

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH  
(*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR  
*Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) GINJAL DAN  
JUMLAH NEKROSIS SEL EPITEL GLOMERULUS  
GINJAL PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS  
TIPE 2**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**RIKA NURASIDAH**

**21601101024**

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

**2020**

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH  
(*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR  
*Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) GINJAL DAN  
JUMLAH NEKROSIS SEL EPITEL GLOMERULUS  
GINJAL PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS  
TIPE 2**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**RIKA NURASIDAH**

**21601101024**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2020**

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH  
(*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR  
*Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) GINJAL DAN  
JUMLAH NEKROSIS SEL EPITEL GLOMERULUS  
GINJAL PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS  
TIPE 2**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

RIKA NURASIDAH

21601101024

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2020**



## SKRIPSI

EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) GINJAL DAN JUMLAH NEKROSIS SEL EPITEL GLOMERULUS GINJAL PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2

Oleh  
**RIKA NURASIDAH**  
21601101024

Telah Dipertahankan Di Depan Penguji  
Pada Tanggal 15 September 2020  
Dan Dinyatakan Memenuhi Syarat

Menyengui  
Komisi Pembimbing

Ketua (Pembimbing I)

Anggota (Pembimbing II)



DR. H. Yudi Purmono, S.Si., Apt., M.Kes.  
NPP. 205.02.00005

drg. Hj. Helmin Elyani, M.Kes.  
NPP. 142812197232236



Malang, 19 September 2020  
Program Studi Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang  
Dekan

dr. Rahma Trihana, M.Kes., PhD  
NPP. 205.02.00001

JUDUL SKRIPSI:

Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik)  
Terhadap Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) Ginjal dan Jumlah  
Nekrosis Sel Epitel Glomerulus Ginjal Pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2

Nama Mahasiswa : Rika Nurasidah  
NIM : 21601101024  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Fakultas : Kedokteran

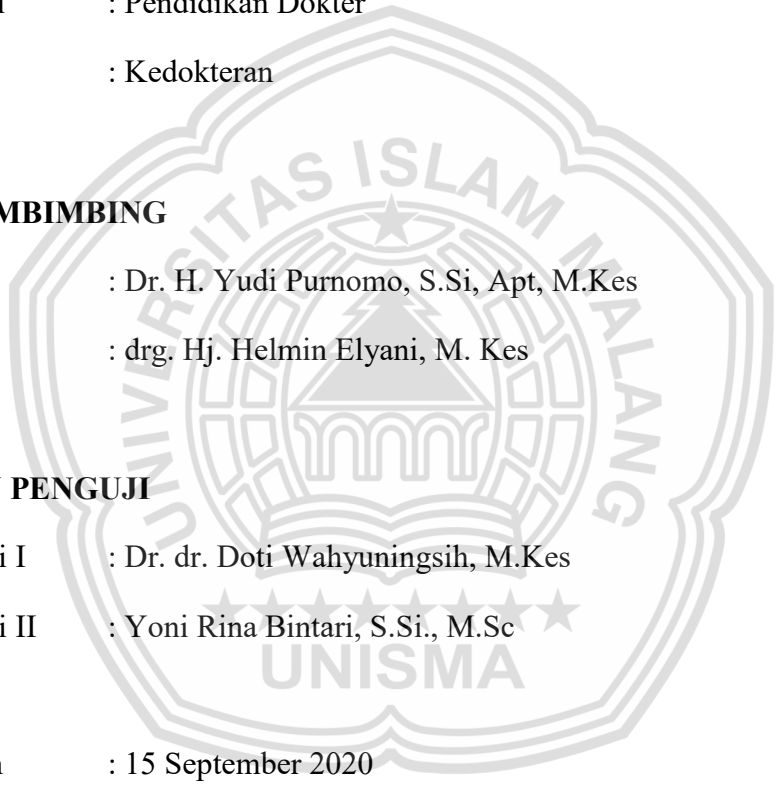
**KOMISI PEMBIMBING**

Ketua : Dr. H. Yudi Purnomo, S.Si, Apt, M.Kes  
Anggota : drg. Hj. Helmin Elyani, M. Kes

**TIM DOSEN PENGUJI**

Dosen Penguji I : Dr. dr. Doti Wahyuningsih, M.Kes  
Dosen Penguji II : Yoni Rina Bintari, S.Si., M.Sc

Tanggal Ujian : 15 September 2020  
SK Penguji : 088/A341/U.10/D/A.06/III/2020





### PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam naskah SKRIPSI ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah SKRIPSI ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiaris, saya bersedia SKRIPSI ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (SARJANA KEDOKTERAN) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku (UU No. 20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 2 dan pasal 70).

Malang, 19 September 2020

Mahasiswa



Nama : Rika Nuraidah

NPM : 21601101024

PS : Kedokteran FK UNISMA

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas rahmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga penyusunan Tugas Akhir penelitian yang berjudul “**Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) Ginjal dan Jumlah Nekrosis Sel Epitel Glomerulus Ginjal Pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2**” ini dapat terselesaikan dengan lancar.

