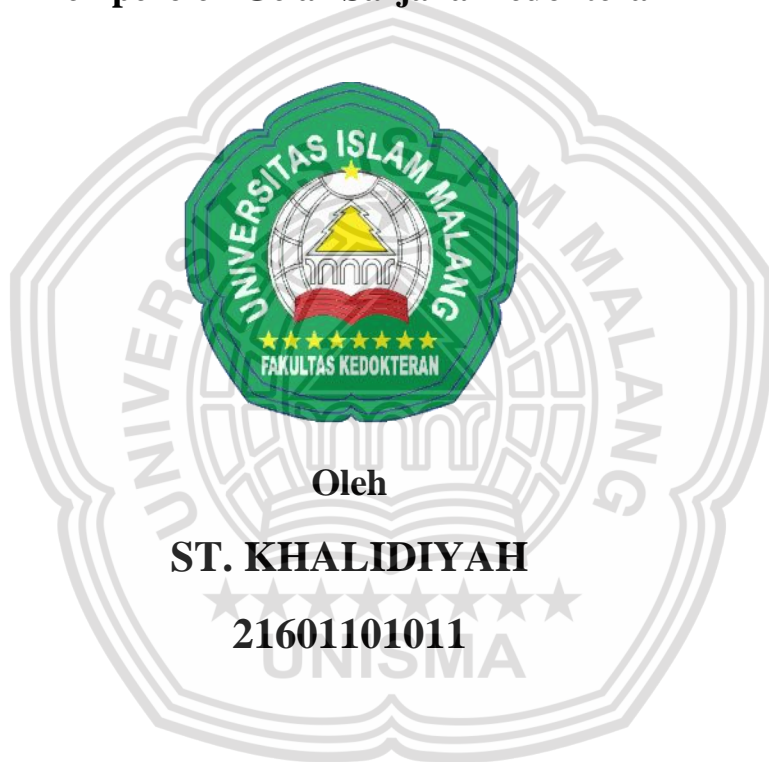




EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH
(*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR
SOD DAN MDA JANTUNG TIKUS MODEL
DIABETES MELITUS TIPE 2

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh

ST. KHALIDIYAH

21601101011

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2020

EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH
(*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR



**SOD DAN MDA JANTUNG TIKUS MODEL
DIABETES MELITUS TIPE 2**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

ST. KHALIDIYAH

21601101011

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2020

EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH

(*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR



**SOD DAN MDA JANTUNG TIKUS MODEL
DIABETES MELITUS TIPE 2**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

ST. KHALIDIYAH

21601101011

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2020

RINGKASAN

Khalidiyah, St. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Juli 2020. Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap Kadar SOD dan MDA Jantung Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2. Pembimbing 1: Yudi Purnomo. Pembimbing 2: Fenti Kusumawardhani Hidayah.

Pendahuluan: Hiperglikemia pada diabetes melitus (DM) meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berperan terhadap komplikasi kardiomiopati diabetik. Daun gedi merah dikenal memiliki efek antioksidan dan antihiperglikemia sehingga diharapkan dapat menghambat kerusakan oksidatif pada DM. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah dalam mencegah kerusakan oksidatif pada DM dengan mengamati kadar Superoxide Dismutase (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) jantung tikus model DM.

Metode: Tikus *Sprague Dawley* jantan berusia 4-6 minggu dibedakan menjadi 2 kelompok kontrol yakni kelompok kontrol normal (KN) dan kelompok kontrol diabetes melitus (KDM) dan 3 kelompok perlakuan yakni kelompok ekstrak etanol daun gedi merah (EEDGM) dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB (n=5 ekor). Hewan coba diinduksi diet tinggi lemak-fruktosa (DTLF) dan *Streptozotocin* (STZ) 25 mg/kgBB intraperitoneal *multiple dose*. Selanjutnya diberikan EEDGM 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB. Pengukuran kadar SOD dan MDA jantung menggunakan Elisa SOD *rat kit* dan Elisa MDA *rat kit*. Analisa data menggunakan One Way Anova dilanjutkan dengan uji BNT ($p<0,05$).

Hasil: Pemberian EEDGM dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB menghambat penurunan kadar SOD jantung berturut-turut sekitar 20%, 35% dan 20% dibandingkan kelompok KDM ($p<0,05$) sementara kadar MDA jantung diturunkan kurang lebih sekitar 5%, 6%, dan 10% ($p<0,05$). Induksi DTLF dan STZ pada kelompok KDM menurunkan kadar SOD jantung 1,5 kali lipat dan meningkatkan MDA jantung 2 kali lipat dibandingkan KN ($p<0,05$).

Kesimpulan: Pemberian EEDGM 200 – 800 mg/kgBB menghambat penurunan kadar SOD jantung dan menghambat peningkatan kadar MDA jantung tikus model DM.

