

Penggunaan Partisi Kloroform Buah Pare pada Tikus Putih Hiperglikemia

(USE OF FRUIT CHLOROFORM PARTISI PARE THE WHITE RAT HYPERGLYCEMIC)

Yoana Pratiwi Clara Pakpahan¹, I Nyoman Suartha², Made Suma Anthara³,
Luh Made Sudimartini³, Anak Agung Gde Oka Dharmayudha⁴

¹Praktisi Dokter Hewan di Medan, ²Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Veteriner,
³Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Veteriner, ⁴Laboratorium Bedah dan Radiologi
Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,
Jl. PB. Sudirman Denpasar Bali, Email: pakpahanyoanaclara@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui khasiat pemberian partisi kloroform dan ekstrak buah pare terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemia. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan sebelum disuntikkan streptozotocin dan pada hari ke -1, 0, 4, 11 dan 18 setelah tikus hiperglikemia. Perlakuan (ekstrak pare dan partisi kloroform) dilakukan setelah tikus hiperglikemia sampai hari ke 18. Penelitian ini terdiri atas empat perlakuan dan lima pengulangan, menggunakan rancangan acak lengkap. Empat perlakuan ini adalah tikus kontrol (P0), tikus yang diberikan streptozotocin dengan dosis 40 mg/kg BB (P1), tikus yang diberikan streptozotocin dengan dosis 40 mg/kg BB dan ekstrak buah pare 2% (200 mg/kg BB) (P2) dan tikus yang diberikan streptozotocin dengan dosis 40mg/kg BB dan partisi kloroform 50 mg/kg BB (P3). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian partisi kloroform dan ekstrak buah pare berpengaruh nyata ($P < 0,05$) terhadap penurunan kadar glukosa darah tubuh.

Kata kunci: Hiperglikemia, *Momordica charantia*, *Rattus norvegicus*

ABSTRACT

This study aimed to determine the efficacy of administration chloroform extract of bitter melon fruit partition to decrease blood glucose levels of hyperglycemic rat (*Rattus norvegicus*). Measurement of blood glucose levels was done before and streptozotocin injected on days -1, 0, 4, 11, and 18 after mice hyperglycemia. Treatment of bitter melon extract and chloroform partition performed after mice hyperglycemia until day 18th. This study consisted of four treatments and five repetitions using a completely randomized design. Four of this treatment is the control of rats (P0), streptozotocin-treated rat with a dose of 40 mg/kg (P1), streptozotocin-treated rat with a dose of 40 mg/kg and bitter melon extract 2% (200 mg/kg) (P2) and streptozotocin-treated rat at a dose of 40mg/kg and chloroform partition 50 mg/kg (P3). The results showed that administration of chloroform partition and bitter melon fruit extract significantly ($P < 0.05$) to decrease the body's blood glucose levels.

Keywords: Hyperglycemia, *Momordica charantia*, *Rattus norvegicus*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus atau masyarakat awam menyebutnya sebagai kencing manis telah dikenal sejak \pm 2.000 tahun yang lalu. Istilah diabetes ini dikemukakan pertama kali oleh dua orang ahli kesehatan Yunani yakni Celcus dan Aretus setelah mereka menemukan pasien gejala klinis berupa *poliuria* dan *polidipsia* (Lanywati,

2001). Diabetes melitus didefinisikan sebagai suatu kumpulan gangguan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia (Yulinta *et al.*, 2013). Penyakit ini terjadi karena adanya kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun karena keduanya. Diabetes melitus menimbulkan kerusakan organ tubuh, disfungsi, dan kegagalan organ tubuh terutama pada mata, ginjal, saraf, jantung

dan pembuluh darah. Secara umum diabetes melitus dapat diartikan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor yaitu defisiensi insulin serta gangguan fungsi insulin (Purnamasari, 2009).