Judul di atas berangkat dari keingintahuan penulis terhadap efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik ) terhadap kadar TNF- $\alpha$  ginjal dan jumlah nekrosis sel epitel glomerulus pada tikus model diabetes melitus tipe 2. Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan dapat berguna bagi masyarakat.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan Tugas Akhir ini masih banyak terdapat kekurangan di dalamnya. Kritik dan saran untuk penyempurnaan penyusunan Tugas Akhir ini sangat penulis harapkan, sehingga nantinya dapat memberikan hasil yang lebih baik.

Malang, September 2020

Penulis

## RINGKASAN

**Nurasidah, Rika.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, September 2020. Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) Ginjal dan Jumlah Nekrosis Sel Epitel Glomerulus Ginjal Pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2. Pembimbing 1: Yudi Purnomo. Pembimbing 2: Helmin Elyani.

**Pendahuluan:** Hiperglikemia kronis pada diabetes melitus (DM) berkontribusi terhadap peningkatan kerusakan organ ginjal melalui mekanisme inflamasi. Daun gedi merah dikenal memiliki efek antidiabetik. Penelitian tentang ekstrak etanol daun gedi merah untuk mencegah kerusakan ginjal akibat DM masih jarang dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek ekstrak etanol daun gedi merah terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan jumlah nekrosis sel epitel glomerulus ginjal tikus model DM Tipe 2 (DMT-2).

**Metode:** Tikus *sprague dawley* jantan berusia 4-6 minggu (n=25 ekor) yang terbagi dalam kelompok kontrol normal (KN), kontrol DM (KDM), kelompok Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (EEDGM) dosis I (200mg/kgBB), II (400mg/kgBB), dan III (800 mg/kgBB). Hewan coba diinduksi DTLF dan STZ 25 mg/kgBB. Pemberian EEDGM selama 4 minggu. Pengukuran kadar TNF- $\alpha$  ginjal menggunakan *TNF- $\alpha$  rat kit* dan pengukuran jumlah sel nekrosis ginjal melalui perhitungan proporsi (%). Analisa data menggunakan One Way Anova dilanjutkan dengan uji LSD (p<0,05).

**Hasil:** Induksi diet tinggi lemak dan fruktosa (DTLF) dan *Streptozotocin* (STZ) meningkatkan kadar TNF- $\alpha$  ginjal sebesar 3% dan 3 kali lipat peningkatan jumlah nekrosis sel epitel glomerulus. Pemberian EEDGM dosis I,II, dan III menghambat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  ginjal berturut-turut 2%, 3%, dan 4% dibandingkan kelompok KDM (p<0,05). Sedangkan pemberian Ekstrak DGM dosis I,II, dan III menghambat jumlah nekrosis sel epitel glomerulus ginjal sebesar 20%, 25%, dan 7% dibandingkan KDM (p<0,05).

**Kesimpulan:** Pemberian Extract DGM menghambat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  ginjal dan jumlah nekrosis sel epitel glomerulus pada tikus model diabetes melitus.

**Kata Kunci:** *Diabetes melitus, Tumor Necrosis Alpha, Inflamasi, Nekrosis*



## SUMMARY

**Nurasidah, Rika.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, September 2020. Effect Ethanol Extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik On Renal Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) Levels And Glomerular Epithelial Cell Necrosis Level In Type 2 Diabetes Mellitus Rat Model. Supervisor 1: Yudi Purnomo. Supervisor 2: Helmin Elyani.

**Introduction :** Hyperglycemia chronic is the related complications are associated with long-term damage and failure of kidney. *Abelmoschus manihot* (L.) Medik has potential as antidiabetic that are used as prevent diabetic nephropathy complication has never been studied. This study aims to determine the effect ethanol extract of red *Abelmoschus manihot* (L.) Medik could decreased on renal TNF- $\alpha$  level and the number of necrosis of renal glomerular epithelial cells in diabetic rat model.

**Methods :** This study use 4-6-weeks-old *Sprague dawley* male rats which divided into normal group, diabetes mellitus group, and ethanol extracts of geddi merah leaves doses 200 mg/kgBW, 400 mg/kgBW, 800 mg/kgBW (n = 5 rats). The rats were induced HFFD and STZ injection i.p. The rats were administrated orally Extract DGM for 4 weeks. The level of TNF-Alfa kidney was measured using *TNF- $\alpha$  rat kit* on, while necrosis of the renal glomerular epithelial cells uses the ratio formula in (%). Statistical analysis using One Way ANOVA continued with LSD test (p < 0.05).

**Results :** DTLF and STZ induction increases TNF- $\alpha$  kidney levels and necrosis of renal glomerular epithelial cells. Extract DGM dose 200, 400, and 800mg/kgBW inhibit the increase TNF- $\alpha$  kidney levels approximately 2%, 3%, and 4%. Extract DGM doses 200, 400, and 800mg/kgBW significantly decreased glomerular renal epithelial cell necrosis in rats with DM of 20%, 25%, and 7%.

