendarusa Leaves In Vivo. *Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Journal*. 9(1): 39–47.
- Komarudin, D., Hardiyati, I., Fauziah, S., & Hidayat, F. 2023. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol 70% Daun Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Farmasi Kryonaut*. 2(1): 21–28.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. (2019). *Buku Ajar Patologi Robbins* (tenth edit). Elsevier.

- Lalla, N. S. N., & Jena, R. 2022. Ketidakstabilan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 11(2): 473–479.
- Lesmana, I. W. L., Setiawan, E. P., & Pralitasari, N. P. O. R. 2022. Uji Toksisitas Akut dan Subkronik Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Pada Mencit Balb/C Betina. *Intisari Sains Medis*. 13(1): 301–306.
- Lestari, A. A., Herlina, Amriani, A., & Wijaya, D. P. 2022. Accute Toxicity of Extract From Melinjo (*Gnetum gnemon* L) leaf With Fixed Dose Procedure Method. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 9(3): 140–148.
- Liu, Z., Gong, J., Huang, W., Lu, F., & Dong, H. 2021. The Effect of *Momordica charantia* in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Vol (21): 1–14.
- Mierza, V., Deborah, C. L., Tiara, C. A., & Mochammad, G. R. 2023. Potential Study of Indonesian Herbal Plants as Antidiabetics in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 6 (2): 529–540.
- Mohammady, I., Elattar, S., Mohammed, S., & Ewais, M. 2012. An Evaluation of Anti-Diabetic and Anti-Lipidemic Properties of *Momordica charantia* (Bitter Melon) Fruit Extract in Experimentally Induced Diabetes. *Life Science Journal*. 9(2): 363–374.
- Natalia, D., & Sara, F. 2023. Efek Antihiperqlikemik, Antioksidan dan Regenerasi Pankreas Fraksi Air dari Ekstrak Etanol Kulit Batang Brotowali (*Tinospora crispa* L. Miers) Pada Tikus Diinduksikan Aloksan. *Jurnal Kesehatan Tropis Indonesia*. 1(2): 1–10.
- Noena, R. A. N., Zakiah, T., Nurul, H. B., & Fahriani. 2020. Aktivitas Anti Hiperqlikemia Minyak Kluwak Pada Hewan Uji Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*. 4(1): 40–46.
- Noviyanto, F., Mintarsih, R., & Chairani, F. (2023). Gambaran Interaksi Obat Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit X. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*. 5(2): 347–353.
- Nugroho, A.E. 2006. Animal Models of Diabetes Mellitus: Pathology and Mechanism of Some Diabetogenics. Fakultas Farmasi UGM. Review. Vol 7(7): 378–382.
- Oktavia, G. A. E., Arifah, F. H., Arifa, N., & Sujarwo, W. 2020. Pengetahuan Etnomedisin Masyarakat Bali Tentang Pare (*Momordica charantia* L) Sebuah Kajian Kepustakaan. *Buletin Kebun Raya*. 23(3): 179–186.

