

DISERTASI

**MEKANISME PENURUNAN GLUKOSA DARAH PADA
TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS SETELAH PEMBERIAN
EKSTRAK ETANOL BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) MELALUI
ANALISIS EKSPRESI SOD1, MDA, GLP-1R, PKB, PKA, mTORC1,
DAN JUMLAH SEL β PANKREAS**



RONI YULIWAR

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

DISERTASI

**MEKANISME PENURUNAN GLUKOSA DARAH PADA
TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS SETELAH PEMBERIAN
EKSTRAK ETANOL BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) MELALUI
ANALISIS EKSPRESI SOD1, MDA, GLP-1R, PKB, PKA, mTORC1,
DAN JUMLAH SEL β PANKREAS**

RONI YULIWAR

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**MEKANISME PENURUNAN GLUKOSA DARAH PADA
TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS SETELAH PEMBERIAN
EKSTRAK ETANOL BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) MELALUI
ANALISIS EKSPRESI SOD1, MDA, GLP-1R, PKB, PKA, mTORC1,
DAN JUMLAH SEL β PANKREAS**

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Kamis
Tanggal : 8 September 2022
Pukul : 10.00 – 12.00 WIB**

Oleh :
**RONI YULIWAR
NIM: 011817017341**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**MEKANISME PENURUNAN GLUKOSA DARAH PADA
TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS SETELAH PEMBERIAN
EKSTRAK ETANOL BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) MELALUI
ANALISIS EKSPRESI SOD1, MDA, GLP-1R, PKB, PKA, mTORC1,
DAN JUMLAH SEL β PANKREAS**

TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 19 SEPTEMBER 2022

Oleh
Promotor



Prof. Dr. I. Ketut Sudiana, Drs., M.Si
NIP. 195507051980031005

Kopromotor



Dr. Sony Wibisono, dr., Sp.PD-KEMD, FINASIM
NIP. 196210182016016101

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal 28 Juli 2022**

Panitia penguji:

- Ketua : 1. Dr. H. Imam Susilo, dr., Sp.PA(K)., FISC.M., MIAP
- Anggota : 2. Prof. Dr. I. Ketut Suidiana, Drs., M.Si
3. Dr. Sony Wibisono, dr., Sp.PD, K-EMD, FINASIM
4. Prof. Dr. Dra. Utami Sri Hastuti, M. Pd
5. Prof. Dr. Siswandono., Apt, M.S.
6. Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes
7. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes
8. Dr. Reny I'tishom., M.Si

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor: 359/UN3.1.1/HK/2022
Tanggal 28 Juli 2022

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Roni Yuliwar
NIM : 011817017341
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Alamat/N.Hp : Jl. Kebun Sirih 2 Blok F. 3/10 Asrikaton Malang
Hp : 089680812676

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Disertasi saya ini adalah asli, benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas-namakan saya, serta bukan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiatism*) hasil karya orang lain. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 12 Agustus 2022
Yang membuat pernyataan

Roni Yuliwar
NIM. 011817017341

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah Robbil Alamiin, segala puji bagi Allah SWT yang Maha Pengasih Dan Maha Penyayang. Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat terselesaikan. dengan baik. Sholawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW.

Disertasi ini dapat diselesaikan atas dukungan dari banyak pihak dan tidak lepas dari bimbingan, arahan, saran serta koreksi perbaikan dari promotor, ko-promotor, penguji serta pembimbing yang lain. Pada kesempatan ini perkenankan saya untuk menyampaikan rasa terimakasih yang tak terhingga atas segala bantuan baik secara material maupun dan non materi, berupa dorongan dan doa dalam menyelesaikan penelitian disertasi ini. Rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

Prof. Dr. I Ketut Suidana, drs, MSi, selaku promotor yang dengan penuh pengertian, perhatian dan kesabaran telah memberikan dukungan mental, bimbingan, wawasan, arahan dan masukan pada penelitian saya sampai penulisan disertasi ini dapat diselesaikan. Terima kasih yang sebesar-besarnya atas dukungan, bimbingan, arahan, motivasi, kesabaran, dorongan dan perhatian yang telah diberikan selama saya menyelesaikan penelitian disertasi ini serta terima kasih tak terhingga atas waktu yang tersita untuk membimbing, berdiskusi dan berbagi ilmu yang sangat bermanfaat sehingga membuka wawasan bagi saya dalam menyelesaikan disertasi ini.

Almarhum Prof. Dr. Kusnanto, S.Kp., M.Kes, selaku Ko-promotor yang telah mendampingi saya selama menjalani pendidikan program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Saya menyampaikan terima kasih tak terhingga atas waktu yang tersita untuk membimbing dalam penyelesaian disertasi ini dan bantuan dalam publikasi ilmiah.

Dr. Sony Wibisono, dr., Sp.PD-KEMD, FINASIM, selaku Ko-promotor yang telah memberikan dukungan mental, bimbingan, wawasan, arahan dan masukan pada penelitian saya sampai penulisan disertasi ini dapat diselesaikan. Saya menyampaikan terima kasih tak terhingga atas waktu yang tersita untuk membimbing dalam penyelesaian disertasi ini.

Rasa terima kasih yang tak terhingga juga saya sampaikan kepada Kementerian Kesehatan RI cq. Menteri Kesehatan RI dimana melalui Program Beasiswa dari Pusat Peningkatan Mutu SDM Kesehatan (Pustanserdik) telah memberikan bantuan finansial, sehingga meringankan beban saya dalam melaksanakan pendidikan program doktoral dan dalam penyelesaian disertasi ini.