**Conclusion :** Ethanolic extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik could inhibit the increase in TNF- $\alpha$  kidney levels and decreased necrosis of glomerular epithelial cells

**Keywords:** *Diabetes mellitus, Tumor Necrosis Alpha, Inflammation, Necrosis*

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Komplikasi nefropati pada diabetes melitus (DM) masih menjadi permasalahan kesehatan di dunia. Nefropati Diabetik (ND) merupakan sindrom klinik pada pasien DM yang menimbulkan *end-stage renal disease* (ESRD) ditandai dengan adanya makroalbuminuria persisten (Nazar Chaudhary, 2014). Antara tahun 2009 – 2011, ESRD merupakan komplikasi ND yang terjadi pada 60% pasien DM di Malaysia, Meksiko dan Singapura (Lim, 2014). Di Indonesia sekitar 20 - 40% pasien DM mengalami kerusakan pada ginjal sebagai akibat komplikasi diabetik (PERKENI, 2015). Menurut studi prospektif di Inggris, angka kematian akibat komplikasi nefropati diabetik akan meningkat 25% dalam 10 tahun kedepan (Nazar Chaudhary, 2014).

Hiperglikemia kronik akan merusak organ tubuh. Salah satu organ yang mengalami kerusakan yaitu ginjal. Keadaan tersebut akan menimbulkan peningkatan filtrasi glukosa dan menyebabkan glukosuria. Hal ini memicu peningkatan aktivasi jalur metabolik intraseluler yaitu *polyol pathway*, *Advanced-Glycation End Products* (AGEs), *Protein Kinase C* (PKC) dan *hexosamine pathway* sehingga terjadi peningkatan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) (Alhassan, 2019; Giri *et al.*, 2018). Ketidakseimbangan antara peningkatan ROS dengan antioksidan menimbulkan stres oksidatif dan kerusakan jaringan (Amorim *et al.*, 2019). Kerusakan oksidatif menimbulkan reaksi inflamasi yang memicu pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$  (Luis-Rodríguez *et al.*, 2012). TNF- $\alpha$  merupakan penginduksi utama peradangan mikrovaskular ginjal yang

berperan pada progresifitas kerusakan glomerulus (Sun *et al.*, 2015). TNF- $\alpha$  berikatan dengan reseptornya yaitu TNFR-1 melalui aktivasi RIPK-1 yang akan menimbulkan proses kematian sel pada jaringan ginjal (Al-Lamki, R dan Mayadas, 2014). Selain itu, Peningkatan ROS memicu defek intraseluler pada DNA sehingga terjadi peningkatan *poly(ADP-ribose) polymerase-1* (PARP-1) yang menimbulkan penurunan NAD<sup>+</sup> dan ATP. Penurunan ATP bersifat *irreversible* memicu terjadinya kematian sel nekrosis pada glomerulus (Duprez *et al.*, 2009).

Pengendalian kadar glukosa darah dalam mencegah komplikasi nefropati diabetik melalui pemberian obat antidiabetik (OAD). OAD golongan biguanid salah satunya metformin berperan meningkatkan sensitivitas insulin dan golongan sulfonilurea meningkatkan sekresi insulin. Pemberian OAD dalam jangka panjang menimbulkan efek yang merugikan. Metformin berpotensi menimbulkan *lactic acid* dan nefrotoksik, sedangkan golongan sulfonilurea berpotensi menimbulkan hipoglikemia (Arroyo, 2011). Efek yang merugikan tersebut mendorong pencarian sumber alternatif bahan obat yang berasal dari herbal.

Tanaman herbal daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) memiliki efek antidiabetik, antiinflamasi dan antioksidan. Daun gedi merah dikenal masyarakat Sulawesi Utara sebagai obat tradisional untuk pengobatan kencing manis, sakit ginjal, dan kolesterol tinggi (Mamahit dan Soekanto, 2010; Suoth *et al.*, 2013). Ekstrak daun gedi merah mengandung senyawa aktif flavonoid, alkaloid dan saponin yang diduga memiliki efek antidiabetik (Tandi *et al.*, 2016). Penelitian Widhafni *et al* (2014) menyebutkan bahwa flavonoid diprediksi mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan

sensitivitas reseptor insulin pada sel otot rangka, hepar dan jaringan adiposa (Widhafni *et al.*, 2014). Pada penelitian Tandi *et al* (2016), disebutkan bahwa senyawa alkaloid memiliki kemampuan untuk regenerasi sel  $\beta$  pankreas. Sedangkan saponin diduga berperan menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase sehingga terjadi penurunan *uptake* glukosa (Tandi *et al.*, 2016). Hingga saat ini, penelitian mengenai ekstrak daun gedi merah terhadap komplikasi nefropati diabetik masih jarang dilakukan.

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan efek ekstrak etanol daun gedi merah terhadap peningkatan kadar TNF- $\alpha$  ginjal dan jumlah nekrosis sel epitel glomerulus ginjal pada tikus model diabetes melitus tipe 2.

## 1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap peningkatan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) ginjal pada model tikus diabetes melitus tipe 2?
- 1.2.2 Bagaimana efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap peningkatan jumlah nekrosis sel epitel glomerulus pada model tikus diabetes melitus tipe 2?

## 1.3 Tujuan

- 1.3.1 Membuktikan efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) ginjal tikus model diabetes melitus tipe 2.

**1.3.2** Membuktikan efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap jumlah nekrosis sel epitel glomerulus organ ginjal tikus model diabetes melitus tipe 2.