- Poernomo, H., Mochammad, T. A., & Ari, S. C. 2023. Ld50 Acute Toxicity Test of Green Grass Jelly (*Cyclea barbata* Miers) Leaf Extract Against Mice (*Mus musculus* L.). *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi*. 19(1): 67–73.
- Pratama, R. Y., Nia, P., & Diah, P. 2020. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas *Rattus norvegicus* Jantan yang Diinduksi Aloksan. *Hang Tuah Medical Journal*. 17 (2): 116-129.
- Priyantio, Y., Wulan, C., Lisdiana., & Aditya, M. 2023. Aktivitas Antioksidan Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Tikus Diabetik Induksi Aloksan. *Life Science*. 12 (1): 97-106.
- Puspitasari, V., & Choerunisa, N. 2021. Kajian Sistematis: Efek Anti Diabetes Buah Pare (*Momordica charantia* Linn.) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Generics: Journal of Research in Pharmacy*. 1(2): 18–27.
- Putra, A. M. P. P., & Ratih, P. S. 2018. Uji Aktivitas Etanol Buah Pare (*Momordica charantia* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 3(1): 12–18.
- Qodriyah, L., & Yuni, G. 2020. Efektivitas Pemberian Perasan Umbi Bit (*Beta vulgaris* L) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Pedago Biologi*. 9 (2): 1-9.
- Rahmasari, I., & Wahyuni, E. S. 2019. Efektivitas *Momordica charantia* (Pare) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Jurnal Ilmiah Rekam Medis dan Informatika Kesehatan*. 9(1): 57–64.
- Rammang, S., Nurhikmah., & Reza, N. N. 2023. Pengendalian Diabetes Melitus Melalui Edukasi dan Pemeriksaan Kadar Gula Darah Sewaktu. *Jurnal Pendidikan Tambusai*. 7(1): 133–137.
- Rejeki, P. S., Putri, E. A. C., & Prasetya, R. E. 2018. *Ovariektomi Pada Tikus Dan Mencit*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Rias, Y. A., & Sutikno, E. 2017. Hubungan Antara Berat Badan Dengan Kadar Gula Darah Acak Pada Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Wiyata*. 4(1): 72-77.
- Rifat, I. D., Yesi, H. N., & Ganis, I. 2023. Gambaran Komplikasi Diabetes Melitus Pada Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Keperawatan Profesional (JKP)*. 11(1): 1-18.
- Rita, E. 2022. Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Pare. Internet. <https://agrotek.id/klasifikasi-dan-morfologi-tanaman-pare/>. Diakses Pada Rabu, 25 September 2023 Pukul 19.00 WIB.

- Rohajatien, U., Harijono, Estiasih, T., & Sri Wahyuni, E. 2018. Bitter Melon (*Momordica charantia* L) Fruit Decreased Blood Glucose Level and Improved Lipid Profile of Streptozotocin Induced Hyperglycemia Rats. *Current Research in Nutrition and Food Science*. 6(2): 359–370.
- Rohmawardani, I. D. A. 2018. *Hubungan Self Care dengan Status Glikemik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Wilayah Kerja Puskesmas Boyolali*. Sukoharjo: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Rosidah, I., Ningsih, S., Renggani, T. N., Efendi, J., & Agustini, K. 2020. Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley Jantan Umur 7 dan 10 Minggu. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*. 7(1): 136–145.
- Rudini, M., Sri, M. T., Eko, K., & Indarto. 2022. Efektivitas Anti Diabetes Ekstrak Etanol Rimpang Pacing (*Costus speciosus*) Terhadap Tingkah Laku Seksual Mencit Jantan yang Diinduksi Aloksan. *Organisms*. 1(1): 35-48.
- Siti, F. M. O. 2021. Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia Pada Buah *Momordica charantia* (Pare) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Journal of Educational and Language Research*. 1(5): 2807–2937.
- Situmorang, C. C. O., & Hasibuan, R. 2023. Karakteristik Tumbuhan Pare (*Momordica charantia* L.) yang Berhasil Dimanfaatkan Sebagai Bahan Pangan di Desa Tebing Linggahara Kabupaten Labuhanbatu. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*. 11(1): 256–262.
- Sonta, I. 2018. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya diabetes Melitus di Puskesmas Harapan Raya Tahun 2019. *Scientia Journal*. 8(1): 28–39.
- Sugiatmini, S., & Cahyani, D. 2023. Gambaran Nilai Kreatinin Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Diatas Lima Tahun. *JAB – STABA*. 7(1): 16–21.
- Syahfitri, A., Yuandani., & Tri, W. 2023. The Effect of *Dendrophthoe Pentandra* (L.) Miq Ethanol Extract on Malondialdehyde (MDA) In Hyperglycemic Rats. *International Journal of Science, Technology & Management*. 4(2): 311–316.
- Tiurma, J. R., & Syahrizal. 2021. Obesitas Sentral dengan Kejadian Hiperglikemia pada Pegawai Satuan Kerja Perangkat Daerah. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*. 5(2): 354–364.
- Yuniastuti, A., Susanti, R., & Iswari, R. S. 2018. Efek Infusa Umbi Garut (*Marantha arundinaceae* L) Terhadap Kadar Glukosa dan Insulin Plasma Tikus yang Diinduksi Streptozotocyn. *Jurnal MIPA*. 41(1): 34-39.