Penyelesaian dan penyusunan disertasi ini juga mendapat bantuan dan dukungan yang sangat berharga dari berbagai pihak, oleh karena itu perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MT., Ak., CMA., Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Ilmu Kedokteran jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan yang diberikan untuk menjadi mahasiswa Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
3. Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr. Sp. OG (K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran, jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan untuk menjadi mahasiswa Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Budi Susatia, S.Kp., M.Kes selaku Direktur Politeknik Kesehatan Kemkes Malang yang telah memberikan ijin dan dukungan kepada saya untuk melaksanakan tugas belajar pendidikan Doktor pada Prodi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya ini.
5. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs, M.Si, selaku pembimbing akademik yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, saran dan masukan dalam penelitian saya sehingga saya dapat menjalani ujian kualifikasi dengan lancar.
6. Prof. Dr. dr. Nurdiana, dr., M. Kes, Prof. Dr. Dra. Utami Sri Hastuti, M. Pd, Prof. Dr. Siswandono., Apt, M.S, Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes, Dr. H. Imam Susilo, dr., Sp.PA(K)., FISC.M., MIAP, Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes, dan Dr. Reny I'tishom., M.Si yang telah berkenan menjadi Tim penguji dan telah memberikan banyak sekali masukan, saran dan koreksi yang sangat bermanfaat untuk kesempurnaan disertasi ini.
7. Seluruh dosen dan staf Departemen Ilmu Kedokteran FK Unair yang telah mencurahkan perhatian dan memberikan ilmu yang banyak kepada peneliti ketika melaksanakan proses pembelajaran dalam pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran ini, semoga jasa dan ilmu yang diberikan beliau dibalas oleh Allah dengan pahala yang berlipat ganda, amiiin.
8. Fitria Rahmawati, S. Farm, Apt, dan staf Bapak Yok yang telah membantu peneliti dalam proses determinasi buah pare dan proses pengolahan buah pare menjadi serbuk untuk bahan pembuatan ekstrak di laboratorium Herbal Materica Medica Batu Jawa Timur.

9. Dr. Husnul Khotimah, SSi, M.Kes., dan staf yaitu Ibu Ferida yang telah membantu peneliti dalam proses pembuatan ekstrak etanol buah pare di laboratorium Farmakologi Universitas Brawijaya Malang.
10. Bapak Heri dan Bapak Alfian, selaku petugas laboratorium Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Unair, yang sangat membantu peneliti dalam proses pembuatan suspensi STZ, ekstrak pare untuk sonde, pemeliharaan, perlakuan dan pembedahan hewan coba.
11. Munawaroh Fitriah, dr, Sp.PK, selaku patologi klinik Litbang GDC RS Dr. Soetomo Surabaya dan staf yaitu Diah Wahyuni, AMK, yang telah banyak membantu dalam proses pengerjaan dan analisis hasil pemeriksaan ELISA darah hewan coba.
12. Alphania Rahniayu, dr., SpPA, dan Priangga Adi Wiratama, dr.,MH.,Sp.PA selaku patologi Departemen Patologi Anatomi FK Unair, dan staf yaitu Ibu Umma dan Ibu Devi yang telah banyak membantu dalam penyiapan preparat, pengecatan dan proses pembacaan hasil pemeriksaan imunohistokimia di Laboratorium Patologi Anatomi FK Unair dan di Lt 4 GDC RS Dr. Soetomo Surabaya.
13. Ibunda saya tercinta, Hj. Elly Yunidar dan Ayahanda Syamsuar Boer, yang selalu mendorong dan mendoakan saya siang dan malam sehingga saya dapat berhasil seperti sekarang ini. Mudah-mudahan Allah SWT memberikan pahala yang berlipat ganda kepada beliau, Amiin Ya Robbal Alamiin.
14. Istriku tercinta Dr. Heny Astutik, M.Kes, anakku tersayang Putri Rahmadhani RR, Aqila Sahira Dewi dan Atika Nova Triana yang telah sabar dan ikhlas mencintai dan mendukung demi kelancaran dan keberhasilan studi saya.
15. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada teman satu angkatan yaitu Dwi Krihariyani, S.Pd, S.Si, M.Kes, Lutvia Krismayanti, S.Pdi., M.Kes, Ardyarini Dyah Safitri, dr.,Sp.PD, Radityastuti, dr., SpKK, FINS DV, Dr. Medhi Denisa Alinda, dr.SP KK, FINS DV, Muhammad Robiul Fuadi, dr. SpPK (K) dan semua pihak yang tidak bisa saya sebut satu persatu dalam membantu penyelesaian disertasi ini.

Saya menyadari bahwa hasil penelitian ini masih jauh dari sempurna untuk saran dan kritik yang membangun demi perbaikan disertasi ini sangat saya harapkan dan hargai. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi saya pribadi, kemajuan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran khususnya ilmu biomedik, dan masyarakat luas terutama penderita diabetes melitus. Semoga Allah SWT melimpahkan taufik dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini. Amiin Ya Robbal Alamiin.

