

**EFEK PENURUNAN KADAR GULA DARAH SEWAKTU
PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE II YANG
MENGGUNAKAN METFORMIN DENGAN
MENGGUNAKAN SUPLEMEN EKSTRAK
PARE (*Momordica charantia*) BENTUK
TABLET “SUGAR BALANCE”**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Hanjaya Basuki
04011281520141

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2020**

HALAMAN PENGESAHAN

EFEK PENURUNAN KADAR GULA DARAH SEWAKTU PASIEN
DIABETES MELLITUS TIPE II YANG MENGGUNAKAN METFORMIN
DENGAN MENGGUNAKAN SUPLEMEN EKSTRAK PARE (*Momordica charantia*) BENTUK TABLET "SUGAR BALANCE"

Oleh:

Hanjaya Basuki
04011281520141

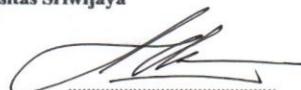
SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

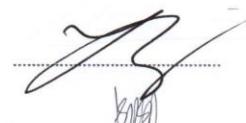
Palembang, 21 Januari 2020

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

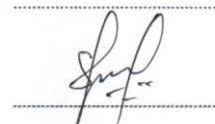
Pembimbing I
dr. Liniyanti D. Oswari, M.Ns, M.Sc.
NIP. 195601221985032004



Pembimbing II
Drs. Djoko Marwoto, M.Sc.
NIP. 195703241984031001



Pengaji I
dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001



Pengaji II
Drs. Sadakata Sinulingga, Apt. M.Kes
NIP. 195808021986031001

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,
Wakil Dekan 1



Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007

PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai prosedur yang ditetapkan.
2. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
3. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
4. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 21 Januari 2020
Yang membuat pernyataan



(Hanjaya Basuki)

Mengetahui,

Pembimbing I,



dr. Liniyanti D. Oswari, M.NS, M.Sc
NIP. 195601221985032004

Pembimbing II



Drs. Djoko Marwoto, M.Sc
NIP. 195703241984031001

ABSTRAK

Efek Penurunan Kadar Gula Darah Sewaktu Pasien Diabetes Mellitus Tipe II dengan Menggunakan Metformin dengan Menggunakan Suplemen Ekstrak Pare (*Momordica charantia*) Bentuk Tablet “Sugar Balance”

Hanjaya Basuki¹, Liniyanti D Oswari², Djoko Martowo³, Susilawati⁴, Sadakata Simulingga⁵

1. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

2. Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

3. Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

4. Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

5. Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Jl. Dr. Mohammad Ali Komplek RSMH Palembang Km. 3,5, Palembang, 30126, Indonesia

Latar Belakang: Diabetes Mellitus tipe II merupakan kelainan metabolism yang disebabkan oleh resistensi insulin. Pilihan pengobatan lini pertama untuk DM tipe II yang berupa Metformin memiliki beberapa pengaruh negatif terhadap sistem pencernaan. Dibutuhkan alternatif pengobatan sebagai tambahan obat untuk membantu memperbaiki toleransi glukosa pasien DM tipe II untuk menurunkan kadar gula darah pada pasien DM tipe II tanpa menimbulkan efek samping lainnya. Salah satu alternatif terapi yang dapat membantu memperbaiki toleransi glukosa dan membantu menurunkan tingkat gula darah adalah pare (*Momordica charantia*). Pare mengandung senyawa sterol glikosida bernama charantin yang membantu penggunaan insulin dalam tubuh. Tujuan penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh penambahan ekstrak pare (*Momordica charantia*) terhadap kadar gula darah sewaktu pada pasien DM tipe II yang menggunakan metformin.

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan *pre-posttest with one group design*. Subjek penelitian, berupa pasien DM tipe II yang menggunakan metformin secara rutin dengan GDS < 300 mg/dl. Jumlah subjek penelitian adalah 60 pasien DM tipe II dipilih secara *purposive* yang terbagi dalam 2 periode pengamatan. Pengecekan gula darah dilakukan *pretest*, *posttest*, dan selama penelitian dengan interval 2 hari.

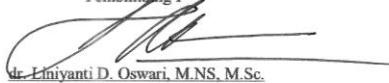
Hasil: Penambahan ekstrak pare sebanyak 1 tablet (1700 mg) selama 15 hari menurunkan gula darah sewaktu pada 33% subjek ($p>0,05$) sementara penambahan ekstrak pare sebanyak 2 tablet (3400 mg) dapat menurunkan gula darah sewaktu sebesar 63,6 sampai 91,9 mg/dl setelah 15 hari setelah suplementasi ekstrak pare.

Kesimpulan: Penambahan ekstrak pare selama 15 hari memiliki pengaruh signifikan terhadap gula darah sewaktu pada pasien DM tipe II yang menggunakan metformin.

