

Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Pare terhadap Kadar Interleukin-6 (IL-6) Serum sebagai Indikator Inflamasi Sistemik pada Tikus Model Diabetes

Citra Mahardika^{1*}, Dewi Sartika², Gusbakti³, Putri Handayani⁴

^{1,2,3,4} Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

* Corresponding Author: citramahardika26@gmail.com

ARTICLE INFO

Article history:

Received : 10-10-2026
Revised : 12-10-2026
Accepted : 15-10-2026
Available online

Kata Kunci:

buah pare, diabetes melitus, ekstrak etanol, IL-6, inflamasi, tikus Wistar

Keywords:

bitter melon, diabetes mellitus, ethanolic extract, IL-6, inflammation, Wistar rats

ABSTRAK

Diabetes melitus berkaitan dengan inflamasi sistemik derajat rendah yang ditandai oleh peningkatan sitokin proinflamasi, termasuk interleukin-6 (IL-6). Buah pare (*Momordica charantia* L.) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi memiliki aktivitas antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan menilai nilai absorbansi IL-6 serum pada tikus model diabetes setelah pemberian ekstrak etanol buah pare. Penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post-test only control group* ini melibatkan 25 tikus Wistar jantan yang dialokasikan secara acak ke dalam lima kelompok (masing-masing $n = 5$), yaitu kontrol negatif, kontrol positif glibenklamid, serta kelompok ekstrak pare dengan dosis 50, 30, dan 10 mg/200 g berat badan selama 14 hari. Diabetes

diinduksi menggunakan aloksan 150 mg/kgBB secara intraperitoneal. Nilai absorbansi IL-6 diperiksa menggunakan ELISA dan dianalisis dengan uji Kruskal–Wallis serta uji Mann–Whitney. Terdapat perbedaan nilai absorbansi antarkelompok ($H = 22,587$; $p < 0,001$). Median absorbansi berturut-turut adalah 0,102 pada kontrol negatif, 0,052 pada kontrol positif, serta 0,056, 0,060, dan 0,063 pada kelompok dosis 50, 30, dan 10 mg/200 g berat badan. Secara deskriptif, kelompok dengan dosis lebih tinggi menunjukkan median absorbansi yang lebih rendah. Namun, hasil perbandingan berpasangan perlu ditafsirkan secara eksploratif karena tidak dikoreksi untuk pengujian berganda. Temuan ini masih bersifat awal karena konsentrasi IL-6 tidak dapat dihitung tanpa kurva standar dan jumlah sampel terbatas.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is associated with low-grade systemic inflammation characterized by increased proinflammatory cytokines, including interleukin-6 (IL-6). Bitter melon (Momordica charantia L.) contains bioactive compounds with potential anti-inflammatory activity. This study aimed to assess serum IL-6 absorbance values in diabetic rats following administration of ethanolic bitter melon fruit extract. This laboratory experimental study used a post-test only control group design and included 25 male Wistar rats randomly allocated to five groups (n = 5 each): a negative control, a glibenclamide positive control,

and three extract groups receiving 50, 30, or 10 mg/200 g body weight for 14 days. Diabetes was induced by intraperitoneal alloxan at 150 mg/kg body weight. Serum IL-6 absorbance was measured using ELISA and analyzed with the Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests. Absorbance values differed among groups ($H = 22.587$; $p < 0.001$). Median absorbance values were 0.102 in the negative control, 0.052 in the positive control, and 0.056, 0.060, and 0.063 in the 50, 30, and 10 mg/200 g body-weight groups, respectively. Descriptively, the higher extract dose groups showed lower median absorbance values. However, pairwise results should be interpreted as exploratory because no adjustment for multiple comparisons was applied. These preliminary findings are limited by the absence of a standard curve to calculate IL-6 concentrations and by the small sample size.

*This is an open access article under the [CC BY-NC](#) license.
Copyright © 2026 by Author. Published by CV. Teewan Solutions*



PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang ditandai hiperglikemia kronis akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Penyakit ini termasuk gangguan endokrin yang paling lazim di dunia dan menjadi persoalan kesehatan masyarakat karena meningkatkan morbiditas, mortalitas, serta beban ekonomi (Yameny, 2024). Federasi Diabetes Internasional memperkirakan sekitar 537 juta orang dewasa hidup dengan diabetes pada 2021, dan angka tersebut diproyeksikan terus meningkat, terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah (Asif et al., 2025). Di Indonesia, jumlah penderita diabetes pada kelompok usia 20 hingga 79 tahun mencapai jutaan orang sehingga negara ini berada di jajaran sepuluh besar dunia (Wati Dewi et al., 2024). Kondisi ini menuntut pencarian strategi pengendalian yang lebih luas, tidak hanya berfokus pada penurunan kadar glukosa darah, tetapi juga pada proses patologis yang menyertainya.