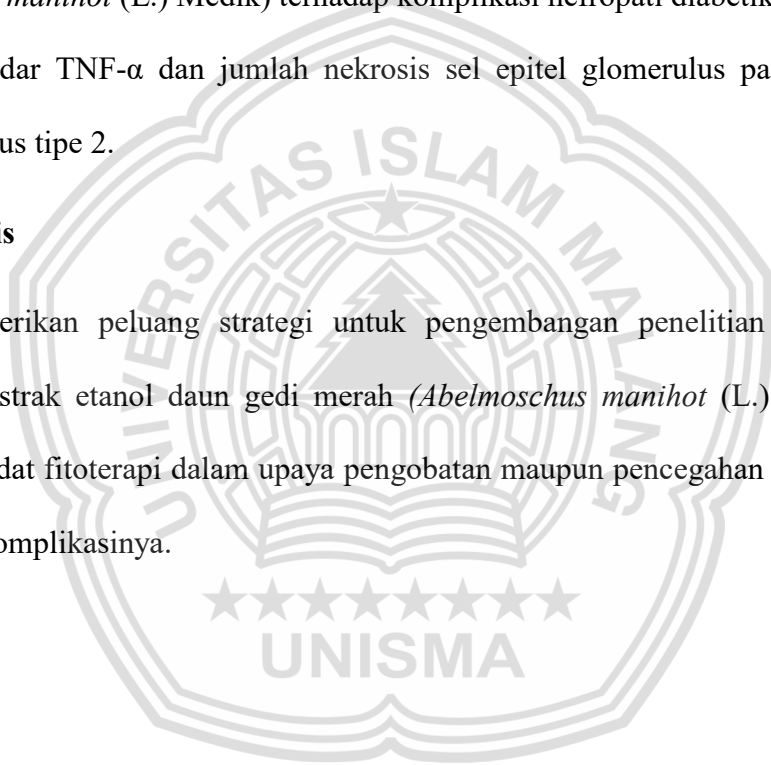
#### **1.4 Manfaat**

##### **1.4.1 Keilmuan**

Menambah wawasan keilmuan tentang efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap komplikasi nefropati diabetik melalui penurunan kadar TNF- $\alpha$  dan jumlah nekrosis sel epitel glomerulus pada tikus diabetes melitus tipe 2.

##### **1.4.2 Praktis**

Memberikan peluang strategi untuk pengembangan penelitian tentang pemberian ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) sebagai kandidat fitoterapi dalam upaya pengobatan maupun pencegahan diabetes melitus dan komplikasinya.



## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian dan pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa :

1. Induksi DTLF dan STZ mampu meningkatkan kadar TNF- $\alpha$  ginjal dan jumlah nekrosis sel epitel glomerulus pada tikus model diabetes melitus tipe 2.
2. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dosis 200, 400, dan 800mg/kgBB menghambat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  ginjal tikus model diabetes melitus tipe 2.
3. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dosis 200, 400, dan 800mg/kgBB menurunkan jumlah nekrosis sel epitel glomerulus ginjal pada tikus model diabetes melitus tipe 2.

#### 7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disarankan bahwa:

1. Melakukan penelitian untuk mengukur indeks resistensi insulin pada tikus model diabetes melitus tipe 2.
2. Melakukan penelitian mengenai uji toksisitas ekstrak etanol daun gedi merah pada dosis 800mg/kgBB.
3. Melakukan penelitian dengan interval waktu pemberian ekstrak etanol daun gedi merah yang lebih dari 4 minggu.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aathira R, Jain V. Advances in Management of Type 1 Diabetes Mellitus. *World J Diabetes*. 2014, 5 (5):689-96.
- Abbas, A.K., Litchman, A.H., Pober, J.S. *Cellular Immunology in : Cellular and Molecular Immunology, 2nd ed.*. Philadelphia : WB. 1994. Saunders Company.
- Abeeleh MA. Induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: A comparison between 2 strains of rats”, *Europ J Sci Res*, 2009, 32 (3): 390-402.
- America Diabetes Association. Clasification and Diagnosis of Daibetes: *Standars of Medical Care in Diabetes – 2019*. *Diabetes care*, 2019, 42.
- Adeline, Friska & Wuisan, Jane & Awaloei, Henoch. Uji Efek Ekstrak Gedi Merah (*Abelmoschus manihot L. Medik*) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus novergius*) Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal e-Biomedik*. 2015.
- Al-Lamki, R. S., & Mayadas, T. N. TNF receptors: signaling pathways and contribution to renal dysfunction. *Kidney international*, 2015, 87(2), 281–296. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.285>
- Alhassan, A.J. Complication of Diabetes Mellitus: An Insight In To Biochemical Basis. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research (EJPMR)*, 2019, 6(2), 114-120.
- Aji, Rizky Bayu. White dragon fruit (*Hylocerus undatus*) Potential as Diabetes Mellitus Treatment. *Jurnal Majority*, 2015, 4.1.