Kata kunci: *Momordica charantia*, Ekstrak Pare, DM tipe II, Gula darah sewaktu

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Liniyanti D. Oswari, M.Ns, M.Sc.
NIP. 195601221985032004

Pembimbing II



Drs. Djoko Martwoto, M.Sc.
NIP. 195703241984031001

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001

ABSTRACT

Blood Glucose Lowering Effect in Type II Diabetes Mellitus Patients with Metformin Use Supplemented with Bitter Melon (*Momordica Charantia*) Extract in Tablet Form

Hanjaya Basuki¹, Liniyanti D Oswari², Djoko Martowo³, Susilawati⁴, Sadakata Sinulingga⁵

1. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
2. Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
3. Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
4. Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
5. Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Jl. Dr. Mohammad Ali Komplek RSMH Palembang Km. 3.5, Palembang, 30126, Indonesia

Background: Type II Diabetes Mellitus is a metabolic syndrome caused by insulin resistance. The first line treatment option most commonly used is Metformin, which has some side effects to gastrointestinal system. An alternative solution is required as supplemental treatment in order to improve glucose tolerance in type II diabetes patients without more side effect. One of such alternative is bitter melon (*Momordica Charantia*). Bitter melon contain a sterol glycoside compound called charantin that is able to improve insulin usage in type II diabetes patients. The purpose of this study is to observe the glucose lowering effects of bitter melon extract supplementation in type II diabetes patients with Metformin use.

Method: This study is an experimental study using the pre and posttest with one group design. The subject of this study, are comprised of type II diabetes patients who take metformin routinely with blood glucose lower than 300 mg/dL. The total amount of subject involved in this study is 60 patients which was chosen with purposive sampling that was divided in 2 separate period of observation. Blood glucose measurement was done in pretest, posttest, and during the observation period with a 2-day interval with each measurement.

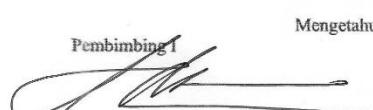
Result: Supplement of single tablet (1700 mg) of bitter melon extract in 15-day period reduce the blood glucose in 33% od subjects while supplement of two tablet (3400 mg) of bitter melon extract shows a reduction of 63,6 to 91,9 mg/di in blood sugar of subjects.

Conclusion: Supplement of bitter melon extract during the 15-day observation period has a significant effect toward type II diabetes patients with routine metformin use.

Keyword: *Momordica charantia*, bitter melon extract, type II diabetes, blood glucose

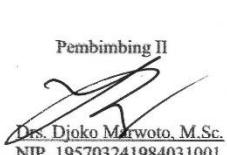
Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Liniyanti D. Oswari, M.Ns, M.Sc.
NIP. 195601221985032004

Pembimbing II


Drs. Djoko Marwoto, M.Sc.
NIP. 195703241984031001

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter


dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan atas kehadiratnya Tuhan YME yang atas rahmat dan karunia-Nya dapat memberikan penulis dapat kesempatan untuk menyelesaikan penyusunan laporan akhir skripsi dengan judul “Efek Penurunan Kadar Gula Darah Sewaktu Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 yang Menggunakan Metformin dengan Menggunakan Suplemen Ekstrak Pare (*Momordica charantia*) Bentuk Tablet “Sugar Balance”. Laporan akhir skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terima kasih saya ucapan terutama kepada dosen pembimbing saya, dr. Liniyanti D. Oswari, M.NS, M.Sc dan Drs. Djoko Marwoto M.Sc atas segala nasehat, bantuan, dan terutama toleransi dalam membimbing saya dalam menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih juga saya ucapkan kepada dosen penguji saya, yaitu dr.Susilawati, M.Kes dan Drs Sadakata Sinulingga, Apt, M.Kes atas atas bantuan yang sangat krusial, yang tanpanya skripsi ini tidak akan selesai.

Terima kasih saya ucapan kepada orang tua saya yang memberikan bantuan moral dan sosial selama penyelesaian skripsi ini. Terima kasih juga kepada penyokong saya yang telah memberikan saya kesempatan untuk mengikuti pendidikan kedokteran hingga tahap ini.

Terakhir, saya ucapan terima kasih sebesar-besarnya teman-teman saya, kepada saudari Rintan atas kontribusi yang tidak ternilai terhadap skripsi ini. Semoga anda untuk kedepannya sukses dalam segala usahanya. Kepada teman saya yang namanya tidak akan disebutkan disini atas permohonan beliau, terima kasih atas bantuannya. Terima kasih juga kepada teman saya dari “*Siamo Tutti Frateli*” atas dukungan moral dan bentuk lainnya.

Dalam penyusunan laporan akhir skripsi ini penulis menyadari terdapat banyak kekurangan, baik dalam kualitas maupun kuantitas dari materi penelitian yang disajikan. Semua ini didasarkan atas keterbatasan dan kekurangan yang dimiliki penulis. Oleh karena itu, penulis sangat menghargai kritik dan saran yang membangun demi perbaikan di masa yang akan datang. *A warm thanks for to the many friends of the author generous funding and bankrolling of this piece. You're all truly wonderful. Have a good one.*