RINGKASAN

Buah pare (*Momordica charantia* L),-yang merupakan salah satu buah tanaman herbal- mempunyai potensi sebagai antidiabetes, sudah terbukti sebagai salah satu makanan yang mempunyai manfaat menurunkan kadar glukosa darah. Buah ini sering digunakan sebagai pengobatan tradisional pada penderita DM. Hasil uji fitokimia dengan metode *Liquid Chromatography-Mass Spectroscopy* (LCMS) diketahui bahwa buah pare (*Momordica charantia* L) mengandung zat-zat bioaktif yaitu saponin, triterpenoid, phenolic acid, dan flavonoid, namun sampai saat ini belum diketahui secara jelas mekanisme kerja buah ini dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Tujuan penelitian ini adalah ingin menganalisis mekanisme kerja ekstrak buah ini dalam menurunkan glukosa darah pada tikus model diabetes mellitus setelah pemberian ekstrak etanol buah pare melalui analisis ekspresi SOD1, MDA, GLP-1R, PKB, PKA, mTORC1, dan jumlah sel β pankreas.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *randomized post-test only control grup design*. Unit eksperimen adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar jantan dewasa yang diperoleh dari Malang Murine Farm Singosari – Malang, dengan kriteria umur 10 – 12 minggu, berat badan 180-220 g (rata-rata 200 g), dan sehat. Sebanyak 30 ekor tikus putih yang memenuhi kriteria sampel dikelompokkan menjadi lima kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor yaitu satu kelompok normal/sehat (P0 = diberi aquadest 1 ml/hari), satu kelompok kontrol negatif: tikus model hiper-glikemik dengan induksi STZ 50 mg/kg BB (P1 = diberi CMC Na 0,5% 1 ml/hari) dan tiga kelompok perlakuan pada tikus model diabetes mellitus dengan induksi STZ 50 mg/kg BB yang diberikan ekstrak etanol buah pare 96% dengan tiga macam dosis (P2 = dosis 187,5 mg/200 g BB/hr, P3 = dosis 375 mg/200 g BB/hr, dan P4 = dosis 562,5 mg/200 g BB/hr). Ekstrak diberikan per sonde selama 28 hari. Sebelum dilakukan terminasi pada hari ke 29 untuk pengambilan serum darah intrakardial dan organ pankreas, dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan glukosa darah 2 jam PP melalui darah vena ekor. Jaringan pankreas diperlukan untuk pembuatan sediaan histopatologi, pewarnaan HE dan IHC. Variabel SOD1, MDA, GLP-1R, PKB, PKA, mTORC1, dan sel β pankreas diperiksa dengan teknik immunohistokimia, sedangkan kadar insulin serum darah diperiksa secara *bioassay*/ELISA. Hasil yang diperoleh dilakukan uji komparasi dan uji analisis jalur.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah pare (1) tidak terbukti meningkatkan ekspresi SOD1 sel β pankreas tikus diabetes mellitus antara kelompok kontrol dengan perlakuan, nilai $p = 0,312$ ($p > 0,05$); (2) terbukti menurunkan ekspresi MDA secara bermakna, nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) dan hasil uji *Post Hoc Tests multiple comparisons* LSD, menunjukkan kelompok tikus P2 dan P3 menurun ekspresi MDA secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P1; (3) terbukti meningkatkan ekspresi GLP-1R secara bermakna, nilai $p = 0,008$ ($p < 0,05$) dan hasil uji *Mann-Whitney test*, menunjukkan kelompok P3 meningkat ekspresi GLP-1R secara signifikan jika

dibandingkan dengan kelompok P1; (4) tidak terbukti meningkatkan ekspresi PKB secara bermakna, walaupun nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) namun hasil uji *Mann-Whitney test*, antara kelompok tidak berbeda signifikan; (5) tidak terbukti meningkatkan ekspresi PKA sel β pankreas tikus diabetes mellitus antara kelompok kontrol dengan perlakuan, nilai $p = 0,202$ ($p > 0,05$); (6) terbukti meningkatkan ekspresi mTORC1 secara bermakna, nilai $p = 0,020$ ($p < 0,05$) dan hasil uji *Mann-Whitney test*, menunjukkan kelompok P2 meningkat ekspresi mTORC1 secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P1; (7) terbukti meningkatkan jumlah sel β pankreas secara bermakna, nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) dan hasil uji *Post Hoc Tests multiple comparisons* LSD, menunjukkan kelompok P4 meningkat jumlah sel β pankreas secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P1; (8) tidak terbukti meningkatkan kadar insulin darah tikus diabetes mellitus antara kelompok kontrol dengan perlakuan, nilai $p = 0,124$ ($p > 0,05$); (9) terbukti menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) secara bermakna, nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) dan hasil uji *Multiple comparisons Games-Howell* menunjukkan kelompok P1 dan P2 menurun kadar GDP secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P1; dan (10) terbukti menurunkan kadar glukosa darah 2 jam post prandial (GD2JPP) secara bermakna, nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) dan hasil uji *Post Hoc Tests multiple comparisons* LSD, menunjukkan kelompok P1 dan P2 menurun kadar GD2JPP secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P1; (11) ekstrak etanol buah pare terbukti menurunkan GDP dan GD2JPP melalui jalur: ekstrak etanol buah pare-GLP1-GLP-1R-GDP & GD2JPP (melalui jalur perbaikan sensitifitas reseptor insulin di jaringan).

Ekstrak etanol buah pare dosis 375 mg/200 g BB terbukti menurunkan ekspresi MDA secara langsung. Hal ini disebabkan karena ekstrak etanol buah pare diberikan dalam bentuk ekstrak utuh dimana mempunyai senyawa-senyawa antioksidan (*phenolics* dan *flavonoids*) yang lengkap sehingga memberikan efek langsung terhadap penurunan radikal bebas (*free radical scavenging activity*). Ekstrak etanol buah pare dosis 375 mg/200 g BB terbukti meningkatkan ekspresi GLP-1R. Peningkatan ekspresi GLP-1R ini disebabkan oleh peningkatan sekresi dan aktivasi GLP-1 yang distimulus oleh senyawa-senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak etanol buah pare ini yaitu senyawa saponin meliputi *charantin* dan *goyasapponin* serta senyawa terpenoid-triterpenoid yaitu *cucurbitacin*, *kuguacin*, *charantoside*, *karavilagenin* dan *momordicoside*. Ekstrak etanol buah pare dosis 375 mg/200 g BB terbukti menurunkan GDP dan GD2JPP yang diduga melalui mekanisme perbaikan sensitifitas reseptor insulin di jaringan.