- Amorim, R. G., Guedes, G., Vasconcelos, S., & Santos, J. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2019, 112(5), 577–587. <https://doi.org/10.5935/abc.20190077>
- Arief, S. Radikal Bebas. Surabaya: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unair RS. Dr. Sutomo. 2006.
- Arroyo, D. M.B. Metformin Associated Acute Kidney Injury and Lactic Acidosis. *International Journal of Nephrology*. 2011, Doi: [10.4061/2011/749653](https://doi.org/10.4061/2011/749653)
- Assagaf F., Wullur A., Yudistira A. Uji Toksisitas Akut (Lethal Dose 50) Ekstrak Ethanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L). 2013. Manado: Unstrat Jurnal Ilmiah Farmasi.
- Atuani MT., Sudewi S., Wewengkang DF. Analisis Fraksi Aktif Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* L.) Dalam Menangkal Radikal Bebas DPPH. *Pharmacon*. 2017, 8(1); 187-195.
- Balitbangkes. Laporan Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan. 2019.
- Bansal, S., Siddarth, M., Chawla, D., Banerjee, B. D., Madhu, S. V., & Tripathi, A. K. Advanced glycation end products enhance reactive oxygen and nitrogen species generation in neutrophils in vitro. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2011, 361(1-2), 289–296.  
doi:10.1007/s11010-011-1114-9
- Baratawidjaja G. K dan Rengganis Iris. (2014). *Imunologi Dasar*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.



- Bhushan, Mishra & V, Rao & Ojha, Sanjeev & Vijayakumar, Madhavan & A, Verma. An Analytical Review Of Plants For Anti Diabetic Activity With Their Phytoconstituent & Mechanism of Action. *International Journal of Pharmaceutical Sciences & Research*. 2010, 1. 29-46.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. Oxidative Stress And Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, 2012, 5(1), 9-19.
- Boden, G dan Laakso, M. Lipids and Glucose in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2004, Vol 27(9), 2253-2259.
- Bourdy, G. and Walter A. Maternity and Medicinal Plants in Vanuatu. The Cycle of Reproduction. *Journal of Ethnopharmacology*, 1992, 37.
- Božidar Vujičić, Tamara Turk, Željka Crnčević-Orlić, Gordana Đorđević and Sanjin Rački. Diabetic Nephropathy, Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus, Oluwafemi O. Oguntibeju, *IntechOpen*, 2012, DOI: 10.5772/50115.
- Chen, Y., C., S., C. Shen, W., R. Lee, W., C. Hou, L., L. Yang. and T., J., F., Lee. Inhibition of nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide induced inducible NOS and cyclooxygenase-2 gene expressions by rutin, quercetin and quercetin pentaacetate in RAW 264.7 macrophages, *J. Cell. Biochem.*, 2001, 82, 537-548.
- Chen, D., & Wang, M.W. Development and application of rodent models for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2005. 7(4), 307–317. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00392.x>

Chevion S, Danny SM, Yuval H, Yoav S, Gilad R, Benny A, Eduard B, Earl RS, Yoram E. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *PNAS*. 2003, 100(9):51195123.

Choy KW, Murugan DD, Leong XF, Abas R, Alias A. Flavonoids as natural anti-inflammatory agents targeting nuclear factor-kappa B (NFκB) signalling in cardiovascular diseases: A mini review. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:1295.

Dan L Longo, Dennis L Kasper, J Larry Jameson, Anthony S Fauci, Stephen L Hauser, Joseph Loscalzo. (2012). Harrison's Principles of internal medicine. USA: The McGraw-Hill Companies.

Delarue, J. & Magnan, C. Free fatty acids and insulin resistance Free fatty acids and insulin resistance, 2007, pp.142–148.

De Magalhães D. A., Kume W. T., Correia F. R., Queiroz T. S., Neto E. W. A., Santos M. P. D., Kawashita N. H., De Franca S. A. High-Fat Diet and Streptozotocin in the Induction of Type 2 Diabetes Mellitus: a New Proposal. 2019, *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 91 (1).

Doi : <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201920180314>

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)*, 2017, 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.

Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function.  
*Physiological Reviews*, 2002, 82(1), 47-95.

Dupas, J., Goanvec, C., Feray, A., Guerneq, A., Alain, C., Guerrero, F., &  
Mansourati, J. Progressive Induction Of Type 2 Diabetes: Effects Of A  
Reality-Like Fructose Enriched Diet In Young Wistar Rats. *Plos  
One*, 2016, 11(1).

Duprez, Linde & Vanlangenakker, Nele & Festjens, Nele & Herreweghe, Franky  
& Vanden Berghe, Tom & Vandenabeele, Peter. Necrosis: Molecular  
Mechanisms and Physiological Roles. 2009. Doi : [0.1007/978-1-60327-381-  
7\\_27](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-381-7_27).

Durruty, P., Sanzana, M., Sanhueza, L. (2019). Pathogenesis of Type 2 Diabetes  
Mellitus, *IntechOpen*, 2019, 1-18. Doi:  
<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.83692>

Eleazu, C.O., Eleazu, K.C., Chukwuma, S., Essien, U.N. Review of the  
Mechanism of the Cell Death Resulting from Streptozotocin Challenge in  
Experimental Animals, its Practical Use and Potential Risk to Humans.  
*Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2013, 12:60, 2-7.

Fattah, Y. R., Kamu, V. S., Runtuwene, M. R., & Momuat, L. I. Identifikasi  
Barcode Tumbuhan Gedi Merah (*Abelmoschus Manihot* L. Medik) Dan  
Gedi Hijau (*Abelmoschus Moschatus*) Berdasarkan Gen Matk. *Jurnal  
MIPA*, 2014, 3(2), 120-124.