Palembang, 21 Januari 2020

Hanjaya Basuki

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL	xiixi
DAFTAR GAMBAR	xiiixii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4. Hipotesis Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat Teoritis	4
1.5.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Pare	5
2.1.1. Klasifikasi taksonomi tanaman pare	5
2.1.2. Morfologi tanaman	5
2.1.3. Penyebaran dan habitat	6
2.1.4. Kandungan buah pare	7
2.1.5. Kegunaan pare	9
2.1.6. Alergi pare	9
2.1.7. Riset terkait pare (<i>Momordica charantia</i>)	9
2.2. Diabetes Mellitus Tipe II	11
2.2.1. Definisi dan patofisiologi	11
2.2.2. Penegakan Diagnosis	17
2.2.3. Komplikasi	19
2.2.4. Farmakoterapi Menurut PERKENI 2015	20
2.2.4.1. Obat Antihiperglikemia Oral	20
2.2.4.2. Obat Antihiperglikemia Suntik	22
2.3. Metformin	22
2.3.1. Farmakokinetik dan Farmakodinamik	22
2.3.1.1. Farmakokinetik	22
2.3.1.2. Farmakodinamik	24
2.4. Kerangka Teori	27
2.5. Kerangka Konsep	28
BAB III METODE PENELITIAN	29
3.1. Jenis Penelitian	29
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	29
3.3. Populasi dan Sampel	30

3.3.1	Populasi	30
3.3.2	Sampel.....	30
3.3.2.1	Besar Sampel.....	30
3.3.2.2	Cara Pengambilan Sampel	31
3.3.3	Kriteria	31
3.3.3.1	Kriteria Inklusi	31
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi	31
3.3.3.3	Kriteria <i>Drop Out</i>	32
3.4	Variabel Penelitian.....	32
3.4.1	Variabel Terikat.....	32
3.4.2	Variabel Bebas	32
3.5	Definisi Operasional	33
3.6	Dosis dan Cara Pemberian	34
3.6.1	Dosis Metformin.....	34
3.6.2	Dosis Ekstrak Pare <i>Sugar Balance</i>	34
3.7	Perlakuan pada Sampel	34
3.8	Prosedur Penelitian	34
3.8.1	Alat.....	35
3.8.2	Bahan	35
3.8.3	Cara Pemeriksaan Kadar Gula Darah Sewaktu.....	35
3.9	Alur Penelitian	37
3.10	Cara Pengolahan dan Analisis Data	38
3.11	Kerangka Operasional.....	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1	Deskripsi Pelaksanaan Penelitian.....	40
4.2	Hasil Penelitian	42
4.3	Pembahasan	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	47
5.1	Kesimpulan	47
5.2	Saran	47
5.2.1	Bagi Masyarakat.....	47
5.2.2	Bagi Peneliti Selanjutnya.....	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	58
BIODATA		

DAFTAR SINGKATAN

ACC	: <i>Acetyl Co-A Carboxylase</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGEs	: <i>Advance Glycation Ends</i>
AMPK	: <i>AMP-Activated Protein Kinase</i>
AUC	: <i>Area Under the Curve</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
CDC	: <i>Center of Disease Control and Prevention</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DM	: Diabetes Mellitus
DMC	: <i>3β,7β-dihydroxy-25-methoxycucurbita-5,23-diene-19-al</i>
DPP-IV	: <i>Dipeptidyl Peptidase-IV</i>
ER	: <i>Endoplasmic Reticulum</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
GC-MS	: <i>Chromatography-Mass Spectometry</i>
GDK-3	: <i>Glycogen Synthase Kinase-3</i>
GDPT	: Gula Darah Puasa Terganggu
GFR	: <i>Glomerulus Filtration Rate</i>
GIP	: <i>Glucose –dependent Insulinotropic Polypeptide</i>
GLP-1	: <i>Glucagon-like Polypeptide-1</i>
GLUT4	: <i>Glucose Transporter Type 4</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HGP	: <i>Hepatic Glucose Production</i>
HMG-CoA	: <i>3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase</i>
IGF-1	: <i>Insulin Growth Factor-1</i>
IKK	: <i>IκB Kinase</i>

IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrate-1</i>
JNK	: <i>JUN Amino-terminal Kinase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LKB/STK11	: <i>Serine/Threonine Kinase 11</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
MATE-1	: <i>Human Multidrug and Toxin Extrusion 1</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mRNA	: <i>Mesenger Ribonucleic Acid</i>
mTOR	: <i>Mamallian Target of Rapamycin</i>
NGSP	: <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
OCT1	: <i>Organic Cation Transporter 1</i>
OCT3	: <i>Octamer-binding Transcription Factor-3</i>
PAI1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor 1</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
Pgc-1 α	: <i>Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol-3 Kinase</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PMAT	: <i>Plasma Membrane Monoamine Transporter</i>
PPAR γ	: <i>Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma</i>
RBP4	: <i>Retinol-binding Protein</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SGLT-2	: <i>Sodium Glucose co-Transporter-2</i>
SHP	: <i>Small Heterodimer Partner-dependent AMPK</i>
SiRT-1	: <i>Sirtuin-1</i>
SLC29A4	: <i>Solute Carrier Family 29 Member 4</i>
SREBP	: <i>Sterol Regulatory Element-binding Protein</i>

TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TTGO	: <i>Test Toleransi Glukosa Oral</i>
TZD	: <i>Tiazolidindion</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kandungan nutrisi dari buah pare yang dapat dikonsumsi.....	7
2. Kandungan ekstrak pare (<i>Momordica charantia</i>) berdasarkan hasil uji GC-MS	8
3. Kriteria diagnosis Diabetes Mellitus menurut PERKENI.....	17
4. Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes menurut PERKENI 2015.....	18
5. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dl) menurut PERKENI.....	18
6. Skema Kerangka Konsep	29
7. Definisi Operasional	33
8. Tingkat Kadar Gula Darah Sewaktu pada pasien DM tipe II	38
9. Perbandingan Signifikansi Efektivitas Kadar Gula Darah Sewaktu antara Metformin dengan Metformin yang disuplementasi Ekstrak Pare pada pasien DM tipe II.....	39
10. Skema Kerangka Operasional	40
8. Persentase Subjek Penelitian Tahap Pertama Berdasarkan Jenis Kelamin	41
9. Persentase Subjek Penelitian Tahap Pertama Berdasarkan Usia	41
10. Persentase Subjek Penelitian Tahap Kedua Berdasarkan Jenis Kelamin.....	41
11. Persentase Subjek Penelitian Tahap Kedua Berdasarkan Usia.....	41
12. Hasil Rerata Nilai Gula Darah Sewaktu (1 Tablet Pare).....	42
13. Hasil Rerata Nilai Gula Darah Sewaktu (2 Tablet Pare).....	42
14. Hasil Perbandingan Gula Darah Sebelum dan Setelah Penambahan 1 Tablet Ekstrak Pare menggunakan <i>Wilcoxon Signed Rank Test</i>	43
15. Hasil Perbandingan Gula Darah Sebelum dan Setelah Penambahan2 Tablet Ekstrak Pare menggunakan <i>Paired T-test</i>	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Buah Pare	6
2. Distribusi <i>Momordica</i> di Asia	6
3. Berbagai faktor dalam patogenesis DM	11
4. Delapan organ yang berperan dalam patogenesis Diabetes	12
5. Mekanisme kerusakan sel β pankreas.....	13
6. Mekanisme dari inflamasi akibat resistensi insulin pada adiposit	15
7. Jalur farmakokinetik dari metformin	23
8. Jalur farmakodinamik metformin	26
9. Skema kerangka teori	27
10. Skema Kerangka Konsep	28
11. Skema Kerangka Operasional	40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Lembar Konsultasi Skripsi	58
2. Lembar Sertifikat Etik	59
3. Data Hasil Eksperimen Pretest dan Posttest.....	60
4. Hasil Pengolahan Data dengan SPSS.....	62
5. Surat Pengantar Penelitian	65
6. Pernyataan Kesediaan Menjadi Responden Penelitian.....	66

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit kronik progresif yang ditandai dengan meningkatnya glukosa darah akibat kurangnya produksi hormon insulin atau adanya resistensi terhadap insulin yang diproduksi (WHO, 2016). Berdasarkan laporan WHO tahun 2016, lebih dari 442 juta penduduk dunia menderita diabetes dengan setidaknya 90% dari total kasus merupakan diabetes tipe II. Prevalensi kasus diabetes di Indonesia berkisar 12 juta kasus atau 6,9% dari total populasi dewasa, pada tahun 2013 (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013) dan di perkirakan akan meningkat hingga lebih dari dua puluh juta pada tahun 2030 (WHO, 2018).

Tanpa penanganan yang adekuat, DM dapat menjadi beban ekonomi yang berat bagi pemerintah. Barquera dkk melaporkan bahwa biaya yang ditanggung oleh pemerintah Meksiko akibat diabetes pada tahun 2006 bernilai lebih dari 1,2 miliar dollar Amerika, dengan mayoritas dana digunakan untuk merawat pasien (717 juta dollar Amerika) (Barquera dkk., 2013). Penelitian lain yang dilakukan oleh Asosiasi Diabetes Amerika (ADA) memperkirakan biaya yang digunakan untuk merawat pasien terdiagnosis DM tanpa komplikasi berkisar 245 miliar dollar Amerika. Hal ini belum ditambah dengan biaya yang hilang akibat ketidahadiran (5 miliar dollar Amerika), berkurangnya produktivitas saat bekerja (2,7 miliar dollar Amerika) dan hilangnya produktivitas akibat kematian yang lebih awal (18,5 miliar dollar Amerika) (ADA, 2018).

DM tipe II dimulai dari kondisi resistensi insulin pada reseptor otot dan liver yang bersifat progresif, yang mana akan dikompensasi oleh tubuh melalui proliferasi dari jumlah dan massa dari sel β pankreas. Ketika sel β pankreas tidak mampu lagi mengompensasi, terjadi defisiensi insulin, terutama di jaringan perifer, yang kemudian berkembang menjadi DM tipe II. Insufisiensi insulin dapat

menyebabkan berbagai komplikasi seperti atherosklerosis, neuropati, retinopati dan nefropati perifer (Donath dkk., 2008; Donath dan Shoelson, 2011; Shoelson dkk., 2006).