Berdasarkan hal diatas ekstrak etanol buah pare dosis 375/200 g BB dengan kandungan quercetin 15 mg/kg BB yang diberikan secara sonde selama 28 hari dapat menjadi acuan dalam perbaikan stres oksidatif sel β pankreas, dan perbaikan GDP - GD2JPP tikus diabetes mellitus dan menjadi acuan formulasi bahan herbal pare yang menimbulkan aktivasi GLP1 lebih lama. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang mekanisme ekstrak etanol buah pare terhadap perbaikan gula darah puasa hewan coba dalam kondisi resistensi insulin.

SUMMARY

Bitter melon (*Momordica charantia* L.), which is one of the herbal plants, has potential as an antidiabetic. It has been proven as a food that has the benefit of lowering blood glucose levels. This fruit is often used as a traditional medicine in people with diabetes mellitus. The results of the LCMS method revealed that bitter melon (*Momordica charantia* L.) contains bioactive substances, namely *saponins*, *triterpenoids*, *phenolic acids*, and *flavonoids*, however, the mechanism of action of this fruit is not yet clear in lowering blood glucose levels.

The purpose of this study was to analyze the mechanism of action of extract this fruit in lowering blood glucose in rat models of diabetes mellitus after administration of ethanol extract of bitter melon by analyzing the expression of SOD1, MDA, GLP-1R, PKB, PKA, mTORC1, and the number of pancreatic β cells.

The research design employed was a randomized post-test only control group design. The experimental unit was an adult male white rat (*Rattus norvegicus*) Wistar strains obtained from Malang Murine Farm Singosari – Malang, with criteria for age 10 – 12 weeks, bodyweight 180-220 g (mean 200 g), and healthy. A total of 30 white rats that met the sample criteria were grouped into five groups, each group consisting of 6 mice, namely one normal/healthy group (P0 = given 1 ml of aqua dest/day), one negative control group: hyperglycemic model rats with STZ induction 50 mg/kg BW (P1 = given CMC Na 0.5% 1 ml/day) and three treatment groups in a rat model of diabetes mellitus with STZ induction 50 mg/kg BW given 96% ethanol extract of bitter melon fruit with three kinds dose (P2 = 187.5 mg/200 g BW/day, P3 = 375 mg/200 g BW/day, and P4 = 562.5 mg/200 g BW/day). The extract was administered per gavage for 28 days. Before termination of the rat on day 29 for intracardial blood serum and pancreatic organ collection, fasting blood glucose (FBG) levels and 2-hour post prandial blood glucose (2HPPBG) levels were examined via tail vein blood. Pancreatic tissue is needed for histopathological preparation, HE and IHC staining. Variables SOD1, MDA, GLP-1R, PKB, PKA, mTORC1, and the number of pancreatic β cells were examined by immunohistochemical techniques, while blood serum insulin levels were examined by *bioassay*/ELISA. The results obtained were carried out by comparison tests and pathway analysis tests.

The results showed that the ethanol extract of bitter melon (1) was not proven to increase the expression of SOD1 pancreatic cells of diabetic rats between the control group and the treatment group, p value = 0.312 ($p > 0.05$); (2) proven to significantly reduce MDA expression, p value = 0.000 ($p < 0.05$) and the results of the Post Hoc Tests multiple comparisons LSD, showed that the P2 and P3 groups of mice decreased MDA expression significantly when compared to the P1 group; (3) proven to significantly increase GLP-1R expression, p value = 0.008 ($p < 0.05$) and the results of the Mann-Whitney test showed that the P3 group increased GLP-1R expression significantly when compared to the P1 group; (4) it was not proven to

significantly increase the expression of PKB, although the value of $p = 0.001$ ($p < 0.05$) but the results of the Mann-Whitney test, between groups were not significantly different; (5) not shown to increase the expression of pancreatic cell PKA in diabetic rats between the control group and the treatment group, p value = 0.202 ($p > 0.05$); (6) was shown to significantly increase mTORC1 expression, p value = 0.020 ($p < 0.05$) and the results of the Mann-Whitney test showed that the P2 group increased mTORC1 expression significantly when compared to the P1 group; (7) was shown to significantly increase the number of pancreatic cells, p value = 0.000 ($p < 0.05$) and the results of the Post Hoc Tests multiple comparisons LSD, showed that the P4 group increased the number of pancreatic cells significantly when compared to the P1 group; (8) not proven to increase blood insulin levels of diabetes mellitus rats between the control and treatment groups, p value = 0.124 ($p > 0.05$); (9) proven to significantly reduce fasting blood sugar (FBG) levels, p value = 0.000 ($p < 0.05$) and the results of the Multiple comparisons Games-Howell test showed that groups P1 and P2 decreased levels of FBG significantly when compared to groups P1; and (10) proven to significantly reduce BG2JPP levels, p value = 0.000 ($p < 0.05$) and the results of the Post Hoc Tests multiple comparisons LSD, showing that groups P1 and P2 decreased 2HPPBG levels significantly when compared to groups P1; (11) Ethanol extract of Bitter melon was shown to reduce FBG and 2HPPBG through the ethanol extract of bitter melon fruit-GLP1-GLP-1R-FBG & 2HPPBG (through the pathway to improve insulin receptor sensitivity in tissues).

The ethanol extract of bitter melon at a dose of 375 mg/200 g BW was shown to directly reduce MDA expression. This is because the ethanol extract of bitter melon is given in the form of a whole extract which contains complete antioxidant compounds (phenolic and flavonoid) so that it has a direct effect on reducing free radicals (free radical scavenging activity). The ethanol extract of bitter melon at a dose of 375 mg/200 g BW was shown to increase GLP-1R expression. GLP-1R expression was caused by increased secretion and activation of GLP-1 which was stimulated by bioactive compounds contained in the ethanol extract of bitter melon, namely saponins including charantin and gonyasaponin as well as terpenoid-triterpenoid compounds namely cucurbitacin, kuguacin, charantoside, karavilagenin and momordicoside. The ethanol extract of bitter melon at a dose of 375 mg/200 g BW has been shown to reduce FBG and 2HPPBG which is thought to be through the mechanism of improving insulin receptor sensitivity in tissues.