Kata Kunci : *streptozotocin, diet tinggi lemak, diet tinggi fruktosa, stres oksidatif, diabetes, Abelmoschus manihot* (L.) Medik

SUMMARY

Khalidiyah, St. Medical Education Study Program. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, July 2020. Effect Ethanol Extract Of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik on Cardiac SOD Levels and Cardiac MDA Levels In Type 2 Diabetic Rat Model Supervisor 1: Yudi Purnomo. Supervisor 2: Fenti Kusumawardhani Hidayah.

Introduction: Hyperglycemic on diabetes melitus contribute to increase *reactive oxygen species* (ROS) contribute cardiomyopathy diabetic complication. *Abelmoschus manihot* (L.) Medik have been known as antioxidant effect and antihyperglycemia, it is expected to inhibit oxidative stress in DM. This research aimed to know about effect ethanol extract of red *Abelmoschus manihot* (L.) Medik on cardiac sod level and cardiac mda level in diabetic rat model.

Method: This study used *Sprague Dawley* male rats 6 weeks old, which were divided into 2 control groups (normal control and diabetes mellitus control groups) and 3 treatment groups (Ethanol extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik dose 200 mg/kgBB (P1), 400 mg/kgBB (P2) and 800 mg/kgBB (P3) groups) (n=5 rats). The rats were induced on a high-fat-fructose diet (HFFD) and STZ 25 mg/kgBB intraperitoneal multiple dose. Subsequently, ethanol extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik were given. Cardiac SOD and MDA levels were measured by using ELISA SOD and MDA rat kit. Data analyzed by using One Way ANOVA analysis and LSD ($p < 0,05$).

Result : Ethanol extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB and 800 mg/kgBB increase cardiac SOD percentage approximately 20%, 35% dan 20% compared by diabetes mellitus control group ($p < 0,05$) while the level of cardiac MDA decrease approximately 5%, 6%, dan 10% ($p < 0,05$). The induction of HFFD and STZ in the diabetes mellitus control group cardiac SOD levels one and half higher and cardiac MDA levels twice as low than normal control group ($p < 0,05$).

Conclusion: According to the result above, Ethanol extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB can increase cardiac SOD levels and decrease cardiac MDA levels in diabetic rat model.

Keywords: streptozotocin, high fat diet, high fructose diet, oxidative stress, diabetes, *Abelmoschus manihot* (L.) Medik

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Komplikasi kardiomiopati diabetik masih menjadi permasalahan kesehatan di dunia. Kardiomiopati diabetik merupakan komplikasi diabetes melitus (DM) yang menimbulkan perubahan struktur dan fungsi miokardium (Jia, *et al.* 2018). Prevalensi timbulnya komplikasi kardiomiopati pada pasien DM sebesar 9,9% dan menjadikannya sebagai komplikasi paling sering pada pasien DM (Einarson, *et al.* 2018). Beberapa bentuk dari komplikasi kardiomiopati diabetik antara lain penyakit jantung koroner dan gagal jantung (Jia, *et al.* 2018). Berdasarkan *United Kingdom National Diabetes Audit* pada tahun 2015-2016, jumlah kasus komplikasi kardiomiopati diabetik sebesar 2,7 juta. Setengah dari total kematian penderita diabetes melitus disebabkan oleh kardiomiopati diabetik (Gulsin, *et al.* 2018).

Kardiomiopati diabetik didasari oleh kondisi stres oksidatif. Peningkatan kadar glukosa darah kronik pada pasien DM meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang bersifat radikal bebas (Liu, *et al.* 2014). Peningkatan ROS tanpa diimbangi dengan pertahanan antioksidan yang memadai menimbulkan stress oksidatif (Li, *et al.* 2016). Keadaan stress oksidatif ditandai dengan penurunan antioksidan endogen lini pertama yaitu *superoxide dismutase* (SOD). SOD merupakan antioksidan enzimatik yang berperan sebagai katalisator reaksi dismutasi anion superoksida yang dihasilkan dari reaksi oksidasi oksigen dan bersifat radikal bebas (Nimse and Pal. 2015). Stress oksidatif juga dapat menimbulkan peroksidase lipid membrane sel dan membentuk produk akhir yang stabil berupa *Malondialdehyde* (MDA) (Tandi, *et al.* 2016).

Peroksidasi lipid membrane sel menyebabkan penurunan fungsi membran sel sebagai tempat difusi molekul antar sel sehingga meningkatkan risiko terjadinya jejas dan kematian sel (Shastry, 2011 ; Nurfadilah, *et al.* 2014) Kondisi stres oksidatif yang ditandai dengan penurunan SOD dan peningkatan kadar MDA menimbulkan kerusakan oksidatif jaringan yang berperan terhadap terjadinya kardiomiopati diabetik.