Salah satu proses tersebut adalah inflamasi kronis derajat rendah. Pada DM, terutama tipe 2, inflamasi sistemik berkaitan dengan resistensi insulin dan gangguan homeostasis glukosa (Badawi et al., 2010). Hiperglikemia kronis meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), mengaktifkan jalur inflamasi, dan mengganggu fungsi endotel, yang pada gilirannya merangsang pelepasan sitokin proinflamasi (Bowker et al., 2020). Interleukin-6 (IL-6) adalah salah satu sitokin tersebut. IL-6 bersifat pleiotropik, dihasilkan oleh makrofag, sel endotel, fibroblas, sel T, sel B, dan jaringan adiposa, serta berperan dalam merangsang sintesis protein fase akut di hati dan mengatur keseimbangan respons imun (Rose-John, 2018; Tanaka et al., 2014). Studi pada pasien diabetes tipe 1 menunjukkan bahwa durasi paparan glukosa yang lama berhubungan dengan peningkatan penanda inflamasi, termasuk IL-6 (Allah et al., 2012). Meta-analisis terhadap 15 studi prospektif yang melibatkan 5.421 kasus diabetes juga menemukan bahwa kadar IL-6 yang lebih tinggi

berkaitan dengan peningkatan risiko DM tipe 2, meskipun kontribusi jalur IL-6 terhadap risiko keseluruhan relatif kecil (Bowker et al., 2020). Dengan demikian, IL-6 layak dipertimbangkan sebagai indikator inflamasi sistemik dalam penelitian praklinis tentang diabetes.

IL-6 bekerja melalui dua jalur persinyalan. Pada *classical signaling*, IL-6 berikatan dengan reseptor membran dan gp130 untuk mengaktifkan jalur JAK/STAT3, sedangkan pada *trans-signaling* IL-6 membentuk kompleks dengan reseptor terlarut sehingga dapat memengaruhi sel yang tidak mengekspresikan reseptor membran. Jalur kedua ini dianggap penting dalam mempertahankan inflamasi kronis (Cronstein, 2007). Karena IL-6 berada pada simpul yang menghubungkan stres metabolik, resistensi insulin, dan inflamasi, intervensi yang menurunkan IL-6 menarik untuk diuji pada model diabetes.

Indonesia memiliki beragam tanaman obat yang secara tradisional digunakan untuk membantu pengendalian diabetes. Salah satunya adalah pare (*Momordica charantia* L.). Buah pare mengandung flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, triterpenoid, steroid, charantin, dan polipeptida-p yang dilaporkan memiliki efek hipoglikemik, antioksidan, dan antiinflamasi (Septi et al., n.d.). Analisis fitokimia menunjukkan bahwa kombinasi senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, dan kandungan beta-karotennya bahkan dilaporkan jauh melampaui wortel (Parawansah et al., 2020). Senyawa-senyawa ini diduga menurunkan glukosa darah melalui peningkatan pemakaian glukosa di otot rangka, penghambatan penyerapan glukosa di usus, dan penekanan enzim pembentuk glukosa, sementara kandungan flavonoid dan antioksidannya berpotensi menghambat produksi sitokin proinflamasi, termasuk IL-6 (Haryanti & Gondo, 2025).

Sejumlah penelitian terdahulu telah menelaah efek pare terhadap sitokin. Ma et al. (2017) melaporkan bahwa ekstrak *M. charantia* menurunkan kadar IL-6 serum pada tikus DM tipe 2 yang diinduksi diet tinggi lemak dan streptozotocin. Fachinan et al. (2017) menunjukkan bahwa jus buah pare menggeser profil sitokin sel T ke arah Th2 pada tikus diabetes, tetapi IL-6 tidak menjadi parameter yang diukur. Kim et al. (2024) memperlihatkan bahwa ekstrak pare menekan produksi IL-6 serta jalur MAPK/NF-κB pada sel yang distimulasi lipopolisakarida, namun penelitian tersebut dilakukan pada model sel dan bukan pada hewan diabetes. Ketiga studi itu memperlihatkan adanya kesenjangan dalam hal model diabetes, bentuk dan dosis sediaan, serta durasi intervensi. Belum banyak studi yang menguji ekstrak etanol buah pare dengan variasi dosis rendah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan dengan IL-6 serum sebagai luaran.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah pare terhadap nilai absorbansi IL-6 serum sebagai indikator inflamasi sistemik pada tikus Wistar model diabetes yang diinduksi aloksan, sekaligus membandingkan efek tiga tingkat dosis dengan kontrol negatif dan kontrol positif glibenklamid. Hipotesis penelitian adalah terdapat perbedaan IL-6 serum yang bermakna antara kelompok yang diberi ekstrak dan kelompok kontrol. Hasil penelitian diharapkan memberikan data awal mengenai potensi pare sebagai agen antiinflamasi alami pada kondisi diabetes.

METODE PENELITIAN

Desain, Lokasi, dan Variabel Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik dengan rancangan *post-test only control group design* (Notoatmodjo, 2018; Sastroasmoro & Ismael, 2014). Subjek dibagi secara acak ke dalam lima kelompok dan diukur satu kali setelah seluruh perlakuan selesai. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Cendekia, Kota Medan, setelah mendapat persetujuan dari komisi etik penelitian hewan coba Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan Universitas Prima Indonesia. Penanganan hewan dilakukan secara hati-hati dan humanis untuk meminimalkan stres. Pakan diberikan dua kali sehari pada waktu yang sama, dan ketersediaan serta kebersihan akuades dipantau setiap hari.