Rekomendasi terapi untuk DM tipe II adalah metformin, namun penggunaan metformin memiliki beberapa efek samping seperti astenia, myalgia, masalah gastroinstesinal hingga asidosis laktat (ADA, 2018; Bousageon dkk., 2012; Perkeni, 2015). Penelitian oleh Dujic (2016) menemukan bahwa penggunaan metformin dapat menyebabkan gangguan pencernaan akibat reaksi metformin terhadap reseptor *organic cation transporter 1* (OCT1) yang menyebabkan gejala-gejala seperti mual, diare dan ketidaknyamanan saluran gastrointestinal lainnya.

Riset terkait diabetes terus berkembang dan mulai mengarah pada senyawa herbal. Bahan herbal dipilih karena memiliki berbagai senyawa yang dapat memodulasi satu atau lebih jalur yang mengatur proses degenerasi dari DM dan mengurangi efek samping akibat penggunaan obat. Yeh dkk (2003) dalam penelitiannya mengenai tanaman yang dianggap dapat menurunkan gula darah pada pasien diabetes, menemukan beberapa tanaman seperti *Allium sativum* (bawang putih), *Eugenia jambolana* (jamblang), *Momordica charantia* (pare), *Ocimum sanctum* (ruku-ruku), *Phyllanthus amarus* (meniran) dan *Withania somnifera* (ginseng india) yang memiliki efek menurunkan gula darah, akan tetapi ekstrak buah pare dipilih pada penelitian ini karena sudah pernah di uji coba pada pasien DM tipe II (Dans dkk., 2007)

Pada penelitian Tahira dan Hussain (2014) bahwa ekstrak pare 100mg/kgBB dapat menurunkan hiperglikemia dan hiperlipidemia setelah pemakaian teratur selama 14 hari pada tikus model diabetes. Dalam penelitian lain, ekstrak pare dapat menurunkan glukosa plasma dan meningkatkan kerja insulin pada 40 pasien yang baru terdiagnosis DM tipe II (Efird dkk., 2014). Dans dkk (2007) menemukan bahwa pemberian kapsul ekstrak pare dengan dosis 100 mg/kgBB tiga kali sehari setelah makan selama 3 bulan dapat menurunkan kadar HbA1c sebanyak 1% pada pasien penderita diabetes dibandingkan dengan plasebo.

Dasar pengunaan pare sebagai obat pengganti metformin dapat dilihat dari kandungan triterpenoid yang ada dalam pare, cucurbitane dan charantin. Cucurbitane bekerja sebagai *AMP-activated protein kinase* (AMPK) yang dapat menginhibisi produksi glukosa dari liver sedangkan charantin dapat meningkatkan sensitivitas dari reseptor insulin pada otot dan liver (Joseph dan Jini, 2013; Wang dkk., 2014). Peneliti mengamati efektivitas suplementasi ekstrak pare dalam bentuk tablet *Sugar Balance* pada pasien DM tipe II yang telah menggunakan metformin terhadap kadar gula darah sewaktu.

1.2 Rumusan Masalah

- a) Apakah suplementasi ekstrak pare pada pasien DM tipe II tahap awal yang menggunakan metformin memiliki pengaruh terhadap gula darah sewaktu?
- b) Bagaimana pengaruh suplementasi ekstrak pare terhadap kadar gula darah sewaktu pada pasien DM tipe II tahap awal yang telah menggunakan metformin?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk diketahuinya pengaruh suplementasi ekstrak pare (*sugar balance*) pada pasien DM tipe II tahap awal yang sudah menggunakan metformin dalam mengontrol kadar gula darah sewaktu.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a) Diketahui kadar gula darah sewaktu pada pasien DM tipe II tahap awal yang menggunakan metformin.
- b) Diketahui kadar gula darah sewaktu pada pasien diabetes melitus tipe II yang menggunakan metformin dengan tambahan suplemen ekstrak pare sebanyak 1 tablet (1700 mg) selama 15 hari.
- c) Diketahui kadar gula darah sewaktu pada pasien diabetes melitus tipe II yang menggunakan metformin dengan tambahan suplemen ekstrak pare sebanyak 2 tablet (3400 mg) selama 15 hari.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah suplementasi ekstrak pare (*Momordica Charantia*) dalam bentuk tablet *Sugar Balance* dapat membantu menurunkan gula darah sewaktu pada pasien DM tipe II yang menggunakan Metformin.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

- a) Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber referensi dalam efek ekstrak pare dalam menurunkan kadar gula darah sewaktu pada pasien DM tipe II tahap awal yang menggunakan metformin.

1.5.2 Manfaat Praktis

- a) Hasil penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan untuk penggunaan ekstrak pare sebagai pengobatan herbal untuk pasien DM tipe II.
- b) Hasil penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan untuk penggunaan ekstrak pare sebagai pengobatan herbal alternatif untuk pasien DM tipe II.
- c) Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi pada pemerintah dan masyarakat untuk tindakan kuratif alternatif dalam mengontrol gula darah pada pasien DM