Diabetes melitus dapat dibagi dalam tiga kategori yaitu diabetes melitus tipe I atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), diabetes melitus tipe II atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) dan *Gestational Diabetes Mellitus* (GDM) atau diabetes melitus gestasional. Kondisi hiperglikemik pada hewan coba sebagai model penderita diabetes melitus dapat dibuat dengan menyuntikkan obat seperti streptozotocin (STZ) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan dosis tertentu. Streptozotocin bekerja langsung pada sel β pankreas yang dimediasi oleh *reactive oxygen species* (ROS) sehingga dapat digunakan sebagai induksi diabetes melitus.

Streptozotocin masuk ke sel β pankreas melalui *glucose transporter* (GLUT2) dan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi atau masuknya gugus metil dari streptozotocin ke dalam molekul DNA menyebabkan kerusakan DNA (Elsner et al., 2000). Injeksi streptozotocin secara peritoneal dengan dosis yang tepat pada tikus jantan dewasa dapat menyebabkan kerusakan sel β pankreas dan menginduksi diabetes melitus dalam 3 hari (Akbarzadeh et al., 2007).

Penanganan diabetes melitus dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu tanpa obat dan terapi dengan obat (Dewi et al., 2014). Penanganan diabetes melitus dilakukan dengan cara memperhatikan gaya hidup dan olahraga sedangkan terapi dengan obat dilakukan dengan cara memberikan obat-obatan seperti insulin, obat hipoglikemik oral (golongan *sulfonylurea*, *meglitinida*, turunan *fenilalanin*, *biguanidina*, *tiazolidindion*, *inhibitor α -glukosidase*) atau kombinasi keduanya.

Pengobatan diabetes melitus dengan terapi obat dapat menimbulkan efek

samping pada penderita. Hal ini terjadi karena ketidaksesuaian pemakaian obat sebagai tujuan terapi (Haeria, 2009). Selain menimbulkan masalah tersebut penggunaan terapi obat juga membutuhkan biaya yang cukup mahal oleh sebab itu diperlukan pengobatan alternatif dengan menggunakan obat tradisional. Untuk itu, telah dikembangkan penggunaan berbagai macam obat-obatan herbal yang relatif lebih aman untuk menurunkan gula darah. Salah satu jenis tanaman yang banyak digunakan sebagai obat tradisional dalam menangani diabetes melitus adalah buah pare (*Momordica charantia*) (Subahar, 2004). Beberapa riset telah dilakukan untuk mengungkap efek buah ini sebagai penurun kadar gula darah (Rita et al., 2008).

Menurut Pratama (2011), manfaat dari buah pare adalah menstimulasi sel β pankreas untuk memproduksi insulin yang lebih banyak serta meningkatkan deposit cadangan *glycogen* di hati. Yuda et al. (2013) menyatakan bahwa ekstrak etanol buah pare mengandung berbagai zat aktif (saponin, flavonoid dan polifenol) yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. Untuk memisahkan senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol buah pare dapat dilakukan dengan partisi menggunakan larutan yang memiliki polaritas yang berbeda. Pada penelitian ini digunakan larutan semi polar kloroform, kemudian diuji kemampuannya dalam menurunkan kadar glukosa darah.

METODE PENELITIAN

Pembuatan Ekstrak

Ekstrak buah pare dibuat dengan cara menimbang sebanyak 5kg buah pare segar dihancurkan dengan menggunakan mortal, kemudian ditambahkan pelarut etanol 70% dimasukkan ke dalam wadah, ditutup dan dibiarkan selama dua hari terlindung dari cahaya sambil diaduk, disaring sehingga didapat maserat. Ampas dimaserasi dengan etanol 70% menggunakan prosedur yang sama, maserasi dilakukan sampai

diperoleh maserat yang jernih. Semua maserat etanol digabungkan dan diuapkan menggunakan alat penguap vakum putar pada temperatur $\pm 40^{\circ}\text{C}$ sampai diperoleh ekstrak etanol kental, kemudian dikeringkan menggunakan *freeze dryer* (Maksum, 2008).