Variabel bebas adalah pemberian ekstrak etanol buah pare dengan tiga tingkat dosis pada tikus yang diinduksi aloksan, sedangkan variabel terikat adalah nilai absorbansi IL-6 serum pada hari ke-25. Kontrol negatif dan kontrol positif digunakan sebagai pembanding untuk menilai arah dan besar efek. Pakan, kondisi kandang, volume pemberian, dan waktu pengambilan darah dibuat seragam di seluruh kelompok untuk membatasi variabel pengganggu.

Subjek dan Besar Sampel

Subjek penelitian adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berusia 2 hingga 3 bulan dengan berat badan 180 hingga 220 gram, aktif bergerak, serta makan dan minum normal. Tikus dengan kelainan anatomis dikeluarkan dari penelitian, dan tikus yang sakit atau mati selama penelitian dikategorikan sebagai *drop out*. Besar sampel dihitung dengan rumus Federer, yaitu $(r - 1)(t - 1) \geq 15$. Dengan lima kelompok ($t = 5$), diperoleh $r \geq 4,75$ sehingga dibulatkan menjadi lima ekor per kelompok. Setelah memperhitungkan cadangan kehilangan sampel sebesar 10%, penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus yang terbagi dalam lima kelompok masing-masing berisi lima ekor.

Penempatan hewan ke dalam kelompok dilakukan dengan randomisasi pengundian setelah masa adaptasi.

Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Pare

Ekstrak dibuat dengan metode maserasi dari 6 kg buah pare. Buah dibersihkan, dipotong dengan ukuran 1 hingga 2 cm, lalu dikeringkan dalam oven. Bahan kering dihaluskan dengan blender dan diayak menggunakan ayakan nomor 60 agar ukuran partikel seragam. Serbuk yang telah ditimbang direndam dalam etanol 70% selama 3×24 jam dengan pengadukan sesekali. Filtrat hasil maserasi diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental yang siap digunakan.

Penentuan Dosis

Dosis ekstrak merujuk pada studi Parawansah et al. (2020), yaitu 250, 150, dan 50 mg/kgBB, yang dilaporkan menunjukkan luaran efek antiinflamasi (Mahmudah, 2016). Untuk tikus dengan berat badan 200 gram, dosis tersebut dikonversi menjadi 50, 30, dan 10 mg per ekor (setara per 200 g berat badan). Dosis glibenklamid untuk kontrol positif dihitung dengan faktor konversi 0,018 dari dosis manusia 5 mg, sehingga diperoleh 0,09 mg per 200 g berat badan tikus. Glibenklamid dihancurkan, disuspensikan dalam Na-CMC 0,5%, dan diberikan melalui sonde oral sebanyak 1 mL per hari.

Induksi Diabetes dan Prosedur Perlakuan

Setelah adaptasi selama tujuh hari (hari ke-1 hingga ke-7), tikus diacak menjadi lima kelompok pada hari ke-8. Diabetes diinduksi dengan aloksan 150 mg/kgBB secara intraperitoneal dosis tunggal. Serbuk aloksan dilarutkan dalam akuades steril sebelum disuntikkan. Aloksan merupakan zat diabetogenik yang menimbulkan nekrosis sel beta pankreas melalui pembentukan radikal bebas dan menghasilkan gambaran menyerupai DM tipe 1 (Wulandari et al., 2024). Kadar glukosa darah diperiksa dengan glukometer untuk memastikan status diabetes. Selama tiga hari setelah induksi, hewan dibiarkan berkembang menjadi diabetes. Perlakuan kemudian diberikan pada hari ke-11 hingga hari ke-24 (14 hari) sebagai berikut:

- Kontrol negatif (K-): induksi aloksan, pakan standar dan akuades tanpa terapi.
- Kontrol positif (K+): induksi aloksan, glibenklamid 0,09 mg/200 g berat badan per hari.
- Perlakuan 1 (P1): induksi aloksan, ekstrak etanol pare 50 mg/200 g berat badan per hari.
- Perlakuan 2 (P2): induksi aloksan, ekstrak etanol pare 30 mg/200 g berat badan per hari.
- Perlakuan 3 (P3): induksi aloksan, ekstrak etanol pare 10 mg/200 g berat badan per hari.

Seluruh kelompok memperoleh pakan standar 5 hingga 10 gram per hari serta akuades *ad libitum*. Zat uji diberikan melalui sonde oral dengan volume 1 mL.

Pemeriksaan IL-6 Serum

Pada hari ke-25, darah diambil melalui pleksus retro-orbitalis. Darah disentrifugasi pada 3.000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum, yang dilakukan sekitar 30 menit setelah pengambilan. Serum yang tidak langsung dianalisis disimpan pada suhu -20 °C. IL-6 diperiksa dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dan dibaca menggunakan *ELISA reader*. Laboratorium hanya menyediakan nilai absorbansi tanpa kurva standar maupun persamaan konversi, sehingga konsentrasi IL-6 tidak dapat dihitung. Oleh karena itu, seluruh analisis dilakukan terhadap nilai absorbansi IL-6, dan hasilnya diinterpretasikan sebagai indikator relatif inflamasi sistemik, bukan sebagai konsentrasi absolut.