Pengendalian komplikasi kardiomiopati diabetik dapat dilakukan dengan pengendalian kadar glukosa darah. Oral anti diabetes (OAD) terbukti efektif untuk mengendalikan kadar glukosa darah, namun efek samping yang ditimbulkan merugikan pasien. OAD golongan biguanid dan sulfonilurea sering digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien DM (Dipiro *et al.* 2015). Namun, golongan metformin memiliki efek samping pada saluran pencernaan seperti dyspepsia dan diare sedangkan golongan sulfonilurea memiliki efek samping hipoglikemia dan peningkatan berat badan (PERKENI, 2015). Penggunaan OAD jangka panjang meningkatkan resiko efek samping obat, sehingga mendorong pencarian alternatif pengobatan untuk mengendalikan kadar glukosa darah. WHO merekomendasikan penggunaan bahan alam menjadi pilihan terapi penyakit degeneratif seperti diabetes melitus (WHO, 2008; Widowati, *et al.* 2014). Penggunaan bahan alam juga lebih diminati masyarakat karena alami, ekonomis, mudah didapat, dan memiliki efek samping yang lebih ringan sehingga diharapkan efektif mengendalikan DM dan komplikasinya (WHO, 2013)

Salah satu bahan alam yang dapat dipakai sebagai pengobatan anti diabetes adalah daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik). Daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) digunakan oleh masyarakat Sulawesi Utara sebagai obat tradisional untuk pengobatan kolesterol, tekanan darah tinggi, dan kencing manis

(Fattah, *et al.* 2014). Pada uji preklinik, daun gedi merah terdapat kandungan senyawa alkaloid yang berperan menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme regenerasi sel- β pancreas (Tandi, *et al.* 2016). Selain itu, flavonoid memiliki efek anti diabetes dengan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin pada sel otot, hepar, dan jaringan adiposa (Tandi, *et al.* 2016). Saponin berperan menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat pengosongan gaster sehingga penyerapan makanan menjadi lebih lama (Lin, *et al.* 2007). Hingga saat ini penelitian tentang daun gedi merah dalam menghambat komplikasi kardiomiopati diabetik belum pernah dilakukan. Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian tentang potensi daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) untuk menghambat kardiomiopati diabetik dengan mengamati kadar *Malondialdehyde* (MDA) dan *Superoxide Dismutase* (SOD).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) menghambat penurunan kadar SOD (*Superoxide Dismutase*) jantung tikus Diabetes Melitus Tipe 2?
2. Apakah ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) menghambat peningkatan kadar MDA (*Malondialdehyde*) jantung tikus Diabetes Melitus Tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan bertujuan antara lain untuk :

1. Mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap kadar SOD jantung tikus model Diabetes Melitus Tipe 2.

2. Mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap kadar MDA jantung tikus model Diabetes Melitus Tipe 2.

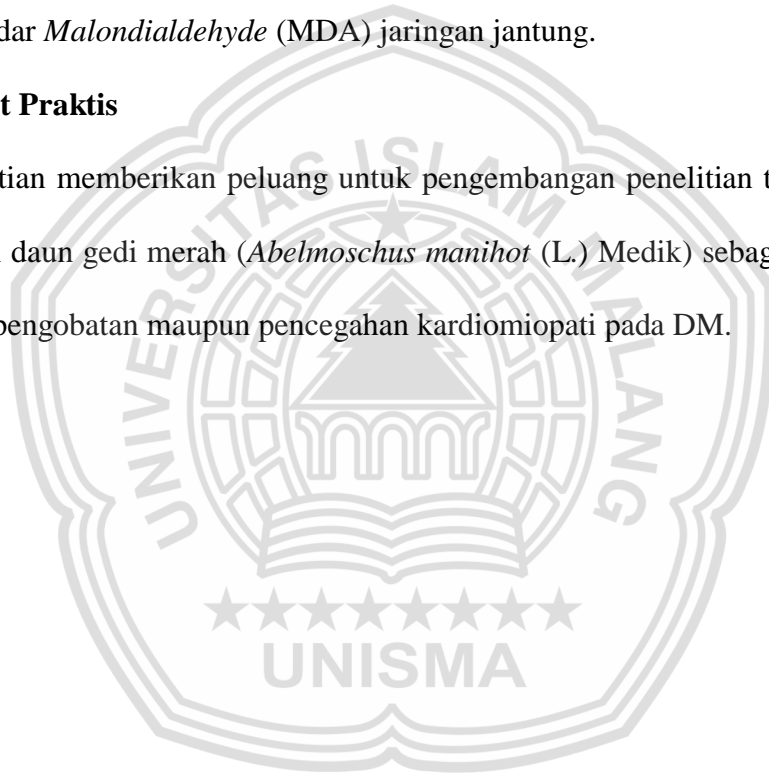
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian memberikan wawasan pengetahuan tentang efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) dalam menghambat komplikasi kardiomiopati pada DM melalui peningkatan kadar *Superoxide Dismutase* (SOD) dan penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA) jaringan jantung.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian memberikan peluang untuk pengembangan penelitian tentang efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) sebagai fitoterapi dalam upaya pengobatan maupun pencegahan kardiomiopati pada DM.