Partisi Kloroform

Ekstrak buah pare selanjutnya dibuat partisi kloroform. Ekstrak kasar dilarutkan dalam 100ml campuran etanol-air (3:7), kemudian etanolnya dievaporasi sampai semua etanol menguap. Selanjutnya dipartisi dengan kloroform (5x50 ml). Ekstrak kloroform dikumpulkan dievaporasi sehingga diperoleh ekstrak kloroform, selanjutnya ekstrak ini diuji aktivitas penurun glukosa darah tikus. Partisi kloroform ditimbang sebanyak 2gram kemudian dilarutkan dengan aquadest sampai 100 ml dan dihomogenkan untuk mendapatkan larutan partisi kloroform 2%.

Perlakuan

Tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan yang berumur 3 bulan. Tikus diadaptasi selama 2 minggu, dibagi menjadi 4 kelompok dan masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. Tikus ditempatkan dalam kandang terpisah dilengkapi dengan tempat pakan dan minum. Pakan yang diberikan adalah konsentrat dan air minum *ad libitum*. Sebelum diberikan perlakuan, tikus dipuaskan terlebih dahulu selama 24 jam (Aybar *et al.*, 2001).

Tikus dibagi menjadi empat kelompok yaitu: kontrol (-) tidak disuntik dengan streptozotocin (P0), kontrol (+) disuntik dengan streptozotocin (P1), ekstrak pare 2% (P2) dan ekstrak kloroform 50mg/kg bb (P3). Seluruh tikus ditimbang berat badannya. Selanjutnya tikus disuntik streptozotocin dengan dosis 40mg/kg bb secara intraperitoneal, kecuali pada tikus kontrol (-).

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan sebelum disuntikkan streptozotocin dan pada hari ke -1, 0, 4, 11

dan 18 setelah tikus hiperglikemia. Pemberian perlakuan (ekstrak pare dan partisi kloroform) dilakukan setelah tikus sudah mengalami hiperglikemia sampai hari ke 18.

Pengukuran Glukosa Darah

Prinsip pengukuran kadar glukosa darah menggunakan metode enzimatik Gluko-Dr® (merk GES GD-013) bereaksi secara spesifik dengan glukosa yang terdapat di dalam darah. Molekul glukosa yang dioksidasi oleh enzim *Glucose Oxidase* (GOD) menghasilkan elektron yang ditangkap oleh elektroda sehingga kadar glukosa berbanding lurus dengan sinyal elektronik yang diterima.

Jumlah darah yang dibutuhkan untuk mengukur kadar glukosa darah adalah 2,5-4 μL . Pengambilan darah dilakukan dengan cara menggantung ujung ekor tikus menggunakan gunting bedah. Darah diletakkan pada sisi kanan test strip, darah akan terserap secara otomatis dan hasil pengukuran akan terbaca setelah 11 detik pada Gluko-Dr® test meter. Kadar glukosa darah diukur dalam satuan mg/dl. Pemeriksaan darah dilakukan pada hari ke-0, 3, 7, 14 dan 21.

Analisa Data

Data yang diperoleh dianalisis dengan sidik ragam ANOVA (*Analysis Of Variance*) ONE-WAY. Uji lanjutan yang digunakan untuk melihat perbedaan yang nyata antara perlakuan adalah uji rata-rata Duncan. Perhitungan statistik dilakukan dengan bantuan piranti SPSS 16.0 *for Window*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah pada ke 20 tikus putih (*R. norvegicus*) hiperglikemia yang diberikan partisi kloroform dan ekstrak buah pare (*M. charantia*) menggunakan alat Gluko-Dr® test meter menunjukkan hasil seperti Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata kadar glukosa darah pada tikus putih (*R. norvegicus*) hiperglikemia yang diberikan partisi kloroform buah pare (*M. charantia*)