Analisis Data

Normalitas data diuji dengan Shapiro-Wilk karena jumlah sampel per kelompok kurang dari 50 (Ghasemi & Zahediasl, 2012), sedangkan homogenitas varians diuji dengan uji Levene (Field, 2018). Apabila data normal dan homogen, perbandingan antarkelompok dilakukan dengan ANOVA satu arah dan uji lanjut Tukey. Apabila asumsi tersebut tidak terpenuhi, digunakan uji Kruskal-Wallis dilanjutkan uji Mann-Whitney. Tingkat signifikansi ditetapkan pada $\alpha = 0,05$, dengan H_0 ditolak apabila $p < 0,05$. Seluruh analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Deskripsi data

Seluruh 25 ekor tikus menyelesaikan penelitian dengan lima ekor pada tiap kelompok, sehingga tidak ada data yang dikeluarkan dari analisis. Tabel 1 menyajikan statistik deskriptif nilai absorbansi IL-6 serum pada masing-masing kelompok. Median tertinggi ditemukan pada kontrol negatif (0,102) dan median terendah pada kontrol positif (0,052). Di antara kelompok yang menerima ekstrak, median absorbansi meningkat seiring penurunan dosis, yaitu 0,056 pada P1 (50 mg), 0,060 pada P2 (30 mg), dan 0,063 pada P3 (10 mg). Rentang nilai pada kelompok K- paling lebar (0,097 hingga 0,165), menandakan variasi antarhewan yang besar pada kelompok diabetes tanpa terapi, sedangkan kelompok lain memiliki rentang yang sempit.

Tabel 1 Median dan Rentang Nilai Absorbansi IL-6 Serum Menurut Kelompok (n = 5 per Kelompok)

Kelompok	Perlakuan	Median	Minimum-Maksimum
K-	Aloksan tanpa terapi	0,102	0,097-0,165
K+	Aloksan + glibenklamid	0,052	0,051-0,052
P1	Aloksan + ekstrak pare 50 mg	0,056	0,051-0,057
P2	Aloksan + ekstrak pare 30 mg	0,060	0,059-0,061
P3	Aloksan + ekstrak pare 10 mg	0,063	0,063-0,065

Catatan. Nilai merupakan absorbansi hasil pembacaan ELISA (tanpa satuan).

Uji asumsi

Hasil uji Shapiro-Wilk disajikan pada Tabel 2. Data kelompok K- ($p = 0,024$), K+ ($p = 0,006$), dan P1 ($p = 0,009$) tidak berdistribusi normal karena $p < 0,05$, sedangkan kelompok P2 ($p = 0,314$) dan P3 ($p = 0,421$) berdistribusi normal. Karena sebagian kelompok melanggar asumsi normalitas, data dinilai tidak memenuhi syarat uji parametrik.

Tabel 2 Hasil Uji Normalitas Shapiro-Wilk Nilai Absorbansi IL-6

Kelompok	Statistik	df	Sig.	Interpretasi
K-	0,741	5	0,024	Tidak normal
K+	0,684	5	0,006	Tidak normal
P1	0,697	5	0,009	Tidak normal
P2	0,881	5	0,314	Normal
P3	0,902	5	0,421	Normal

Hasil uji Levene ditampilkan pada Tabel 3. Berdasarkan rerata, signifikansi sebesar 0,004 ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa varians antarkelompok tidak homogen. Varians yang tidak homogen tersebut sejalan dengan lebarnya rentang nilai pada kelompok K- dibandingkan kelompok lain. Dengan ketidakterpenuhan asumsi normalitas dan homogenitas, analisis dilanjutkan dengan uji nonparametrik Kruskal-Wallis.

Tabel 3 Hasil Uji Homogenitas Varians Levene

Dasar perhitungan	Statistik Levene	df1	df2	Sig.
Berdasarkan rerata	5,401	4	20	0,004
Berdasarkan median	1,907	4	20	0,149
Berdasarkan median dengan df disesuaikan	1,907	4	4,068	0,271
Berdasarkan trimmed mean	4,713	4	20	0,008

Uji Kruskal-Wallis

Uji Kruskal-Wallis menghasilkan nilai H sebesar 22,587 dengan derajat bebas 4 dan signifikansi asimtotik $< 0,001$ (Tabel 4). Hasil ini menunjukkan perbedaan nilai absorbansi IL-6 serum yang bermakna di antara kelima kelompok, sehingga H_0 ditolak. Rerata peringkat tertinggi terdapat pada K- (23,00), diikuti P3 (18,00), P2 (13,00), P1 (7,20), dan K+ (3,80). Urutan ini konsisten dengan urutan median pada Tabel 1.