Firdaus, M. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Gedi merah (*Abelmoschus manihot* L. Medik) terhadap Radikal Bebas DPPH dan Aktivitas Enzim Glutation Peroksidase pada Tikus Diabetes. 2018. Doctoral disertation, Universitas Setia Budi Surakarta.

Franklin, Eipsen. Islet Amyloid and type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J med* 2006; 343:411-419.

Fathir, Akhmad. Pengaruh Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale Rosc*) Terhadap Kadar SGPT dan Gambaran Histologis Hepar Tikus Putih (*Rattus nurvegicus*) yang Terpapar *Allethrin*. Skripsi. 2010. Universitas Maulana Malik Ibrahim Malang.

Fuadi, Ahmad. Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) medik) Terhadap Kadar *Superoxide Dismutase* dan *Malondialdehyde* Jaringan Ginjal Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2. Skripsi. 2020 (*Unpublished*).

Galati G, O'Brien PJ. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med*. 2004;37(3):287-303.

DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.034](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.034)

Ge J, Miao JJ, Sun XY, Yu JY. Huangkui capsule, an extract from *Abelmoschus manihot* (L.) medic, improves diabetic nephropathy via activating peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\alpha/\gamma$  and attenuating endoplasmic reticulum stress in rats. *J Ethnopharmacol*. 2016;189:238-249. DOI: [10.1016/j.jep.2016.05.033](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.033)

Gheibi, Sevda & Kashfi, Khosrow & Ghasemi, Asghar. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017, 95. 605–613.

Doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.098

Giacco, F dan Brownlee, M. Oxidative Stress and Diabetic Complications, *Circulation Research published by American Heart Association*, 2010, Vol 9. 1058-1070. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.

Giri, B., Dey, S., Das, T., Sarkar, M., Banerjee, J., & Dash, S. K. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, 2018, 107, 306–328.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.157>

Goud, B.J., V, D., Swamy, B.K.C. Streptozotocin - A Diabetogenic Agent in Animal Models, *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research (IJPPR)*. 2015, Vol 3 (1).

Guo, X. X., Wang, Y., Wang, K., Ji, B. P., & Zhou, F. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 2018, 19(7), 559–569. Doi: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700254>.

Guyton, A. C., Hall, J. E. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 2014, Edisi 12. Jakarta : EGC.

Harding, Anne Helen et al. Dietary Fat and Risk of Clinic Type Diabetes. *American Journal of Epidemiology*, 2003, 15(1);150-9.

Hardianto, Eragradyta. Potensi Sri Biki Kedelai (*Glycine max*), Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) dan Kombinasinya Terhadap Kadar Superoxide Dismutase (SOD) dan Jumlah Nekrosis Sel Epitel Glomerulus Ginjal pada Tikus Model Diabetes Melitus. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 2018, 6(3): 286-293.

Hasdianah & Suprpto, S.I. *Patologi dan Patofisiologi Penyakit*. 2016, Yogyakarta: Nuha Medika.

Hastuti, Rini Tri. Faktor-faktor Risiko Ulkus Diabetika Pada Penderita Diabetes Melitus Studi Kasus di RSUD Dr. Moewardi Surakarta [dissertation]. 2008, Universitas Diponegoro (Semarang).

Herdiyansyah E, Aidah LY, Rahmita R, Aeni YN. *Makalah Fisiologi Tumbuhan: Pembentukan Senyawa Fenolik dan Fitoaleksin*. Program Studi Pendidikan Biologi. Universitas Muhamadiyah Sukabumi. 2011.

Hilda, Leyla. Analisa Kandungan Lemak Babi Dalam Produk Pangan di Padangsidempuan Secara Kualitatif dengan Menggunakan Gas Kromatografi (GC). *Jurnal Tazkir*, 9; 1-14.

Indradi, R. B., Moektiwardojo, M., & Hendriani, R. 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*. 2018, 22(9).

Irawan, D.,W.,S. Efek Pelepah Daun Nipah (*Nypa fructicans Wurmb.*) terhadap Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* Ginjal Tikus Model Diabetes. *Jurnal*

*Kedokteran Komunitas*, 2015, 3(1); 227-237.

Iskender, Hatice & Dokumacıoğlu, Eda & Saral, Sinan & Yenice, Güler & Sevim, Çiğdem. NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  and IL-6 Levels in Liver and Kidney of High-Fructose-Fed Rats. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2018, 18. 1-7.

Jain, P., Pandey, R., & Shukla, S. S. Inflammation: Natural resources and its applications. *India: Springer*, 2015.

Jain, P.S., & Bari, S.B. Anti-Inflammatory Activity of *Abelmoschus manihot* Extracts. *International Journal of Pharmacology*, 2010, 6(4); 505-509.

Kabadi MU. Effects of glimepiride on insulin secretion and sensitivity in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26(1):63-69. Doi : [10.1016/s0149-2918\(04\)90006-9](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(04)90006-9)

Kayadu N. Agroecological characterization and leaf nutrient analysis of gedi (*Abelmoschus manihot* L.) collected from Kemtuk and Sentani districts, Jayapura regency. 2013, Thesis. Faculty of Agriculture and Agricultural Technology, Universitas Negeri Papua, Manokwari. [Indonesian].

Kemenkes RI. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2013. 2013, Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemenkes RI.

Korytkowski MT. Sulfonylurea treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on glimepiride. *Pharmacotherapy*. 2004;24(5):606-620.