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. (2018). Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes care*, 41, S11.
- Akash, M. S. H., Rehman, K., & Chen, S. (2013). Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 DM. *Journal of cellular biochemistry*, 114(3), 525–531.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2013). Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. *Laporan Nasional 2013*, 1–384. <https://doi.org/10.2174/106524031366613701> Desember 2013
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2010). Acuan Sediaan Herbal. *Volume kelima edisi I*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makan Republik Indonesia.
- Bakare, R. I., Magbagbeola, O. A., & Okunowo, O. W. (2010). Nutritional and chemical evaluation of Momordica charantia. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(21), 2189–2193.
- Bao, B., Chen, Y.-G., Zhang, L., Xu, Y. L. N., Wang, X., Liu, J., & Qu, W. (2013). Momordica charantia (Bitter Melon) reduces obesity-associated macrophage and mast cell infiltration as well as inflammatory cytokine expression in adipose tissues. *PLoS One*, 8(12), e84075.
- Baron, A. D., Schaeffer, L., Shragg, P., & Kolterman, O. G. (1987). Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes*, 36(3), 274–283.
- Barquera, S., Campos-Nonato, I., Aguilar-Salinas, C., Lopez-Ridaura, R., Arredondo, A., & Rivera-Dommarco, J. (2013). Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Globalization and health*, 9(1), 3.
- Bharathi, L. K., & John, K. J. (2013). *Momordica Genus in Asia-An Overview*.

- Springer.
- Clore, J. N., Stillman, J., & Sugerman, H. (2000). Glucose-6-phosphatase flux in vitro is increased in type 2 diabetes. *Diabetes*, 49(6), 969–974.
- Copps, K. D., & White, M. F. (2012). Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*, 55(10), 2565–2582.
- Coughlan, K. A., Valentine, R. J., Ruderman, N. B., & Saha, A. K. (2014). AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 7, 241.
- Dans, A. M. L., Villarruz, M. V. C., Jimeno, C. A., Javelosa, M. A. U., Chua, J., Bautista, R., & Velez, G. G. B. (2007). The effect of Momordica charantia capsule preparation on glycemic control in type 2 DM needs further studies. *Journal of clinical epidemiology*, 60(6), 554–559.
- DeFronzo, R. A. (2010). Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*, 53(7), 1270–1287.
- DeFronzo, Ralph A. (2009). From the triumvirate to the „ominous octet”: a new paradigm for the treatment of type 2 DM. *Clinical Diabetology*, 10(3), 101–128.
- DeFronzo, Ralph A, Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... Weiss, R. (2015). Type 2 DM. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15019. Diambil dari <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- DeFronzo, Ralph A, Ferrannini, E., & Simonson, D. C. (1989). Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent DM: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 38(4), 387–395.
- Deshmukh, N. S. (2016). Safety assessment of McB-E60 (extract of a Momordica

- sp .): Subchronic toxicity study in rats. *Toxicology Reports*, 3, 481–489.
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2016.05.006>
- Diamanti-Kandarakis, E., Economou, F., Palimeri, S., & Christakou, C. (2010). Metformin in polycystic ovary syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1205(1), 192–198.
- Donath, M. Y., Schumann, D. M., Faulenbach, M., Ellingsgaard, H., Perren, A., & Ehses, J. A. (2008). Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes care*, 31(Supplement 2), S161–S164.
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98.
- Dujic, T., Zhou, K., Tavendale, R., Palmer, C. N., & Pearson, E. R. (2016). Effect of serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism on gastrointestinal intolerance to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes Care*, 39(11), 1896–1901.
- Efird, J. T., Choi, Y. M., Davies, S. W., & Mehra, S. (2014). Potential for Improved Glycemic Control with Dietary Momordica charantia in Patients with Insulin Resistance and Pre-Diabetes, (February), 2328–2345.
<https://doi.org/10.3390/ijerph110202328>
- Efird, J. T., Choi, Y. M., Davies, S. W., Mehra, S., Anderson, E. J., & Katunga, L. A. (2014). Potential for improved glycemic control with dietary Momordica charantia in patients with insulin resistance and pre-diabetes. *International journal of environmental research and public health*, 11(2), 2328–2345.
- El-Mir, M.-Y., Nogueira, V., Fontaine, E., Avéret, N., Rigoulet, M., & Leverve, X. (2000). Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *Journal of Biological Chemistry*, 275(1), 223–228.
- Foretz, M., & Viollet, B. (2011). Regulation of hepatic metabolism by AMPK.

- Journal of hepatology*, 54(4), 827–829.
- Galuska, D., Nolte, L. A., Zierath, J. R., & Wallberg-Henriksson, H. (1994). Effect of metformin on insulin-stimulated glucose transport in isolated skeletal muscle obtained from patients with NIDDM. *Diabetologia*, 37(8), 826–832.
- Gastaldelli, A., Baldi, S., Pettiti, M., Toschi, E., Camastra, S., Natali, A., ... Ferrannini, E. (2000). Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes*, 49(8), 1367–1373.
- Gautier, J.-F., Wilson, C., Weyer, C., Mott, D., Knowler, W. C., Cavaghan, M., ... Pratley, R. E. (2001). Low acute insulin secretory responses in adult offspring of people with early onset type 2 diabetes. *Diabetes*, 50(8), 1828–1833.
- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058–1070.
- Giuliani, C., & Tani, C. (2016). Micromorphology and anatomy of fruits and seeds of bitter melon (*Momordica charantia* L., Cucurbitaceae). *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 85(1).
- Gong, L., Goswami, S., Giacomini, K. M., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics*, 22(11), 820.
- Graham, G. G., Punt, J., Arora, M., Day, R. O., Doogue, M. P., Duong, J., ... Kirkpatrick, C. M. (2011). Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical pharmacokinetics*, 50(2), 81–98.
- Harikedua, V. T., & Tando, N. M. (2012). Aktivitas fisik dan pola makan dengan obesitas sentral pada tokoh agama di Kota Manado. *Jurnal Gizido*, 4(1), 289–298.
- Higa, M., Zhou, Y.-T., Ravazzola, M., Baetens, D., Orci, L., & Unger, R. H. (1999). Troglitazone prevents mitochondrial alterations, β cell destruction, and