BAB VII

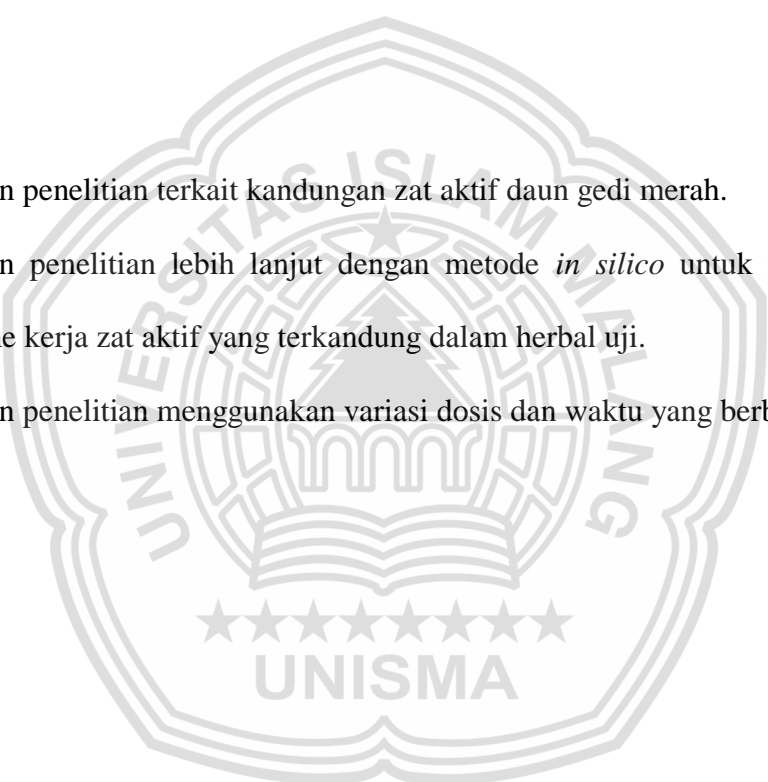
KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB dapat menghambat penurunan kadar SOD jantung tikus model DM.
2. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB dapat menghambat peningkatan kadar MDA jantung tikus model DM.

7.2 Saran

1. Melakukan penelitian terkait kandungan zat aktif daun gedi merah.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan metode *in silico* untuk mengetahui mekanisme kerja zat aktif yang terkandung dalam herbal uji.
3. Melakukan penelitian menggunakan variasi dosis dan waktu yang berbeda.



DAFTAR PUSTAKA

- Adyitia, A., Untari, E. K., & Wahdaningsih, S. (2016). Efek ekstrak etanol daun *Premna cordifolia* terhadap malondialdehida tikus yang dipapar asap rokok. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 1(2), 104-115.
- Agustikawati, N., Andayani, Y., & Suhendra, D. (2017). Uji Aktivitas Antioksidan Dan Penapisan Fitokimia Dari Ekstrak Daun Pakoasi Dan Kluwih Sebagai Sumber Antioksidan Alami. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 3(2).
- Aimanah, U., Mulyati, M., & Gussasi, A. (2017, September). Analysis Of Gedi Leaf (*Abelmoschus Manihot L.*) As Functional Drinking Tea. In *2nd International Conference On Education, Science, And Technology (ICEST 2017)*. Atlantis Press.
- Amandari, E. (2018). SGLT-2 Inhibitor: Pilihan Terapi Baru Untuk Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Hang Tuah Medical Journal*, 16(1), 28-36.
- AMBU, Y. L. (2018). *Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (Abelmoschus manihot L. Medik) Terhadap Penurunan Kadar Bun Dan Kreatinin Serum Pada Tikus Diabetes Nefropati Yang Diinduksi Streptozotocin-Nikotinamid* (Doctoral dissertation, Universitas Setia Budi Surakarta).
- American Diabetes Association (2015) *Diabetes Care*, 38(Supplement 1): S8-S16. <https://doi.org/10.2337/Dc15-S005>
- American Diabetes Association. (2009). Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33(Supplement_1), S62–S69. Doi:10.2337/Dc10-S062

- Anderson, R. H., Razavi, R., & Taylor, A. M. (2004). Cardiac Anatomy Revisited. *Journal Of Anatomy*, 205(3), 159-177.
- Ansley, D. M., & Wang, B. (2013). Oxidative Stress And Myocardial Injury In The Diabetic Heart. *The Journal Of Pathology*, 229(2), 232-241.
- Arackal, A., & Alsayouri, K. (2019). Histology, Heart. In *Statpearls [Internet]*. Statpearls Publishing.
- Arief, H., & Widodo, M. A. (2018). Peranan Stres Oksidatif Pada Proses Penyembuhan Luka. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5(2), 22-28
- Arifin, R., Kurniawan, J., & Rheza, M. (2015). All New" D'CITI RAT": Inovasi, Revitalisasi dan Pengadaan Pada" D'CITI RAT". *Program Kreativitas Mahasiswa-Kewirausahaan*.
- Auliya, P., Oenzil, F., & Rofinda, Z. D. D. (2016). Gambaran Kadar Gula Darah pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang Memiliki Berat Badan Berlebih dan Obesitas. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(3)
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, And Signaling Mechanisms Of Malondialdehyde And 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2014.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative Stress And Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9-19.
- Bluestone, J. A., Herold, K., & Eisenbarth, G. (2010). Genetics, Pathogenesis And Clinical Interventions In Type 1 Diabetes. *Nature*, 464(7293), 1293-1300.