Doi:[10.1592/phco.24.6.606.34752](https://doi.org/10.1592/phco.24.6.606.34752)

Kumar, V., Abbas, A.K. & Aster, J.C. (2015). *Robbins Basic Pathology* 9th ed., Canada: Elsevier.

- Kurniawan, L.B. Patofisiologi , Skrining , dan Diagnosis Laboratorium Diabetes Melitus Gestasional. 2016, 43(11), pp.811–813.
- Lin-Lin, W., Xin-Bo, Y., Zheng-Ming, H., He-Zhi, L., And Guang-Xia, W. In Vivo And In Vitro Antiviral Activity Of Hyperoside Extracted From *Abelmoschus Manihot* (L) Medic. *Acta Pharmacol Sin* 28, 2007, (3):404-409.
- Lim, A.K.H. Diabetic Nephropathy-Complications and Treatment, *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 2014, Vol 7. 361-381.  
Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S40172>
- Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W, et al. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutr Metab (Lond)*, 2016, 13:15. Published 2016 Feb 25.  
doi: [10.1186/s12986-016-0074-1](https://doi.org/10.1186/s12986-016-0074-1).
- Luis-Rodríguez, D., Martínez-Castelao, A., Górriz, J. L., De-Álvaro, F., & Navarro-González, J. F. Pathophysiological role and therapeutic implications of inflammation in diabetic nephropathy. *World journal of diabetes*, 2012, 3(1), 7–18. <https://doi.org/10.4239/wjd.v3.i1.7>
- Magalhães, D. A., Kume, W. T., Correia, F. S., Queiroz, T. S., Allebrandt Neto, E. W., Santos, M., Kawashita, N. H., & França, S. A. High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 2019, 91(1), e20180314. Doi : <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920180314>



- Mamahit, L.P dan Soekamto, N.H. Satu Senyawa Asam Organik yang Diisolasi dari Daun Gedi (*Abelmoschus manihot* L. Medik) Asal Sulawesi Utara, *Chem.Prog*,2010, *Vol 3(1)*. 42-45.
- Manaf A. 2009. Buku Ajar Penyakit Dalam: Insulin : Mekanisme Sekresi Dan Aspek Metabolisme. Jilid III. Edisi 4. Jakarta: FK UI pp. 1897-99.
- Mardiani, Helvi T. (2008). Pengaruh Pemberian Timbal (Pb) terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Plasma Mencit. Tesis. Medan: Sekolah Pascasarjana Universitas Sumatera Utara.
- Masharani et al. Diabetes Mellitus. In: Basic & Clinical Endocrinology seventh edition. San Francisco : Lange Medical Books/McGraw-Hill.2004. p: 669.
- Mattace, G., R., Meli, R., Di Carlo, G., Pacilio, M., Di Carlo, R. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A, *Life Sciences*, 2001, 68, 921–931.
- Merentek, enricho. (2006). resistensi insulin pada DM tipe 2. *Poliklinik Endokrin Metabolik, Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Gowa . Makassar*.
- Mescher, A. L. *Histologi Dasar Junqueira edisi 12*. 2012. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Meydhiyanto, Uddin & Radiyan, Sofia & Ilham, Noventi S. (2016). Hubungan Jumlah Leukosit Terhadap Kadar Troponin I Pada Pasien Infark Miokard. Thesis. Universitas Diponegoro.
- McCance, K.L. & Huether, S.E. (2014). *Pathophysiology: The biological basis for disease in adults and children* (7th ed.). St. Louis, MO: Mosby.
- Moreno HD, Casa-Resino I, Flores JM, GonzálezGómez MJ, Neila CM, Soler F, & Pérez-López M. Different enzymatic activities in carp (*Cyprinus carpio*

L.) as potential biomarkers of exposure to the pesticide methomyl. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2014, 65:311-318.

Muntadiroh, Mayvita, Zakiyah Rima, & Wahyuningsih Doti. Pengaruh Kombinasi Dekokta Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale var rubrum*) Dan Rimpang Alang-Alang (*Imperata cylindrica*) Terhadap Kadar Nitrat Serum dan Nitrat Jaringan Sinovial Tikus yang Diinduksi *Complete Freund's Adjuvant*. 2019. Malang; *Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang*.

Murakoshi, M., Gohda, T., & Suzuki, Y. Circulating Tumor Necrosis Factor Receptors: A Potential Biomarker for the Progression of Diabetic Kidney Disease. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(6), 1957. <https://doi.org/10.3390/ijms21061957>

Murao K, Ohyama T, Imachi H, et al. TNF-alpha stimulation of MCP-1 expression is mediated by the Akt/PKB signal transduction pathway in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;276(2):791-796. doi: [10.1006/bbrc.2000.3497](https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3497)

Murray R. K., Granner D.K., Rodwell V.W. *Biokimia Harper*. Edisi 27. 2014. Penerbit Buku Kedokteran, EGC. Jakarta.

Murwani, S., Ali, M., & Muliarta, K. Diet Aterogenik Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 2013, 22(1), 6-9.

Mutmainna., Purnamasari Y., Parawansah. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Gedi (*Abelmoschus manihot* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Hati Mencit. *Jurnal Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleh*, 2019, vol 6, 591-596.