Based on the above, the ethanol extract of bitter melon at a dose of 375/200 g BW with a quercetin content of 15 mg/kg BW given by oral for 28 days can be used as a reference in improving oxidative stress of pancreatic cells, and improving FBG-2HPPBG rats with diabetes mellitus and become a reference to the formulation of bitter melon herbal ingredients that cause longer GLP1 activation. Further research is needed on the mechanism of the ethanol extract of bitter melon on the improvement of fasting blood sugar in experimental animals under conditions of insulin resistance.

ABSTRACT

**Mechanism of Blood Glucose Reduction in Diabetes Mellitus Model Rats
After Giving Ethanol Extract of Bitter Melon (*Momordica charantia* L.)
through Expression Analysis of SOD1, MDA, GLP-1R, PKB, PKA,
mTORC1, and The number of Pancreatic β cells**

Roni Yuliwar

Background: Bitter melon (*Momordica charantia* L.), which is one of the fruits of herbal plants, has potential as an antidiabetic, has been proven as one of the foods that have the benefit of lowering blood glucose levels.

Objective: The purpose of this study was to analyze the mechanism of action of extract this fruit in lowering blood glucose in rat models of diabetes mellitus after administration of ethanol extract of bitter melon by analyzing the expression of SOD1, MDA, GLP-1R, PKB, PKA, mTORC1, and the number of pancreatic β cells.

Methods: The research design employed was a randomized post-test only control group design. Thirty adult male white rat (*Rattus norvegicus*) Wistar strains that met the sampling criteria were divided into five groups. They were classified as one normal/healthy group (P0), one negative control group (P1), and three treated groups in a rat model of diabetes mellitus given 96% ethanol extract of bitter melon fruit at different doses (P2 = 187.5 mg/200 g BW/day, P3 = 375 mg/200 g BW/day, and P4 = 562.5 mg/200 g BW/day). The extract was administered per gavage for 28 days. Before termination of the the rat on day 29 for intracardial blood serum and pancreatic organ collection, FBG levels and 2HPPBG levels were examined via tail vein blood. Pancreatic tissue is needed for histopathological preparation, HE and IHC staining. The results obtained were carried out by comparison tests and pathway analysis tests.

Results: The ethanol extract of bitter melon was proven to increase the expression of GLP-1R, mTORC1, and the number of pancreatic β cells ($p < 0.05$) and than significantly decrease the MDA expression, FBG levels, and 2HPPBG levels ($p < 0.05$). The results of pathway analysis showed that the ethanolic extract of bitter melon fruit (*Momordica charantia* L.) significantly reduced FBG levels through GLP-1R activation ($p = 0.001$). Improvement of FBG level in rat model of diabetes mellitus is caused by activation of the hormone GLP1.

Conclusion: The ethanol extract of bitter melon dose 375 mg/200 g BW has been proven to reduce FBG and 2HPPBG which is thought to be through the mechanism of increasing insulin receptor sensitivity in tissues.

Keywords: *Momordica charantia* L., SOD1, MDA, GLP-1R, FBG, 2HPPBG

DAFTAR ISI

	Halaman
COVER	i
Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat Memperoleh Gelar.....	iii
Lembar Pengesahan.....	iv
Penetapan Panitia Penguji.....	v
Surat Pernyataan	vi
Ucapan Terima Kasih.....	vii
RINGKASAN.....	x
SUMMARY.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR ARTI LAMBANG/ SINGKATAN/ISTILAH.....	xxii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	9
1.3. Tujuan Penelitian.....	11
1.3.1. Tujuan umum.....	11
1.3.2. Tujuan khusus.....	11
1.4. Manfaat Penelitian	12
1.4.1. Manfaat keilmuan.....	12
1.4.2. Manfaat praktis.....	13
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 14
2.1. Tinjauan tentang Tanaman-Buah Pare (<i>Momordica charantia L</i>)	14
2.2. Tinjauan tentang Hiperglikemia.....	43
2.3. Tinjauan tentang Diabetes Mellitus.....	70
2.4. Tinjauan tentang Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus L.</i>).....	79
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL.....	 87
3.1. Kerangka Konseptual	87
3.2. Hipotesis Penelitian	92
 BAB 4 METODE PENELITIAN.....	 94
4.1. Rancangan Penelitian	94
4.2. Unit Eksperimen.....	95
4.3. Replikasi.....	96
4.4. Randomisasi.....	98
4.5. Variabel Penelitian	99

4.6. Definisi Operasional Variabel	99
4.7. Bahan dan Instrumen Penelitian.....	103
4.8. Lokasi dan Waktu Penelitian	106
4.9. Kerangka Operasional Penelitian	107
4.10. Prosedur Penelitian.....	109
4.11. Analisis Data	126
 BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	 128
5.1 Uji Pendahuluan.....	128
5.2 Data dan Analisis Data Penelitian	131
 BAB 6 PEMBAHASAN	 164
6.1 Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol buah Pare.....	166
6.2 Prediksi Aktivitas Ekstrak Etanol buah Pare.....	167
6.3 Ekspresi SOD1 Sel β Pankreas Tikus Diabetes Mellitus.....	169
6.4 Ekspresi MDA Sel β Pankreas Tikus Diabetes Mellitus.....	172
6.5 Ekspresi GLP-1R Sel β Pankreas Tikus Diabetes Mellitus.....	177
6.6 Ekspresi PKB Sel β Pankreas Tikus Diabetes Mellitus.....	182
6.7 Ekspresi PKA Sel β Pankreas Tikus Diabetes Mellitus.....	185
6.8 Ekspresi mTORC1 Sel β Pankreas Tikus Diabetes Mellitus.....	187
6.9 Jumlah Sel β Pankreas Tikus Diabetes Mellitus.....	189
6.10 Kadar Insulin Serum Darah Tikus Diabetes Mellitus.....	191
6.11 Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) Tikus Diabetes Mellitus.....	196
6.12 Kadar Glukosa Darah 2 Jam PP Tikus Diabetes Mellitus.....	199
6.13 Hubungan Antar Variabel.....	201
6.14 Temuan baru penelitian.....	212
6.15 Keterbatasan Penelitian.....	213
6.16 Implikasi Hasil Penelitian.....	213
 BAB 7 PENUTUP.....	 214
7.1 Kesimpulan	214
7.2 Saran	215
 Daftar Pustaka.....	 216
Lampiran.....	240