- Boden, G., & Laakso, M. (2004). Lipids And Glucose In Type 2 Diabetes: What Is The Cause And Effect?. *Diabetes Care*, 27(9), 2253-2259.
- Decroli, E. (2019). Diabetes Melitus Tipe 2. A. Kam, Yanne Pradwi Efendi, Garri Prima Decroli, & A. Rahmadi, Eds.)(1st Ed.). Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Delarue, J., & Magnan, C. (2007). Free Fatty Acids And Insulin Resistance. *Current Opinion In Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 10(2), 142-148.
- Dewantara, I. K. G. D., Gunawan, I. W. G., & Wirajana, I. N. Uji Potensi Ekstrak Etanol Daun Gedi (*Abelmoschus Manihot L.*) Terhadap Aktivitas Antioksidan Dan Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. *Cakra Kimia (Indonesian E-Journal Of Applied Chemistry)*, 5(2), 94-101.
- Dipiro, J.T., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., Dipiro, C.V., 2015, *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*, The McGraw-Hill Companies, United States Of America.
- Dupas, J., Goanvec, C., Feray, A., Guernec, A., Alain, C., Guerrero, F., & Mansourati, J. (2016). Progressive Induction Of Type 2 Diabetes: Effects Of A Reality–Like Fructose Enriched Diet In Young Wistar Rats. *Plos One*, 11(1).
- Durruty, P., Sanzana, M., & Sanhueza, L. (2019). Pathogenesis Of Type 2 Diabetes Mellitus. In *Type 2 Diabetes*. Intechopen
- Edelstein, Sari Phd, RD&Herbold, H. Nancie Edd, RD. (2012). *Buku Saku Nutrisi (Rapid For Nurses: Nutrition)*. Jakarta : Buku Penerbit Kedokteran EGC

- Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C., & Panton, U. H. (2018). Prevalence Of Cardiovascular Disease In Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review Of Scientific Evidence From Across The World In 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 83.
- El-Beltagi, H. S., & Mohamed, H. I. (2013). Reactive Oxygen Species, Lipid Peroxidation And Antioxidative Defense Mechanism. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 41(1), 44-57.
- Fathmi, A. (2012). *Hubungan Indeks Massa Tubuh Dengan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Umum Daerah Karanganyar* (Doctoral Dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta).
- Fattah, Y. R., Kamu, V. S., Runtuwene, M. R., & Momuat, L. I. (2014). Identifikasi Barcode Tumbuhan Gedi Merah (*Abelmoschus Manihot* L. Medik) Dan Gedi Hijau (*Abelmoschus Moschatus*) Berdasarkan Gen Matk. *Jurnal MIPA*, 3(2), 120-124.
- Frankilwati, D.A.M., Sudaryanto, A. & Setiyadi, N.A., 2013. Hubungan Antara Pola Makan, Genetik, Dan Kebiasaan Olahraga Terhadap Kejadian Diabetes Melitus Tipe II Di Wilayah Kerja Puskesmas Nusukan, Banjarsari.
- Genyk. S.M. (2018). Mechanism Development Of Diabetic Microangiopathy And Opportunity Of Diabetic Warning. *Galician Medical Journal* 2018 Vol. 25, Issue 2, E201828 DOI: 10.21802/Gmj.2018.2.8
- Ghasemi, A., Khalifi, S., & Jedi, S. (2014). Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Rat Model Of Type 2 Diabetes. *Acta Physiologica Hungarica*, 101(4), 408-420.

- Gulsin, G. S., Athithan, L., & Mccann, G. P. (2019). Diabetic Cardiomyopathy: Prevalence, Determinants And Potential Treatments. *Therapeutic Advances In Endocrinology And Metabolism*, 10, 2042018819834869.
- Hasanah, U. (2013). Insulin Sebagai Pengatur Kadar Gula Darah. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 11(2).
- He, S. M., Chan, E., & Zhou, S. F. (2011). ADME properties of herbal medicines in humans: evidence, challenges and strategies. *Current Pharmaceutical Design*, 17(4), 357-407.
- Hinton, R. B., & Yutzey, K. E. (2011). Heart Valve Structure And Function In Development And Disease. *Annual Review Of Physiology*, 73, 29-46.
- Holt, R.I., Cockram, C., Flyvbjerg, A. And Goldstein, B.J. Eds., 2017. Textbook Of Diabetes. John Wiley & Sons.
- Indonesia, P. E. (2015). Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia. *Pb. Perkeni*.
- Indradi, R. B., Moektiwardojo, M., & Hendriani, R. (2018). Topical Anti-inflammatory Activity of Gedi Leaves Extract Gel (*Abelmoschus manihot* L.) on Carrageenan-induced Paw Edema in Male Wistar Albino Rat. *Research Journal of Chemistry and Environment*. Vol, 22, 9.
- IT IS. Diakses Pada [Januari, 27, 2020], Dari Integrated Taxonomic Information System On-Line Database, [Http://Www.Itis.Gov](http://www.Itis.Gov).
- Jia, G., Hill, M. A., & Sowers, J. R. (2018). Diabetic Cardiomyopathy: An Update Of Mechanisms Contributing To This Clinical Entity. *Circulation Research*, 122(4), 624-638.