Perlakuan	Rata-rata kadar glukosa darah tikus putih jantan (mg/dl) pada hari ke				
	-1	0	4	11	18
P0	105,80±8,67 ^a	108,60±4,61 ^a	106,40±6,65 ^a	112,00±22,62 ^a	103,40±19,00 ^a
P1	110,60±6,65 ^a	137,00±13,63 ^a	236,40±37,60 ^a	393,60±87,82 ^a	374,80±56,15 ^a
P2	97,60±10,16 ^a	120,20±24,87 ^a	261,80±25,09 ^a	121,80±4,97 ^a	99,60±15,17 ^a
P3	113,30±7,60 ^a	373,6±137,71 ^b	518,20±161,17 ^c	244,40±132,67 ^b	232,80±157,20 ^b

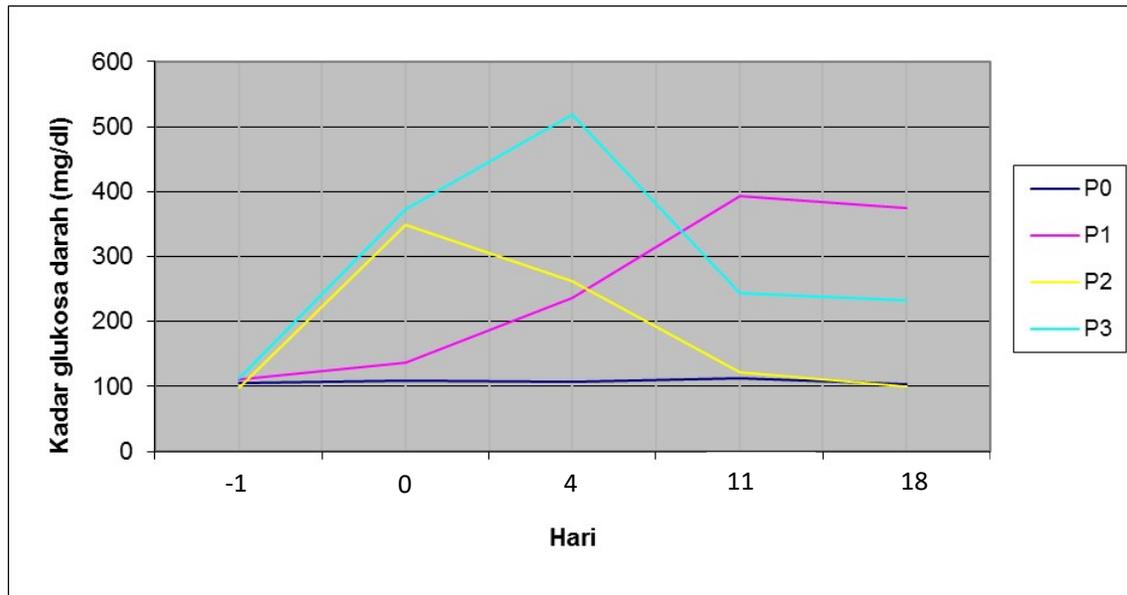
Keterangan: Angka yang diikuti huruf *superscript* yang sama ke arah kolom menunjukkan tidak berbeda nyata ($P < 0,05$). Sedangkan angka dengan huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan nilai yang berbeda nyata ($P > 0,05$). Dimana P0 dan P1 diperoleh hasil tidak berbeda nyata ($P > 0,05$). P2 juga diperoleh hasil tidak berbeda nyata ($P > 0,05$). Sedangkan pada P3 diperoleh hasil yang berbeda.