Tabel 4 Hasil Uji Kruskal-Wallis dan Rerata Peringkat Nilai Absorbansi IL-6
Kelompok Rerata peringkat Statistik uji

K-	23,00	H = 22,587
K+	3,80	df = 4
P1	7,20	p < 0,001
P2	13,00	
P3	18,00	

Uji lanjut Mann-Whitney

Perbandingan berpasangan menggunakan uji Mann-Whitney disajikan pada Tabel 5. Sembilan dari sepuluh pasangan menunjukkan perbedaan bermakna (p eksak = 0,008). Seluruh kelompok perlakuan dan kontrol positif berbeda bermakna dibandingkan kontrol negatif, sehingga pemberian ekstrak pare pada ketiga dosis berkaitan dengan nilai absorbansi IL-6 yang lebih rendah daripada diabetes tanpa terapi. Satu-satunya pasangan yang tidak berbeda bermakna adalah K+ dengan P1 ($U = 4,000$; p eksak = 0,095). Ketiga dosis ekstrak juga berbeda bermakna satu sama lain (P1 dengan P2, P1 dengan P3, dan P2 dengan P3; masing-masing $p = 0,008$), sehingga pola dosis-respons tampak berurutan.

Tabel 5 Hasil Uji Mann-Whitney untuk Perbandingan Berpasangan Antarkelompok

Pasangan kelompok	U	Z	p eksak (2 sisi)	Interpretasi
K- vs K+	0,000	-2,652	0,008	Berbeda bermakna
K- vs P1	0,000	-2,643	0,008	Berbeda bermakna
K- vs P2	0,000	-2,627	0,008	Berbeda bermakna
K- vs P3	0,000	-2,619	0,008	Berbeda bermakna
K+ vs P1	4,000	-1,844	0,095	Tidak berbeda bermakna
K+ vs P2	0,000	-2,668	0,008	Berbeda bermakna

Pasangan kelompok	U	Z	p eksak (2 sisi)	Interpretasi
K+ vs P3	0,000	-2,660	0,008	Berbeda bermakna
P1 vs P2	0,000	-2,660	0,008	Berbeda bermakna
P1 vs P3	0,000	-2,652	0,008	Berbeda bermakna
P2 vs P3	0,000	-2,635	0,008	Berbeda bermakna

Gambaran Inflamasi pada Kelompok Diabetes tanpa Terapi

Kelompok kontrol negatif memiliki median absorbansi IL-6 tertinggi (0,102) dengan rerata peringkat tertinggi (23,00). Temuan ini sejalan dengan landasan teori bahwa hiperglikemia kronis meningkatkan ROS, mengaktifkan jalur inflamasi, dan merangsang pelepasan sitokin proinflamasi, termasuk IL-6 (Bowker et al., 2020). Hubungan antara hiperglikemia dan inflamasi bersifat timbal balik, karena inflamasi yang berlangsung dapat memperburuk resistensi insulin dan kontrol glukosa (Badawi et al., 2010). Pada tingkat molekuler, IL-6 dapat mengganggu persinyalan insulin melalui jalur STAT-SOCS3, terutama di hati, sedangkan jaringan adiposa menjadi salah satu sumber IL-6 yang memperkuat resistensi insulin. Karena itu, kelompok K- dapat dipandang sebagai gambaran status proinflamasi pada diabetes yang dibiarkan tanpa intervensi.

Perlu dicatat bahwa aloksan menimbulkan kerusakan sel beta pankreas yang menyerupai DM tipe 1, sedangkan sebagian besar literatur tentang IL-6 dan risiko diabetes berasal dari DM tipe 2. Meta-analisis pada DM tipe 1 menunjukkan kadar IL-6 serum yang lebih tinggi pada penderita dibandingkan kontrol sehat (Chen et al., 2017), sehingga peningkatan IL-6 pada model aloksan masih masuk akal secara biologis. Namun, generalisasi temuan ini ke DM tipe 2 harus dilakukan dengan hati-hati.

Efek Kontrol Positif Glibenklamid

Kelompok kontrol positif memiliki median terendah (0,052). Glibenklamid merupakan sulfonilurea yang merangsang sekresi insulin dan menurunkan glukosa darah. Dengan membaiknya kontrol glikemik, beban stres oksidatif dan stimulus inflamasi akibat hiperglikemia diperkirakan menurun, yang pada gilirannya dapat menurunkan produksi IL-6. Penurunan nilai absorbansi pada K+ dibandingkan K- dapat dibaca dalam kerangka ini. Namun, glukosa darah hanya dipantau sebagai konfirmasi status diabetes dan tidak dianalisis sebagai variabel utama dalam artikel ini, sehingga penafsiran bahwa penurunan IL-6 merupakan akibat langsung dari perbaikan glikemik masih bersifat dugaan. Penurunan IL-6 oleh glibenklamid juga dapat terjadi melalui jalur yang tidak bergantung pada glukosa, dan hal ini tidak dapat dibedakan dalam rancangan sekarang.