- Junqueira L.C., J.Carneiro, R.O. Kelley. 2007. Histologi Dasar. Edisi Ke-5. Tambayang J., Penerjemah. Terjemahan Dari Basic Histology. EGC. Jakarta.
- Kahanovitz, L., Sluss, P. M., & Russell, S. J. (2017). Type 1 Diabetes—A Clinical Perspective. *Point Of Care*, 16(1), 37.
- Kemenkes, R. I. (2014). Infodatin. *Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Diabetes Mellitus. Jakarta: Kemenkes RI. Diakses Dari Www. Depkes. Go. Id/Resources/Download/Pusdatin/Ifodatin-Diabetes-Pdf Tanggal, 7.*
- Khaira, K. (2016). Menangkal Radikal Bebas Dengan Anti-Oksidan. *Sainstek: Jurnal Sains Dan Teknologi*, 2(2), 183-187.
- Kumar, A., Goel, M. K., Jain, R. B., Khanna, P., & Chaudhary, V. (2013). India Towards Diabetes Control: Key Issues. *The Australasian Medical Journal*, 6(10), 524.
- Kumar, V., Abbas, A.K. And Aster, J.C., 2017. *Robbins Basic Pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Li, S., Hong, M., Tan, H. Y., Wang, N., & Feng, Y. (2016). Insights Into The Role And Interdependence Of Oxidative Stress And Inflammation In Liver Diseases. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2016.
- Lin-Lin, W., Xin-Bo, Y., Zheng-Ming, H., He-Zhi, L., And Guang-Xia, W. 2007. In Vivo And In Vitro Antiviral Activity Of Hyperoside Extracted From *Abelmoschus Manihot (L) Medic*. *Acta Pharmacol Sin*28 (3):404-409.

- Liu, Q., Wang, S., & Cai, L. (2014). Diabetic Cardiomyopathy And Its Mechanisms: Role Of Oxidative Stress And Damage. *Journal Of Diabetes Investigation*, 5(6), 623-634.
- Lunga, N. (2016). Karakterisasi Morfologis Beberapa Varietas *Abelmoschus Manihot* L. Di Jayapura. *SAINS: Jurnal MIPA Dan Pengajarannya*, 16(2).
- Mercedes, A. (2017). Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah Dan Daun Semak Bunga Putih Tikus Induksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 14(2), 159-166.
- Marks, D. B., Marks, A. D., & Smith, C. M. (2000). Biokimia Kedokteran Dasar : Sebuah Pendekatan Klinis edisi 1. Jakarta: Buku Kedokteran EGC
- Miller, A., & Adeli, K. (2008). Dietary Fructose And The Metabolic Syndrome. *Current Opinion In Gastroenterology*, 24(2), 204-209.
- Moris, D., Spartalis, M., Tzatzaki, E., Spartalis, E., Karachaliou, G. S., Triantafyllis, A. S., ... & Theocharis, S. (2017). The role of reactive oxygen species in myocardial redox signaling and regulation. *Annals of translational medicine*, 5(16).
- Muhammad, A. (2018). Resistensi Insulin dan Disfungsi Sekresi Insulin Sebagai Faktor Penyebab Diabetes Melitus Tipe 2. Ternate: Jurnal Kesehatan Masyarakat.
- Murwani, S., Ali, M., & Muliarta, K. (2013). Diet Aterogenik Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 22(1), 6-9.

- Nimse, S. B., & Pal, D. (2015). Free Radicals, Natural Antioxidants, And Their Reaction Mechanisms. *Rsc Advances*, 5(35), 27986-28006.
- Nobertson, R., Indah, N, P., & Kenta, Y. S. (2018). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot (L.)*). Palu Sulawesi Tengah. *Farmokologika: Jurnal Farmasi*, 15(1), 63-71.
- Nugraheni, K., 2012. Pengaruh Pemberian Minyak Zaitun Ekstra Virgin Terhadap Profil Lipid Serum Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Strain Sprague Dawley Hiperkolesterolemia. *Fakultas Kedokteran. Universitas Diponegoro. Semarang*.
- Nugroho, A. E. (2006). Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi Dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas*, 7(4), 378-382.
- Nugroho, S. (2012). Pencegahan Dan Pengendalian Diabetes Melitus Melalui Olahraga. Yogyakarta. FIK Universitas Negeri Yogyakarta
- Nurfadilah, L. D. (2014). *Pengaruh Pemberian Minyak Deep Frying Terhadap Perubahan Histopatologi Jantung Pada Tikus Putih (Rattus Novergicus Strain Wistar)* (Doctoral Dissertation, University Of Muhammadiyah Malang).
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 Diabetes Mellitus: A Review Of Current Trends. *Oman Medical Journal*, 27(4), 269.
- Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B. (2013). The Pathogenesis And Pathophysiology Of Type 1 And Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal Of Physiology And Pathophysiology*, 4(4), 46-57.