P0 : Kontrol Negatif (tanpa diberikan ekstrak)

P1 : Kontrol Positif (streptozotocin 40mg/kg BB)

P2 : Streptozotocin + ekstrak pare 2% (200 mg/kg BB)

P3 : Streptozotocin + partisi kloroform 50 mg/kg BB



Gambar 1. Grafik Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Hari Ke-1 sampai hari ke 18

Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah pada P0 sebagai tikus kontrol adalah $107,24 \pm 13,33$ mg/dl. Kadar glukosa darah pada P1 yaitu tikus yang diberikan streptozotocin dengan dosis 40 mg/kg bb adalah $250,48 \pm 127,95$ mg/dl. Kadar glukosa darah pada P2 yaitu tikus yang diberikan streptozotocin dengan dosis 40 mg/kg bb dan ekstrak pare 2% (200 mg/kg bb) adalah $110,20 \pm 17,10$ mg/dl. Sedangkan kadar glukosa darah pada P3 yaitu tikus yang diberikan streptozotocin dengan dosis 40 mg/kg bb dan partisi

kloroform 50 mg/kg bb adalah $296,44 \pm 185,58$ mg/dl.

Keadaan hiperglikemik ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah di atas normal. Pada P0 hari ke-0 sampai dengan hari ke-21 kadar glukosa darah normal. Pada P1 hari ke-0 masih dalam keadaan normal, pada hari ke-3 sampai dengan hari ke 14 terjadi peningkatan kadar glukosa darah (kondisi hiperglikemia) dan pada hari ke-21 mulai menunjukkan penurunan kadar glukosa darah tetapi masih dalam kondisi

hiperglikemia berat. Pada P2 hari ke-0 menunjukkan kadar glukosa darah yang normal, pada hari ketiga berada dalam kondisi hiperglikemia, kemudian menurun pada hari ke-14 (masih dalam kondisi hiperglikemia) dan pada hari ke-21 sudah menurun dalam kondisi normal. Pada P3 hari ke-0 menunjukkan kadar glukosa darah yang normal, pada hari ketiga sampai hari ketujuh kadar glukosa darah semakin meningkat namun pada hari ke-14 kadar glukosa darah mulai mengalami penurunan (Tabel 1).

Diabetes melitus merupakan suatu kumpulan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena adanya kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun karena keduanya. Price dan Wilson (2005) menyatakan bahwa penyebab terjadinya masalah pada insulin tersebut dikarenakan adanya sel β pada kelenjar endokrin pankreas mengalami kerusakan sehingga produksi insulin yang akan disekresikan akan menurun bahkan tidak sama sekali. Pemberian STZ secara intraperitoneal menyebabkan diabetes melitus tipe 2 karena diduga zat *reactive oxygen species* (ROS) yang menghambat reseptor insulin (Nugroho, 2006; Abeeleh *et al.*, 2009).

Pada penelitian ini sebelum dilakukan perlakuan kepada keempat kelompok perlakuan, tiga diantara kelompok tersebut diinjeksikan dengan streptozotocin, yaitu pada P1, P2 dan P3. Pemberian streptozotocin dapat mengakibatkan kerusakan pada sel β pulau langerhans. Streptozotocin bekerja dengan cara membentuk radikal bebas sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein dan *deoxyribonucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel sel β pulau langerhans (Erwin, 2013). Okamoto dan Yamamoto (1983), juga mengatakan bahwa streptozotocin terbukti mampu memproduksi radikal bebas pada tubuh yang secara spesifik merusak rantai DNA pada sel β pulau langerhans yang mengakibatkan gangguan fungsi dan

kehancuran sel β pulau langerhans melalui nekrosis.

Menurut Erwin (2013), penurunan hormon insulin mengakibatkan glukosa dalam darah akan meningkat. Peningkatan glukosa darah disebabkan oleh kerusakan pankreas sehingga tidak dapat menghasilkan insulin. Kerusakan pankreas ini dapat disebabkan oleh senyawa radikal bebas yang merusak sel-sel pada pankreas sehingga tidak dapat berfungsi.