Efek Ekstrak Etanol Buah Pare dan Pola Dosis-Respons

Seluruh kelompok yang menerima ekstrak memiliki nilai absorbansi IL-6 yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kontrol negatif ($p = 0,008$ untuk setiap pasangan). Hasil ini konsisten dengan studi Ma et al. (2017) yang melaporkan penurunan IL-6 serum pada tikus DM tipe 2 setelah pemberian ekstrak *M. charantia*, serta dengan temuan Kim et al. (2024) bahwa ekstrak pare menekan produksi IL-6 dan jalur MAPK/NF- κ B pada sel yang distimulasi lipopolisakarida. Temuan penelitian ini menambahkan bukti pada model yang berbeda, yaitu tikus yang diinduksi aloksan, dengan dosis dan durasi yang berbeda. Perbedaannya, Ma et al. (2017) menggunakan dosis 100 hingga 400 mg/kgBB selama delapan minggu, sedangkan penelitian ini menggunakan dosis yang lebih rendah selama 14 hari. Efek yang muncul pada rentang waktu yang lebih singkat tersebut memberi sinyal awal bahwa pengaruh ekstrak dapat terdeteksi tanpa intervensi jangka panjang, meskipun belum dapat dipastikan apakah efek itu bertahan.

Median absorbansi turun seiring naiknya dosis, yaitu 0,063 (10 mg), 0,060 (30 mg), dan 0,056 (50 mg). Perbedaan antardosis bermakna secara statistik pada seluruh pasangan. Pola ini mengarah pada hubungan dosis-respons, yang menambah keyakinan bahwa penurunan IL-6 berkaitan dengan ekstrak dan bukan semata-mata variasi acak. Meski demikian, jumlah dosis yang hanya tiga tingkat dan jumlah hewan yang kecil tidak memungkinkan penetapan dosis optimal, dan kesimpulan tentang hubungan dosis-respons sebaiknya dianggap sebagai kecenderungan. Rentang nilai pada kelompok P2 dan P3 yang sangat sempit juga menandakan bahwa perbedaan yang bermakna secara statistik dapat sejalan dengan selisih absolut yang kecil. Selisih median antara P1 dan P3, misalnya, hanya 0,007 satuan absorbansi. Makna biologisnya baru dapat dinilai apabila nilai absorbansi dikonversi menjadi konsentrasi IL-6.

Hasil menarik adalah tidak adanya perbedaan bermakna antara K+ dan P1 ($p = 0,095$). Pada dosis 50 mg, ekstrak etanol pare menghasilkan nilai absorbansi yang secara statistik tidak dapat dibedakan dari glibenklamid. Hal ini mendukung dugaan bahwa pada dosis tertinggi yang diuji, ekstrak memiliki efek yang mendekati obat standar terhadap penanda inflamasi ini. Walau demikian, tidak adanya perbedaan bermakna tidak dapat serta-merta dibaca sebagai kesetaraan efektivitas. Dengan lima ekor per kelompok, daya uji untuk mendeteksi perbedaan kecil terbatas, dan nilai p eksak 0,095 relatif dekat dengan batas kemaknaan. Sebaliknya, P2 dan P3 berbeda bermakna dari K+, yang berarti dosis yang lebih rendah belum menyamai kontrol positif.

Pola nilai pada kelompok K+ juga perlu dicermati. Rentang absorbansinya hanya 0,051 hingga 0,052, dan nilai minimum P1 (0,051) sama dengan nilai minimum K+. Rentang yang sangat sempit pada nilai yang rendah ini dapat mengindikasikan bahwa sinyal ELISA mendekati batas bawah pembacaan (*background*) alat. Jika demikian, perbedaan antara K+, P1, dan kelompok lain di zona rendah ini mungkin sebagian mencerminkan keterbatasan sensitivitas pembacaan, bukan hanya perbedaan biologis. Hal ini kembali menegaskan perlunya kurva standar dan nilai blanko agar absorbansi dapat dikoreksi dan dikonversi menjadi konsentrasi.

Perbandingan dengan hasil Ma et al. (2017) juga memperlihatkan pentingnya model. Pada model DM tipe 2 yang diinduksi diet tinggi lemak dan streptozotocin, penurunan IL-6 oleh ekstrak pare terjadi bersama perbaikan resistensi insulin melalui regulasi SOCS-3 dan JNK. Pada model aloksan, resistensi insulin bukan pendorong utama karena yang terjadi adalah kerusakan sel beta, sehingga kemungkinan besar mekanisme penurunan IL-6 oleh pare pada model ini lebih berkaitan dengan efek antioksidan dan penurunan beban hiperglikemia daripada perbaikan sensitivitas insulin. Dugaan ini menarik untuk diuji secara langsung pada penelitian berikutnya.

Kemungkinan Mekanisme

Efek antiinflamasi pare diduga berkaitan dengan senyawa bioaktifnya, yaitu flavonoid, polifenol, saponin, alkaloid, dan charantin. Senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menangkap radikal bebas dan menurunkan stres oksidatif, sehingga mengurangi rangsangan terhadap jalur inflamasi yang meningkatkan IL-6 (Haryanti & Gondo, 2025; Septi et al., n.d.). Secara *in vitro*, ekstrak pare dilaporkan menekan jalur MAPK/NF- κ B yang mengatur transkripsi gen sitokin proinflamasi (Kim et al., 2024). Di samping itu, efek hipoglikemik pare melalui peningkatan pemakaian glukosa di otot rangka, penghambatan penyerapan glukosa di usus, dan penekanan enzim glukoneogenesis (Parawansah et al., 2020) dapat menurunkan stimulus hiperglikemik terhadap inflamasi. Pergeseran profil sitokin ke arah Th2 pada tikus diabetes yang diberi jus pare (Fachinan et al., 2017) memperkuat gagasan bahwa pare memodulasi respons imun, meskipun IL-6 tidak diukur dalam studi tersebut. Penelitian ini tidak menguji jalur molekuler tersebut secara langsung, sehingga uraian di atas merupakan hipotesis yang perlu dibuktikan melalui studi lanjutan, misalnya dengan pengukuran ROS, ekspresi NF- κ B, atau panel sitokin lain.