- Pan, X., Du, L., Tao, J., Jiang, S., Qian, D., & Duan, J. (2017). Dynamic changes of flavonoids in *Abelmoschus manihot* different organs at different growth periods by UPLC–MS/MS. *Journal of Chromatography B*, 1059, 21-26.
- Papodi, N. N. (2014). Pengaruh Ekstrak Daun Gedi (*Abelmoschus Manihot* L.) Terhadap Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar Dengan Diet Aterogenik. *Ebiomedik*, 2(1).
- Pappachan, J. M., Varughese, G. I., Sriraman, R., & Arunagirinathan, G. (2013). Diabetic Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnostic Evaluation And Management. *World Journal Of Diabetes*, 4(5), 177.
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free Radicals, Antioxidants In Disease And Health. *International Journal Of Biomedical Science: IJBS*, 4(2), 89.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, And Their Implication In Various Diseases. *Indian Journal Of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11-26.
- Pine, A. T. D., Alam, G., & Attamimi, F. (2017). Standarisasi Mutu Ekstrak Daun Gedi (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) dan Uji Efek Antioksidan dengan Metode DPPH. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 3(3), 111-128
- Purnomo, Y., 2018. Potensi Toleransi Oral Glukosa Ekstrak Biji Kedelai (*Glycine max*), Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) dan Kombinasinya pada Tikus Model Diabetes. *Jurnal Kesehatan Islam: Islamic Health Journal*, 7(01).
- Prawira, J. A. (2015). Perbandingan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dan Heksana dari Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot*). *Jurnal MIPA*, 4(1), 5-9.

- Proks, P., Reimann, F., Green, N., Gribble, F., & Ashcroft, F. (2002). Sulfonylurea Stimulation Of Insulin Secretion. *Diabetes*, 51(Suppl 3), S368-S376.
- Rahayu, A., & Rodiani, R. (2016). Efek Diabetes Melitus Gestasional Terhadap Kelahiran Bayi Makrosomia. *Jurnal Majority*, 5(4), 17-22.
- Rehman, I., & Rehman, A. (2019). Anatomy, Thorax, Heart.
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The Mechanisms Of Action Of Metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577-1585.
- Rindengan, E. R., Abdassah, M., & Chaerunisaa, A. Y. (2018). Isolation And Characterization Of Physicochemical Properties Of Mucilago Gedi Leaf (*Abelmoschus Manihot* L. Medik). *Indonesian Journal Of Pharmaceutical Science And Technology*, 5(3), 100-106.
- Riyanti, H., Simanjutak, S. B. I., & Winarsi, H. (2014). Aktivitas Glutation Peroksidase Dan Kadar Gula Darah Tikus Diabetes Yang Diberi Ekstrak Daun Kapulaga (*Amomum Cardamomum*). *Scripta Biologica*, 1(2), 153-156.
- Roglic, G. (2016). WHO Global Report On Diabetes: A Summary. *International Journal Of Noncommunicable Diseases*, 1(1), 3.
- Saddala, R. R., Thopireddy, L., Ganapathi, N., & Kesireddy, S. R. (2013). Regulation Of Cardiac Oxidative Stress And Lipid Peroxidation In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Treated With Aqueous Extract Of *Pimpinella Tirupatiensis* Tuberous Root. *Experimental And Toxicologic Pathology*, 65(1-2), 15-19.
- Setiawan Dan Suhartono. (2007). Peroksidasi Lipid Dan Penyakit Terkait Stres Oksidatif Pada Bayi Prematur. Banjarbaru. Department Of Medical

Chemistry-Study Group Of Free Radical And Nature Product, Lambung Mangkurat Medical School.

Sherwood, L. 2014. Fisiologi Manusia : Dari Sel Ke Sistem. Edisi 8. Jakarta: EGC

Shirwaikar, A., Rajendran, K., & Barik, R. (2006). Effect of aqueous bark extract of *Garuga pinnata* Roxb. in streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. *Journal of ethnopharmacology*, 107(2), 285–290.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.012>.

Subandrate, S., Sinulingga, S., Wahyuni, S., Altiyan, M. F., & Fatmawati, F. (2016). Antioxidant Potential Of *Lansium Domesticum* Corr. Seed Extract In White Male Rat (*Rattus Novergicus*) Induced By Alcohol. *Molekul*, 11(1), 1-8.

Subekti I., 2009. Buku Ajar Penyakit Dalam: Neuropati Diabetik, Jilid III, Edisi 4, Jakarta: FK UI Pp. 1948.

Sutjajo, A. (2018). Adiponektin High Molecular Weight dan Kekakuan Vaskular di Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 Terkait Gabungan Glimperide Metformin Dosis Tetap. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*, 21(2), 120-124.

Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., ... & Mcelvaine, A. T. (2017). Differentiation Of Diabetes By Pathophysiology, Natural History, And Prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241-255.