Insulin merupakan hormon alami yang dikeluarkan oleh pankreas dan dibutuhkan oleh sel tubuh untuk mengubah dan menggunakan glukosa darah. Glukosa merupakan sumber energi yang dibutuhkan oleh sel untuk menjalankan fungsinya. Berkurangnya insulin akan memicu terjadinya hiperglikemia, sehingga glukosa tidak dapat dimanfaatkan oleh sel yang kemudian akan memicu terjadinya proses glukogenesis (Suarsana *et al.*, 2006).

Salah satu obat herbal yang dapat digunakan untuk penanganan penyakit diabetes mellitus adalah buah pare. Ekstrak buah pare mengandung senyawa aktif karantin, *vicine* dan *polypeptide-P insulin* yang memiliki mekanisme meningkatkan insulin, asupan glukosa jaringan, sintesis glikogen otot hati, oksidasi glukosa dan menurunkan glukoneogenesis hati. Pemberian partisi kloroform ekstrak buah pare pada tikus putih terbukti memiliki mekanisme mirip dengan insulin dalam menurunkan kadar gula darah. Penelitian menunjukkan bahwa buah pare muda mengandung peptida aktif yang dinamakan MC6 yang berukuran 10 kD. Peptida tersebut terdiri atas 3 peptida aktif (MC6.1, MC6.2 dan MC6.3) yang terbukti memiliki aktivitas hipoglikemia (Subroto, 2006).

Pada tikus putih galur *Sprague dawley* jenis kelamin jantan kadar glukosa darah normal adalah $105,2 \pm 14,2$ mg/dl (Fahri *et al.*, 2005). Pemberian ekstrak buah pare pada tikus putih hiperglikemia memiliki banyak mekanisme yang baik, yaitu 1) pencegahan penyerapan glukosa dalam saluran pencernaan, 2) meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan, 3)

meningkatkan metabolisme glukosa dan 4) meningkatkan insulin seperti tindakan dan stimulasi sel β pankreas. Selain itu, ekstrak ini juga dapat menghambat enzim metabolisme karbohidrat seperti *alpha-amilase*, *alpha-glucosidase* dan lipase pankreas sehingga membatasi penyerapan glukosa melalui dinding usus. Sebaliknya beberapa penulis melaporkan bahwa ekstrak buah pare meningkatkan penyerapan glukosa dalam sel, sehingga meningkatkan metabolisme glukosa (Alam, 2015).

Pemberian ekstrak pare 200 mg/kg bb dan partisi kloroform dengan dosis 50 mg/kg bb pada tikus putih dimulai pada hari ke-3 (kondisi hiperglikemia). Setelah tiga hari pemberian partisi kloroform, kadar glukosa darah masih tetap tinggi artinya pemberian partisi kloroform belum ada efek. Efek partisi kloroform baru terlihat setelah hari ke-14 (pemberian setelah 11 hari) (Gambar 1) dan terus menurun sampai pada hari ke-21 ($296,44 \pm 185,580$) mg/dl.

Penggunaan partisi kloroform ekstrak buah pare mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus pada hari ke-14, lebih lambat daripada pemberian ekstrak etanol pare. Hal ini disebabkan karena kandungan fitokimia pada ekstrak etanol pare masih utuh dan dosis yang diberikan lebih tinggi dibandingkan partisi kloroform. Ekstrak pare dilaporkan meningkatkan penyerapan glukosa dan regulasi GLUT-4, PPAR- γ dan *phosphatidylinositol-3 kinase* (PI3K) di L6 *Myotubes* (Alam, 2015).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian partisi kloroform buah pare dengan dosis 50 mg/kg bb berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) sedangkan pemberian ekstrak pare 2% (200mg/kg bb) tidak berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang efek pemberian partisi kloroform buah pare (*Momordica charantia*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemia dengan pengaruhnya terhadap gambaran histopatologi pada sel β pulau langerhans dalam kelenjar pankreas.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kepala Laboratorium Biomedik Rumah Sakit Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Denpasar yang telah memberikan izin serta sarana dan prasarana selama penulis melakukan penelitian sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Terima kasih juga kepada Kemenristekdikti melalui LPPM Unud atas bantuan dana penelitian PUPT tahun 2015.