Keterbatasan

Beberapa keterbatasan perlu diperhatikan dalam menafsirkan hasil. Pertama, luaran berupa nilai absorbansi, bukan konsentrasi IL-6, karena kurva standar tidak tersedia. Nilai absorbansi pada ELISA sandwich umumnya berkorelasi positif dengan konsentrasi analit, sehingga arah perbedaan dapat ditafsirkan, tetapi besaran perubahan dan hubungannya dengan nilai klinis tidak dapat ditentukan. Kedua, ukuran sampel kecil, yaitu lima ekor per kelompok, sehingga hasil rentan terhadap pengaruh nilai ekstrem, seperti nilai maksimum 0,165 pada kelompok K-. Ketiga, uji Mann-Whitney dilakukan pada sepuluh pasangan tanpa penyesuaian nilai p untuk perbandingan berganda. Dengan koreksi Bonferroni ($\alpha = 0,005$), nilai p eksak 0,008 tidak lagi memenuhi batas kemaknaan, sehingga hasil uji lanjut sebaiknya ditafsirkan sebagai temuan eksploratif. Keempat, hanya satu penanda inflamasi yang diperiksa dan tidak ada kelompok tikus normal tanpa induksi aloksan sebagai pembanding dasar. Kelima, kontrol negatif dalam penelitian ini adalah hewan diabetes tanpa terapi, bukan hewan sehat, sehingga kesimpulan tentang tingkat inflamasi relatif terhadap kondisi normal tidak dapat ditarik. Keenam, penelitian menggunakan tikus jantan, sehingga hasil belum tentu berlaku untuk betina, dan model aloksan menyerupai DM tipe 1 sehingga ekstrapolasi ke DM tipe 2 yang lebih lazim pada manusia memerlukan kehati-hatian.

Implikasi

Meskipun terbatas, temuan ini memberikan data awal bahwa ekstrak etanol buah pare dapat menurunkan nilai absorbansi IL-6 serum pada tikus diabetes dan bahwa dosis 50 mg per 200 g berat badan menunjukkan hasil yang paling mendekati glibenklamid. Bagi pengembangan fitofarmaka, hasil ini mendukung pertimbangan pare sebagai kandidat terapi pendamping yang menyasar komponen inflamasi pada diabetes. Pengujian lanjutan perlu mengukur konsentrasi IL-6 dengan kurva standar, menambah kelompok normal, memperbesar jumlah hewan, memperluas rentang dosis, mengukur parameter glikemik dan sitokin lain seperti TNF- α , serta menilai keamanan dan toksisitas ekstrak pada pemberian jangka panjang.

SIMPULAN DAN SARAN

Pemberian ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia* L.) memengaruhi nilai absorbansi IL-6 serum pada tikus Wistar model diabetes yang diinduksi aloksan. Uji Kruskal-Wallis menunjukkan perbedaan bermakna antarkelompok ($H = 22,587$; $p < 0,001$). Median absorbansi tertinggi terdapat pada kontrol negatif (0,102) dan terendah pada kontrol positif glibenklamid (0,052), sedangkan kelompok ekstrak 50, 30, dan 10 mg

masing-masing bernilai 0,056, 0,060, dan 0,063, yang menunjukkan kecenderungan penurunan seiring peningkatan dosis. Seluruh kelompok perlakuan berbeda bermakna dari kontrol negatif, dan dosis 50 mg tidak berbeda bermakna dari kontrol positif ($p = 0,095$). Temuan ini masih terbatas pada nilai absorbansi karena konsentrasi IL-6 tidak dapat dihitung, jumlah hewan kecil, dan uji berpasangan tidak dikoreksi untuk perbandingan berganda. Penelitian lanjutan dengan kurva standar, ukuran sampel lebih besar, kelompok normal, serta parameter inflamasi dan metabolik tambahan disarankan untuk mengonfirmasi efek dan menetapkan dosis optimal.