Tambunan, S., Malik, Z. And Ismawati, I., 2015. *Histopatologi Aorta Torasika Tikus Putih (Rattus Norvegicus Strain Wistar) Jantan Setelah Pemberian Diet Aterogenik Selama 12 Minggu* (Doctoral Dissertation, Riau University).

- Tandi, J., Muthi'ah, H. Z., Yuliet, Y., & Yusriadi, Y. (2016). Efektivitas Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Glukosa Darah, Malondialdehid, 8-Hidroksi-Deoksiganosin, Insulin Tikus Diabetes. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 3(4), 264-276.
- Tatto D., Dewi NP., Tibe F. (2017). Efek Antihiperkolesterol Dan Antihiperghikemik Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus Acidus* (L.) Skeels) Padatikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Hiperkolesterol Diabetes. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal Of Pharmacy)*, 3(2), 157-164.
- Tan, Y., Zhang, Z., Zheng, C., Wintergerst, KA, Keller, BB, & Cai, L. (2020). Mekanisme Kardiomiopati Diabetes dan Strategi Terapeutik Potensial : Bukti Praklinis dan Klinis. *Ulasan Alam Kardiologi*, 1-23
- Teroreh, M., Rahardjo, S., Hastuti, P., & Murdiati, A. (2015). Ekstraksi daun gedi (*Abelmoschus Manihot* L) secara sekuensial dan aktivitas antioksidannya. *Agritech*, 35(3), 280-287.
- Tiwari, B. K., Pandey, K. B., Abidi, A. B., & Rizvi, S. I. (2013). Markers Of Oxidative Stress During Diabetes Mellitus. *Journal Of Biomarkers*, 2013.
- Tjandrawinata, R. R. (2016). Patogenesis Diabetes Tipe 2: Resistensi Defisiensi Insulin. *Dexa Laboratories Of Biomolecular Science*, 4.
- Todarwal, A., Jain, P., & Bari, S. (2011). *Abelmoschus Manihot* Linn: Ethnobotany, Phytochemistry And Pharmacology. *Asian Journal Of Traditional Medicines*, 6(1), 1-7.

- Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. (2006). Free Radicals, Metals And Antioxidants In Oxidative Stress-Induced Cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40.
- Voulgari, C., Papadogiannis, D., & Tentolouris, N. (2010). Diabetic Cardiomyopathy: From The Pathophysiology Of The Cardiac Myocytes To Current Diagnosis And Management Strategies. *Vascular Health And Risk Management*, 6, 883.
- Wahdaningsih, S., Setyowati, E. P., & Wahyuono, S. (2011). Free Radical Scavenging Activity Of (Alsoiphila Glauca J. Sm). *Majalah Obat Tradisional*, 16(3), 156-160.
- Waris, R., AM, E. D. P., & Najib, A. (2016). Radical scavenging activity of leaf extract of edible Hibiscus (Abelmoschus manihot (L.) Medik) using 1, 1-Diphenyl-2-Picryl Hydrazil (DPPH). *International Journal of PharmTech Research*, 9(6), 343-347.
- Werdhasari, A. (2014). Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. Pusat Biomedis Dan Teknologi Dasar Kesehatan Balitbangkes. Kemenkes RI.
- Widowati, W. (2008). Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes. *Maranatha Journal Of Medicine And Health*, 7(2).
- Wilson, R. D., & Islam, M. S. (2012). Fructose-Fed Streptozotocin-Injected Rat: An Alternative Model For Type 2 Diabetes. *Pharmacological Reports*, 64(1), 129-139.
- World Health Organization. (2019). Classification Of Diabetes Mellitus.
- World Health Organization. (2019). Definition Of Diabetes Mellitus.

- World Health Organization. (2013). Who Traditional Medicine Strategy 2014-2023. Geneva: World Health Organization.
- Wulansari, D. D., & Wulandari, D. D. (2018). Pengembangan Model Hewan Coba Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Induksi Diet Tinggi Fruktosa Intragastrik. *Media Pharmaceutica Indonesiana (MPI)*, 2(1), 41-47.
- Xiang X1, Wang Z, Zhu Y, Bian L, Yang Y. 2010. Dosage Of Streptozocin In Inducing Rat Model Of Type 2 Diabetes Mellitus. 39(2):138-42.
- Yan, L. J. (2014). Pathogenesis Of Chronic Hyperglycemia: From Reductive Stress To Oxidative Stress. *Journal Of Diabetes Research*, 2014.
- Yau, M., Maclaren, N. K., & Sperling, M. (2018). Etiology And Pathogenesis Of Diabetes Mellitus In Children And Adolescents. In *Endotext [Internet]*. Mdtex. Com, Inc..
- Yunir Dan Soebardi. 2017. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta (ID): Penerbitan Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Zhang, M., Lv, X. Y., Li, J., Xu, Z. G., & Chen, L. (2009). The Characterization Of High-Fat Diet And Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Experimental Diabetes Research*, 2008.
- Zulaikhah, S. T. (2017). The Role Of Antioxidant To Prevent Free Radicals In The Body. *Sains Med J Med Heal*, 8(1).