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Komposisi unsur dan nutrisi buah pare (<i>Momordica charantia</i> L.)..... 20
Tabel 2.2	Hasil uji LCMS ekstrak buah pare hijau..... 22
Tabel 2.3	Afinitas ikatan, ikatan-H, dan interaksi hidrofobik senyawa <i>Momordica charantia</i> L dengan DPP4..... 27
Tabel 2.4	Jenis/tipe terpenoid..... 28
Tabel 2.5	Afinitas ikatan, ikatan-H, dan interaksi hidrofobik senyawa <i>Momordica charantia</i> L dengan GLP-1..... 31
Tabel 2.6	Afinitas ikatan, ikatan-H, dan interaksi hidrofobik senyawa <i>Momordica charantia</i> L dengan TGR-5..... 32
Tabel 2.7	Klasifikasi, struktur dan contoh sumber bahan alam dari flavonoid..... 37
Tabel 2.8	Kriteria untuk skrining dan diagnostik diabetes..... 67
Tabel 2.9	Kadar glukosa darah normal dan puasa sebagai patokan Diabetes Mellitus (DM)..... 71
Tabel 4.1	Definisi operasional variabel penelitian..... 99
Tabel 4.2	ID Pubchem dan Struktur Senyawa yang dipilih..... 112
Tabel 5.1	Data analisis Berat Badan tikus post adaptasi pada kelompok P0 s/d P4..... 132
Tabel 5.2	Data analisis Berat Badan tikus post perlakuan pada kelompok P0 s/d P4..... 133
Tabel 5.3	Hasil uji Anova Berat Badan tikus pada kelompok P0 s/d P4.. 133
Tabel 5.4	Data analisis GDP non dan post STZ pada kelompok P0 s/d P4..... 134
Tabel 5.5	Data analisis persentase ekspresi SOD1 pada kelompok P0 s/d P4..... 136
Tabel 5.6	Data analisis persentase ekspresi MDA pada kelompok P0 s/d P4..... 139
Tabel 5.7	Data analisis persentase ekspresi GLP-1R pada kelompok P0 s/d P4..... 142
Tabel 5.8	Data analisis persentase ekspresi PKB pada kelompok P0 s/d P4..... 145
Tabel 5.9	Data analisis persentase ekspresi PKA pada kelompok P0 s/d P4..... 148
Tabel 5.10	Data analisis persentase ekspresi mTORC1 pada kelompok P0 s/d P4..... 151
Tabel 5.11	Data analisis persentase jumlah sel β pankreas pada kelompok P0 s/d P4..... 154
Tabel 5.12	Data analisis kadar insulin darah pada kelompok P0 s/d P4... 156
Tabel 5.13	Data analisis kadar GDP pada kelompok P0 s/d P4..... 157
Tabel 5.14	Hasil uji <i>Kruskal Wallis</i> data Delta kadar GDP tikus pada kelompok P1 s/d P4..... 159
Tabel 5.15	Data analisis kadar GD2JPP pada kelompok P0 s/d P4..... 160
Tabel 5.16	Hasil uji anova data Delta kadar GD2JPP tikus pada kelompok P1 s/d P4..... 162

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Pare putih	17
Gambar 2.2 Pare hijau	17
Gambar 2.3 Pare belut.....	17
Gambar 2.4 Struktur beberapa fitokonstituen yang diisolasi dari pare.....	25
Gambar 2.5 Struktur/unit isoprene.....	28
Gambar 2.6 Struktur kimia beberapa <i>curcubitacin</i>	29
Gambar 2.7 Skematik signal pathway dari efek cucurbitacin B terhadap GLP-1.....	30
Gambar 2.8 Struktur kimia <i>Momordicoside D</i>	31
Gambar 2.9 Posisi ikatan phytochemicals berasal dari <i>Momordica charantia</i> L ke sisi aktif	32
Gambar 2.10 Senyawa kimia dari turunan dasar <i>benzoic acid</i> (A) dan <i>cinnamic acid</i> (B).....	34
Gambar 2.11 Struktur kimia dan karakteristik <i>Quercetin</i>	36
Gambar 2.12 Produksi ROS dalam kondisi diabetes.....	45
Gambar 2.13 Pengaruh ROS terhadap proliferasi sel β pankreas.....	47
Gambar 2.14 ROS dan peran antioksidan endogen.....	49
Gambar 2.15 Fungsi <i>Glucagon-like peptide-1</i> (GLP-1).....	51
Gambar 2.16 Transduksi jalur signal GLP-1R dalam sel β pankreas.....	53
Gambar 2.17 Struktur dari 3 jenis PKB/Akt manusia.....	54
Gambar 2.18 Proses aktivasi PKB/Akt.....	55
Gambar 2.19 Regulasi dari PKB/Akt ke mTORC1.....	55
Gambar 2.20 Jalur Signal PKA/MEK 1/2/ERK 1/2 dalam regulasi proliferasi sel β rodent.....	56
Gambar 2.21 Signal pathway dari mTORC1.....	58
Gambar 2.22 mTORC1 dan proliferasi sel β pankreas.....	59
Gambar 2.23 Jejaring jalur signal proliferasi sel β pankreas.....	61
Gambar 2.24 Mekanisme sekresi insulin dari sel β pancreas.....	63
Gambar 2.25 Skema GLP-1 menstimulus sekresi insulin dalam sel β pankreas.....	65
Gambar 2.26 Regulasi insulin dalam pengambilan glukosa dan sintesis glikogen.....	66
Gambar 2.27 Gambaran fluktuasi glukosa darah dan hormon insulin	