- diabetes in obese prediabetic rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(20), 11513–11518.
- Hundal, R. S., Krssak, M., Dufour, S., Laurent, D., Lebon, V., Chandramouli, V., ... Landau, B. R. (2000). Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*, 49(12), 2063–2069.
- Integrated Taxonomic Information System. (2018). *Momordica charantia L. Diambil* dari https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=22399#null
- Islam, S., Jalaluddin, M., & Hettiarachchy, N. S. (2011). Bio-active compounds of bitter melon genotypes (*Momordica charantia* L.) in relation to their physiological functions. *Functional Foods in Health and Disease*, 1(2), 61–74.
- John, K. J. (2004). Studies on ecogeography and genetic diversity of the Genus *Momordica* L in India.
- Joseph, B., & Jini, D. (2013). Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 3(2), 93–102.
- Kim, Y. D., Park, K.-G., Lee, Y.-S., Park, Y.-Y., Kim, D.-K., Nedumaran, B., ... Lee, I.-K. (2008). Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes*, 57(2), 306–314.
- Kirpichnikov, D., McFarlane, S. I., & Sowers, J. R. (2002). Metformin: an update. *Annals of internal medicine*, 137(1), 25–33.
- Kubola, J., & Siriamornpun, S. (2008). Phenolic contents and antioxidant activities of bitter gourd (*Momordica charantia* L.) leaf, stem and fruit fraction extracts in vitro. *Food chemistry*, 110(4), 881–890.

- Malani, P. N. (2012). Harrison's principles of internal medicine. *JAMA*, 308(17), 1813–1814.
- Maruthur, N. M., Tseng, E., Hutfless, S., Wilson, L. M., Suarez-Cuervo, C., Berger, Z., ... Bolen, S. (2016). Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 164(11), 740–751.
- Matsuda, M., DeFronzo, R. A., Glass, L., Consoli, A., Giordano, M., Bressler, P., & DelPrato, S. (2002). Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 51(9), 1111–1119.
- Matsuda, M., Liu, Y., Mahankali, S., Pu, Y., Mahankali, A., Wang, J., ... Gao, J.-H. (1999). Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes*, 48(9), 1801–1806.
- McTernan, C. L., McTernan, P. G., Harte, A. L., Levick, P. L., Barnett, A. H., & Kumar, S. (2002). Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *The Lancet*, 359(9300), 46–47.
- Meier, J. J., & Nauck, M. A. (2006). Incretins and the development of type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, 6(3), 194–201.
- Mendoza, R. G., Davalli, A., Chavez-Velazquez, A. O., Comuzzie, A., Tejero, E., Alvarenga, J. C., ... Dick, E. (2008). Fasting plasma glucose (FPG) and HbA1c predict quantitatively baboon pancreatic islet amyloidosis (PIA): A novel non-human primate model of beta-cell failure in type 2 DM (T2DM). In *Diabetes* (Vol. 57, hal. A439–A439). AMER DIABETES ASSOC 1701 N BEAUREGARD ST, ALEXANDRIA, VA 22311-1717 USA.
- Muller, D. C., Elahi, D., Tobin, J. D., & Andres, R. (1996). Insulin response during the oral glucose tolerance test: the role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging Clinical and Experimental Research*, 8(1), 13–21.

- Müller, J., Lips, K. S., Metzner, L., Neubert, R. H. H., Koepsell, H., & Brandsch, M. (2005). Drug specificity and intestinal membrane localization of human organic cation transporters (OCT). *Biochemical pharmacology*, 70(12), 1851–1860.
- Nahas, R., & Moher, M. (2009). Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes. *Canadian Family Physician*, 55(6), 591–596.
- Nerurkar, P. V., Johns, L. M., Buesa, L. M., Kipyakwai, G., Volper, E., Sato, R., ... Nerurkar, V. R. (2011). Momordica charantia (bitter melon) attenuates high-fat diet-associated oxidative stress and neuroinflammation. *Journal of neuroinflammation*, 8(1), 64.
- Oh, Y. S. (2015). Plant-derived compounds targeting pancreatic beta cells for the treatment of diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- Pentikäinen, P. J., Neuvonen, P. J., & Penttilä, A. (1979). Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *European journal of clinical pharmacology*, 16(3), 195–202.
- PERKENI. (2015). *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe II di Indonesia 2015*. Perkeni.
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., Smith, C. D., Hong, G., & Brown, J. (2005). Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 54(12), 3427–3434.
- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2014). *Rang & Dale's Pharmacology E-Book: with STUDENT CONSULT Online Access*. Elsevier Health Sciences.
- Rossetti, L., Shulman, G. I., Zawalich, W., & DeFronzo, R. A. (1987). Effect of

- chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *The Journal of clinical investigation*, 80(4), 1037–1044.
- Sakurai, T., Ogasawara, J., Shirato, K., Izawa, T., Oh-Ishi, S., Ishibashi, Y., ... & Kizaki, T. (2017). Exercise training attenuates the dysregulated expression of adipokines and oxidative stress in white adipose tissue. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- Sastri, B. N. (1950). The Wealth of India. A Dictionary of Indian Raw Materials and Industrial Products. Raw Materials. *The Wealth of India. A Dictionary of Indian Raw Materials and Industrial Products. Raw Materials*.
- Schaefer, H., Heibl, C., & Renner, S. S. (2009). Gourds afloat: a dated phylogeny reveals an Asian origin of the gourd family (Cucurbitaceae) and numerous oversea dispersal events. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 276(1658), 843–851.
- Shackelford, D. B., & Shaw, R. J. (2009). The LKB1–AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nature Reviews Cancer*, 9(8), 563.
- Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1793–1801.
- Shu, Y., Sheardown, S. A., Brown, C., Owen, R. P., Zhang, S., Castro, R. A., ... Burchard, E. G. (2007). Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *The Journal of clinical investigation*, 117(5), 1422–1431.
- Singh, J., Cumming, E., Manoharan, G., Kalasz, H., & Adeghate, E. (2011). Suppl 2: Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of Momordica charantia: active constituents and modes of actions. *The open medicinal chemistry journal*, 5, 70.
- Stanford, K. I., Lynes, M. D., Takahashi, H., Baer, L. A., Arts, P. J., May, F. J., ...

- & Chen, E. Y. (2018). 12, 13-diHOME: an exercise-induced lipokine that increases skeletal muscle fatty acid uptake. *Cell metabolism*, 27(5), 1111-1120.
- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., ... Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*, 321(7258), 405–412.
- Tahira, S., & Hussain, F. (2014). Antidiabetic evaluation of *Momordica charantia* L fruit extracts. *The West Indian medical journal*, 63(4), 294.
- Tahrani, A. A., Varughese, G. I., Scarpello, J. H., & Hanna, F. W. F. (2007). Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated?. *Bmj*, 335(7618), 508-512.
- Tan, M.-J., Ye, J.-M., Turner, N., Hohnen-Behrens, C., Ke, C.-Q., Tang, C.-P., ... Rowland, A. (2008). Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway. *Chemistry & biology*, 15(3), 263–273.
- Tindall, H. D. (1983). *Vegetables in the tropics*. Macmillan Press Ltd.
- Tiwari, A. K. (2007). Karela: A promising antidiabetic vegetable therapy. *Current Science*, 1697–1701.
- Tongia, A., Tongia, S. K., & Dave, M. (2004). Phytochemical determination and extraction of *Momordica charantia* fruit and its hypoglycemic potentiation of oral hypoglycemic drugs in DM (NIDDM). *Indian journal of physiology and pharmacology*, 48(2), 241–244.
- Tsai, C.-H., Chen, E. C.-F., Tsay, H.-S., & Huang, C. (2012). Wild bitter gourd improves metabolic syndrome: a preliminary dietary supplementation trial. *Nutrition Journal*, 11(1), 4.
- Tsuda, M., Terada, T., Ueba, M., Sato, T., Masuda, S., Katsura, T., & Inui, K. (2009). Involvement of human multidrug and toxin extrusion 1 in the drug

- interaction between cimetidine and metformin in renal epithelial cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 329(1), 185–191.
- Viollet, B., Guigas, B., Garcia, N. S., Leclerc, J., Foretz, M., & Andreelli, F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical science*, 122(6), 253–270.
- Wang, H.-Y., Kan, W.-C., Cheng, T.-J., Yu, S.-H., Chang, L.-H., & Chuu, J.-J. (2014). Differential anti-diabetic effects and mechanism of action of charantin-rich extract of Taiwanese Momordica charantia between type 1 and type 2 diabetic mice. *Food and chemical toxicology*, 69, 347–356.
- Watson, R. T., Kanzaki, M., & Pessin, J. E. (2004). Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes. *Endocrine reviews*, 25(2), 177–204.
- Weng, J.-R., Bai, L.-Y., Chiu, C.-F., Hu, J.-L., Chiu, S.-J., & Wu, C.-Y. (2013). Cucurbitane triterpenoid from Momordica charantia induces apoptosis and autophagy in breast cancer cells, in part, through peroxisome proliferator-activated receptor γ activation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- World Health Organization. (2015). *The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2015 (including the 19th WHO Model List of Essential Medicines and the 5th WHO Model List of Essential Medicines for Children)*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2016). Global Report on Diabetes. *Isbn*, 978, 88. <https://doi.org/ISBN 978 92 4 156525 7>
- World Health Organization. (2018). WHO | Country and regional data on diabetes.
- Zulbadli, N., Alwi, H., & Hamid, K. H. K. (2011). Momordica charantia extraction by using pressurized boiling system and compounds identification through gas chromatography mass spectrometry. *International Journal of Engineering &*