DAFTAR PUSTAKA

- Abeeleh MA, Ismail ZB, Alzaben KR, Abu-Halaweh SA, Al-Essa MK, Abuabeeleh J. 2009. Induction of diabetic mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: a comparison between two strains of rats. *Eur J Sci Res* 32(3): 398-402.
- Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR, Jamshidi S, Farhangi A. 2007. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian J Chem Biochem* 22(2): 60-64.
- Alam MA. 2015. Beneficial role of bitter melon supplementasion in obesity and related complications in metabolic syndrome. *J Lipids*: 1-18.
- Dewi YF, Anthara MS, Dharmayudha AAGO. 2014. Efektifitas ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) yang diinduksi aloksan. *Bul Vet Udayana* 6(1): 73-79.
- Elsner M, Guldbakke B, Tiedge M, Munday R, Lenzen S. 2000. Relative

- importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. *Diabetologia* 43: 1528-1533.
- Erwin. 2013. Ekspresi insulin pada pankreas mencit (*Mus Musculus*) yang diinduksi dengan streptozotocin berulang. *J Ked Hewan* 7(1): 97-100.
- Haeria. 2009. Pelayanan kefarmasian dalam penatalaksanaan diabetes melitus. *UIN Alauddin Makassar* 11(4): 19-26.
- Lanywati E. 2001. Diabetes melitus penyakit kencing manis. Yogyakarta: Kanisius
- Maksum U. 2008. Uji efek anti diabetes ekstrak etanol daun kembang bulan (*Thitonia difersifolia (hemsley) A. Gay*) terhadap tikus yang diinduksi streptozotocin. Skripsi Fakultas Farmasi USU. Medan.
- Nugroho AE. 2006. Review hewan percobaan diabetes mellitus: patologi dan mekanisme aksi diabetogenik *Biodiversitas* 7(4): 378-382.
- Pratama FT. 2011. Pengaruh pemberian decocta buah pare (*Momordica charantia* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar yang diberi beban glukosa. Skripsi. Universitas Diponegoro.
- Price S, Wilson L. 2005. *Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit*. 6th Ed. EGC, Jakarta.
- Okamoto H, Yamamoto H. 1983. DNA strand breaks and poly (adp-ribose) synthetase activation in pancreatic islets--a new aspect to development of insulin-dependent diabetes an pancreatic B-cell tumors. *Princess Takamatsu Symp* 13: 297-308.
- Purnamasari D. 2009. *Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus*. Jakarta: Interna Publishing.
- Rita WS. 2008. Isolasi dan identifikasi senyawa yang berpotensi sebagai antitumor pada daging buah pare (*Momordica Charantia* L.). Skripsi. Jurusan Kimia FMIPA Universitas Udayana, Bukit Jimbaran.
- Suarsana N, Prioeryanto BP, Wresdiati T, Bintang M. 2006. Sintesa glikogen hati dan otot tikus diabetik yang diberikan ekstrak tempe. *J Vet* 11(3): 190-195.
- Subahar TS. 2004. Khasiat dan manfaat pare si pembasmi penyakit. Jakarta: Agro Media Pustaka.
- Subroto A. 2006. Ramuan herbal untuk diabetes melitus. Jakarta. Penebar Swadaya
- Yuda IKA, Anthara MS, Dharmayudha AAGO. 2013. Identifikasi golongan senyawa kimia ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) dan pengaruhnya terhadap kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksikan aloksan. *Bul Vet Udayana* 5(2): 87-95.
- Yulinta NMR, Gelgel KTP, Kardena I M. 2013. Efek toksisitas ekstrak daun sirih merah terhadap gambaran mikroskopis ginjal tikus putih diabetik yang diinduksi aloksan. *Bul Vet Udayana* 5(2): 114-121.