Berdasarkan temuan dan keterbatasan tersebut, peneliti selanjutnya disarankan: (a) menggunakan kurva standar dan blanko pada ELISA agar nilai absorbansi dapat dikonversi menjadi konsentrasi IL-6 dalam satuan yang bermakna secara biologis; (b) menambah jumlah hewan per kelompok dan menyertakan kelompok normal tanpa induksi alokan; (c) memperluas rentang dosis serta lama pemberian ekstrak untuk menetapkan dosis efektif minimum dan dosis optimal; (d) memeriksa penanda inflamasi dan metabolik lain, seperti TNF- α , IL-1 β , protein C-reaktif, dan glukosa darah, serta menerapkan koreksi untuk perbandingan berganda; dan (e) mengevaluasi keamanan ekstrak, termasuk toksisitas pada pemberian jangka panjang, sebelum pertimbangan pengembangan sebagai terapi pendamping pada diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Allah, A., Sabry, I., Mohamed, T., Mohamed, I., & Mohamed, S. (2012). *Study of the role of interleukin-6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients*. <https://www.researchgate.net/publication/221721179>
- Asif, R., Khalid, A., Mercantepe, T., Klisic, A., Rafaqat, S., Rafaqat, S., & Mercantepe, F. (2025). Role of interleukins in type 1 and type 2 diabetes. *Diagnostics*, 15(15), Article 1906. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15151906>
- Badawi, A., Klip, A., Haddad, P., Cole, D. E. C., Bailo, B. G., El-Sohemy, A., & Karmali, M. (2010). Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 3, 173-186.
- Bowker, N., Shah, R. L., Sharp, S. J., Luan, J., Stewart, I. D., Wheeler, E., Ferreira, M. A. R., Baras, A., Wareham, N. J., Langenberg, C., & Lotta, L. A. (2020). Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes. *EBioMedicine*, 61, Article 103062. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103062>
- Chen, Y. L., Qiao, Y. C., Pan, Y. H., Xu, Y., Huang, Y. C., Wang, Y. H., Geng, L. J., Zhao, H. L., & Zhang, X. X. (2017). Correlation between serum interleukin-6 level and type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 94, 14-20.

- Cronstein, B. N. (2007). Interleukin-6: A key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 65(Suppl. 1).
- Fachinan, R., Yessoufou, A., Nekoua, M. P., & Moutairou, K. (2017). Effectiveness of antihyperglycemic effect of *Momordica charantia*: Implication of T-cell cytokines. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, Article 3707046. <https://doi.org/10.1155/2017/3707046>
- Field, A. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS Statistics* (5th ed.). SAGE Publications.
- Ghasemi, A., & Zahediasl, S. (2012). Normality tests for statistical analysis: A guide for non-statisticians. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 10(2), 486-489.
- Haryanti, E., & Gondo, H. K. (2025). Pengaruh ekstrak pare (*Momordica charantia* L) terhadap ekspresi sitokin IL-4 dan IL-6 pada kultur sel trofoblas dalam kondisi hiperglikemik. *Jurnal EduNursing*, 9(1). <http://journal.unipdu.ac.id>
- Kim, H. R., Noh, E. M., Lee, S. H., Lee, S., Kim, D. H., Lee, N. H., Kim, S. Y., & Park, M. H. (2024). *Momordica charantia* extracts obtained by ultrasound-assisted extraction inhibit the inflammatory pathways. *Molecular and Cellular Toxicology*, 20(1), 67-74. <https://doi.org/10.1007/s13273-022-00320-3>
- Ma, C., Yu, H., Xiao, Y., & Wang, H. (2017). *Momordica charantia* extracts ameliorate insulin resistance by regulating the expression of SOCS-3 and JNK in type 2 diabetes mellitus rats. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 2170-2177. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1396350>
- Mahmudah, Z. (2016). *Uji efek antipiretik dan antiinflamasi ekstrak etanol buah pare (Momordica charantia L.) terhadap mencit jantan*.
- Notoatmodjo, S. (2018). *Metodologi penelitian kesehatan*. Rineka Cipta.
- Parawansah, P., Rahmawati, R., Sudayasa, I. P., Kholidha, A. N., Eso, A., & Nuralifah, N. (2020). Pengaruh fraksi ekstrak buah pare (*Momordica charantia* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotocin. *Majalah Farmasetika*, 4. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v4i0.25863>
- Rose-John, S. (2018). Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(2), Article a028415. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>
- Sastroasmoro, S., & Ismael, S. (2014). *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis* (5th ed.). Sagung Seto.
- Septi, K., Putri, A., Nurcahyani, N., Mumtazah, D. F., & Kanedi, M. (n.d.). Pengaruh pemberian ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia* L.) terhadap penurunan kadar gula darah dan gejala toksisitas pada mencit (*Mus musculus* L.). <https://journal.hasbaedukasi.co.id/index.php/jurmie>
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), Article a016295.
- Wati Dewi, R., Jauhar, M., Eswanti, N., & Alfiatur Rohmaniah, F. (2024). Terapi komplementer jus pare menurunkan kadar gula darah pada diabetesi. *Jurnal Ilmu Keperawatan dan Kebidanan*, 15, 286. <https://doi.org/10.26751/jikk.v>
- Wulandari, N. L. W. E., Udayani, N. N. W., Arman Anita Dewi, N. L. K., Putri Triansyah, G. A., Mahita Kumari Dewi, N. P. E., Ayu Putu Widiarsiani, I., & Sagung Sri Prabandari, A. A. (2024). Artikel review: Pengaruh pemberian induksi aloksan

terhadap gula darah tikus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 4(2).
<https://doi.org/10.37311/ijpe.v4i2.26494>

Yameny, A. A. (2024). Diabetes mellitus overview 2024. *Journal of Bioscience and Applied Research*, 10(3), 641-645. <https://doi.org/10.21608/jbaar.2024.382794>