	manusia.....	78
Gambar 2.28	Progres Patofisiologi DM tipe 2 yang dilihat dari fungsi sel β pankreas.....	79
Gambar 2.29	Komplikasi Diabetes Mellitus.....	86
Gambar 3.1	Kerangka konsep penurunan glukosa darah oleh ekstrak etanol buah pare.....	87
Gambar 4.1	Bagan rencana penelitian.....	94
Gambar 4.2	Kerangka operasional penelitian.....	108
Gambar 4.3	Struktur 3D dari <i>GLP-1 receptor complex with</i> NNC0640.....	111
Gambar 4.4	Struktur 3 Dimensi senyawa <i>Quercetin</i> yang disimpan dalam SYBYL2.....	111
Gambar 4.5	Kerangka analisis model awal.....	127
Gambar 5.1	Hasil Uji LCMS buah pare hijau.....	129
Gambar 5.2	Skor <i>binding affinity</i> senyawa buah pare yaitu quercetin, terhadap <i>GLP-1 receptor agonist</i> (Kcal/mol).....	130
Gambar 5.3	Ikatan ligan (senyawa quercetin dan <i>myricetin</i>) pada bagian sisi aktif dari <i>GLP-1 reseptor (protease 5VEX)</i> ...	131
Gambar 5.4	Perbandingan ekspresi SOD1 pada sitoplasma sel β pankreas dalam pulau langerhans.....	136
Gambar 5.5	Rerata persentase ekspresi SOD1.....	137
Gambar 5.6	Perbandingan ekspresi MDA pada sitoplasma sel β pankreas dalam pulau langerhans.....	138
Gambar 5.7	Rerata persentase ekspresi MDA.....	139
Gambar 5.8	Perbandingan ekspresi GLP-1R pada membran sel β pankreas dalam pulau langerhans.....	141
Gambar 5.9	Rerata persentase ekspresi GLP-1R.....	142
Gambar 5.10	Perbandingan ekspresi PKB pada sitoplasma sel β pankreas dalam pulau langerhans.....	144
Gambar 5.11	Rerata persentase ekspresi PKB.....	145
Gambar 5.12	Perbandingan ekspresi PKA pada sitoplasma sel β pankreas dalam pulau langerhans.....	147
Gambar 5.13	Rerata persentase ekspresi PKA.....	148
Gambar 5.14	Perbandingan ekspresi MTORC1 pada sitoplasma sel β pankreas dalam pulau langerhans.....	150
Gambar 5.15	Rerata persentase ekspresi mTORC1.....	151
Gambar 5.16	Perbandingan ekspresi sel β pankreas pada sitoplasma sel β pankreas dalam pulau langerhans.....	153
Gambar 5.17	Rerata persentase ekspresi sel β pankreas.....	154
Gambar 5.18	Rerata kadar insulin darah tikus.....	156
Gambar 5.19	Rerata kadar GDP tikus.....	158
Gambar 5.20	Rerata kadar GD2JPP tikus.....	160
Gambar 5.21	Analisis jalur mekanisme ekstrak etanol pare terhadap penurunan glukosa darah tikus.....	162
Gambar 6.1	Stres oksidatif dan aktivasi Nrf2.....	171
Gambar 6.2	Mekanisme <i>Momordica charantia</i> L. (MC) sebagai	

	antioksidan.....	174
Gambar 6.3	Skema signal PKB.....	183
Gambar 6.4	Aktifasi <i>adenylate cyclase</i> (AC) oleh protein G.....	186
Gambar 6.5	Regulasi mTORC1.....	189
Gambar 6.6	Mekanisme sekresi insulin melalui aktivasi GIPR & GLP-1R, PKA, Epac dan Ca^{2+}	194
Gambar 6.7	Mekanisme sekresi insulin dari sel β pankreas.....	195
Gambar 6.8	Kemungkinan mekanisme molekuler GLP-1 menginduksi sensitivitas insulin.....	198
Gambar 6.9	Mekanisme MC menunda absorpsi glukosa di lumen usus halus.....	201
Gambar 6.10	Mekanisme MC dalam meningkatkan uptake glukosa dan mengurangi resistensi insulin.....	210
Gambar 6.11	Fungsi <i>Glucagon-like peptide-1</i> (GLP-1).....	211

DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1	Surat keterangan kelaikan etik.....	240
Lampiran 2	Hasil determinasi tanaman pare dari UPT Lab Herbal Materia Medica Batu.....	241
Lampiran 3	Pemeriksaan senyawa bioaktif <i>Momordica charantia</i> L dengan LCMS.....	242
Lampiran 4	Hasil analisis LCMS sampel ekstrak buah pare dari Laboratorium Kimia UNMU Malang.....	246
Lampiran 5	Prosedur pembuatan sediaan histopatologis jaringan pankreas.....	251
Lampiran 6	Prosedur pewarnaan <i>Hematoxilin-Eosin</i> (HE).....	253
Lampiran 7	Prosedur pewarnaan Imunohistokimia.....	254
Lampiran 8	Artikel Jurnal	255
Lampiran 9	Hasil Analisis Statistik Data BB Tikus Post Adaptasi dan Post hari ke 28.....	264
Lampiran 10	Hasil Analisis Statistik Data GDP Non STZ dan Post STZ hari ke 4.....	267
Lampiran 11	Hasil Analisis Statistik Data Ekspresi Variabel Penelitian..	269
Lampiran 12	Hasil Analisis Statistik Data Insulin Darah Post 28 Hari Perlakuan.....	281
Lampiran 13	Hasil Analisis Statistik Data GDP Tikus Post 28 hari perlakuan.....	282
Lampiran 14	Hasil Analisis Statistik Data Delta GDP Tikus Post hari ke 1 dan ke 28 perlakuan.....	284
Lampiran 15	Hasil Analisis Statistik Data GD2JPP Tikus Post 28 hari perlakuan.....	286
Lampiran 16	Hasil Analisis Statistik Data Delta GD2JPP Tikus Post 28 hari perlakuan.....	288
Lampiran 17	Analisis Jalur Regresi Efek Ekstrak Buah Pare 375 mg/200mg BB.....	290

DAFTAR ARTI/LAMBANG/SINGKATAN DAN ISTILAH

4E-BP	=	<i>eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein</i>
AC	=	<i>adenylate cyclase</i>
ADME	=	<i>absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi</i>
AGEs	=	<i>advanced glycosylation end products</i>
AMPK	=	<i>adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase</i>
ARE	=	<i>antioxidant response element</i>
ATP	=	<i>adenosine triphosphate</i>
BG	=	<i>bitter gourd</i>
BM	=	<i>bitter melon</i>
Ca ²⁺	=	<i>calcium</i>
cAMP	=	<i>cyclic adenosine monophosphate</i>
CAT	=	<i>catalase</i>
CICR	=	<i>calcium-induced calcium release</i>
CMC Na	=	<i>carboxymethyl cellulose Na</i>
CML	=	<i>carboxymethyl lysine</i>
CuB	=	<i>cucurbitacin B</i>
DIY	=	<i>Daerah Istimewa Yogyakarta</i>
DKI	=	<i>Daerah Khusus Ibukota</i>
DM	=	<i>diabetes mellitus</i>
DPP-4	=	<i>dipeptidyl peptidase-4</i>
DPPH	=	<i>1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl</i>
EEBP	=	<i>ekstrak etanol buah pare</i>
Epac2	=	<i>exchange protein activated by cAMP</i>
ERK 1/2	=	<i>extracellular signal-regulated kinases 1/2</i>
FBG	=	<i>fasting blood glucose</i>
FRAP	=	<i>ferric reducing antioxidant power</i>
GD2JPP	=	<i>gula darah 2 jam postprandial</i>
GDP	=	<i>gula darah puasa</i>
GLP-1	=	<i>glucagon-like peptide-1</i>
GLP-1R	=	<i>glucagon-like peptide-1 receptor</i>
GLUT-2	=	<i>glucose transporter 2</i>
GLUT-4	=	<i>glucose transporter 4</i>
GPCR	=	<i>guanine nucleotide-binding protein-coupled receptor</i>
GPx	=	<i>glutathione-peroxidase</i>
Gs α	=	<i>gugus s alpha</i>
Gs β	=	<i>gugus s beta</i>
GSH	=	<i>glutathione</i>
GTP	=	<i>guanosine triphosphate</i>
HbA _{1c}	=	<i>glycated or glycosylated hemoglobine</i>
H ₂ O ₂	=	<i>hydrogen peroxide</i>
IDF	=	<i>diabetes federation international</i>
IHC	=	<i>immunohistochemistry</i>
IGF	=	<i>growth factors insulin</i>
IP	=	<i>intraperitoneal</i>

JAK-STAT	= <i>janus kinase-signal transducers and activators of transcription</i>
Kg BB	= <i>kilo gram berat badan</i>
LCMS	= <i>liquid chromatography-mass spectrometry</i>
LEU	= <i>leucine</i>
LKB1	= <i>liver kinase B1</i>
LPO	= <i>lipid peroxidation</i>
LYS	= <i>lysine</i>
MAPK	= <i>mitogen activated protein kinase</i>
MC	= <i>momordica charantia L</i>
MDA	= <i>malondialdehyde</i>
MEK 1/2	= <i>mitogen-activated protein kinase 1/2</i>
MET	= <i>methionine</i>
µg	= <i>mikro gram</i>
mTORC1	= <i>mammalian target of rapamycin, mechanistic target of rapamycin complex 1</i>
NADH	= <i>nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen</i>
NADPH	= <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
Nrf2	= <i>nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>
PDB	= <i>protein data bank</i>
PDK1	= <i>phosphoinositide-dependent kinase-1</i>
Pdx-1	= <i>pancreatic and duodenal homeobox-1</i>
PHLPP-1	= <i>PH-domain leucine-rich repeat protein phosphatase-1</i>
PI3K	= <i>phosphatidylinositol-3- kinase, phosphoinositide 3-kinase</i>
PIP2	= <i>phosphatidylinositol-(4,5)-bisphosphate</i>
PIP3	= <i>phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate</i>
PKA	= <i>protein kinase A</i>
PKB/Akt	= <i>protein kinase B/serine/threonine kinase</i>
pkCSM	= <i>predicting small-molecule pharmacokinetic properties</i>
PP2A	= <i>protein phosphatase 2A</i>
PTEN	= <i>phosphatase and tensin homolog</i>
RAGE	= <i>receptor advanced glycosylation end products</i>
RISKESDAS	= <i>riset kesehatan dasar</i>
ROS	= <i>reactive oxygen species</i>
RNS	= <i>reactive nitrogen species</i>
S6K1	= <i>ribosomal S6 kinase 1</i>
SOD1	= <i>superoxide dismutase 1</i>
STZ	= <i>streptozotocin</i>
TLR-4	= <i>toll like receptor 4</i>
TSC1	= <i>tumor suppressor hamartin</i>
TSC2	= <i>tumor suppressor tuberin</i>
TGR-5	= <i>takeda-G-protein-receptor-5</i>
THR	= <i>tryptophan</i>
USD	= <i>dollar AS</i>