- Nazar, Chaudhary, M.J. Diabetic Nephropathy; Principles of Diagnosis and Treatment of Diabetic Kidney Disease, *Journal of Nephro pharmacology*. 2014, *Vol 3(1)*, 15-20.
- Nesti, Dela Ria. Morfologi, Morfometri dan Distribusi Sel Imunoreaktif Insulin dan Glukagon Pada Pankreas Tikus (*Rattus norveicus*) Obesitas. 2015. Masters thesis, Universitas Gadjah Mada.
- Nevin, K.G. & Rajamohan, T. Influence of Virgin Coconut Oil on Blood Coagulation Factors, Lipid Levels and LDL Oxidation in Cholesterol Fed Spraguee Dawley Rats. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2008, 3:e1-e8.
- Nimse, S. B., & Pal, D. Free Radicals, Natural Antioxidants, And Their Reaction Mechanisms. *Rsc Advances*, 2015, 5(35), 27986-28006.
- Nurjanah. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L) Terhadap Penurunan Tekanan Darah Tikus (*Rattus novergicus*) Yang Diinduksi Prednison dan Garam. 2016, Skripsi FK UIN Alauddin; Makasar.
- Ozden M., Maral H, Akydin D, Cetnalp P, Kalender B. Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients. *Clinical Biochemistry*. 2002, 35:269 273.
- Pan X, Du L, Tao J, et al. Dynamic changes of flavonoids in *Abelmoschus manihot* different organs at different growth periods by UPLC-MS/MS. *Journal of chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2017, 1059:21-26.
- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.05.020>

Panggabean F. K., Triastuti E., Yunita E. P. Uji Aktivitas Peningkatan Sensitivitas Insulin Ekstrak Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) melalui Pengukuran Konsentrasi Tirosin Terfosforalisasi Insulin Reseptor Substrat-1 (Terhadap Tikus Wistar Model Diabetes Melitus Tipe 2). *Majalah Kesehatan FKUB*, 2014, 1 (1).

Pardede, S. O. Nefropati Diabetik pada Anak. *Sari Pediatri*, 2008, 10(1), 8-17. <https://doi.org/10.14238/sp10.1.2008.8-17>

PERKENI. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. 2015, PERKENI; Jakarta.

Pine, A.T.D., Alam, G. dan Attamim, F. Standarisasi mutu ekstrak daun gedi (*Abelmoschus manihot* L. Medik) dan uji efek antioksidan dengan metode DPPH. 2011, Skripsi, doi: <http://www.pasca.unhas.ac.id/jurnal>

Pine, A. T. D., Alam, G., & Attamimi, F. Standarisasi Mutu Ekstrak Daun Gedi (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) dan Uji Efek Antioksidan dengan Metode DPPH. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 2017, 3(3), 111-128.

Prahastuti, Sijani. Konsumsi Fruktosa Berlebihan dapat Berdampak Buruk bagi Kesehatan Manusia. *JKM*, 2011, 10(2):173-189.

Purnomo, Y. 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*, 2018, 7(01).

- Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol*. 2006, 72(11):1439-1452.
- Rahmawati F., Natosba J., Jaji J. Skrining Diabetes Mellitus Gestasional dan Faktor Risiko yang Mempengaruhinya. *Jurnal Keperawatan Sriwijaya*, 2016, 3(2355), pp.33–43.
- Rias .Y.A., dan Sutikno .E. Hubungan Antara Berat Badan Dengan Kadar Gula Darah Acak Pada Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Wiyata*, 4(1), 52-77.
- Rivandi, Janis dan Yonata, Ade. Hubungan Diabetes Melitus Dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik. *Majority*. 2015, 4(9).
- Rosyida, Anny. Morfologi, Anatomi, dan Skrining Fitokimia Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik). 2014, Thesis. Universitas Airlangga; Surabaya.
- Rutledge, A.C. and Adeli, K. Fructose and the Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Molecular Mechanisms. *Nutrition Reviews*, 2007, 65: S13-S23. doi:[10.1111/j.1753-4887.2007.tb00322.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00322.x)
- Sadikin, M. Biokimia enzim. 2002. Jakarta: Widya medika.
- Sakinah, Afifah. Efek Ekstak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Kadar TNF- $\alpha$  Jantung dan Nekrosis Kardiomiosit Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2. 2020. Skripsi (*Unpublished*).
- Sanchez-Niño, M. D., Benito-Martin, A., Gonçalves, S., Sanz, A. B., Ucerro, A. C., Izquierdo, M. C., Ramos, A. M., Berzal, S., Selgas, R., Ruiz-Ortega, M., Egido, J., & Ortiz, A. (2010). TNF superfamily: a growing saga of kidney injury modulators. *Mediators of inflammation*, 2010, 182958.

<https://doi.org/10.1155/2010/182958>

Samsu, Nur. Patogenesis Penyakit Ginjal Diabetik: Peran Disfungsi Podosit pada Perkembangan dan Progresivitas Glomerulosklerosis. 2018. Malang: Penerbit Perguruan Tinggi Terbaik Kelas Dunia.

Sari, Risqy Amalia. Pengaruh Frekuensi Stres Fisik (*Forced Swimming*) Terhadap Kadar Leptin Serum Tikus Betina. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 2019. 6(1); 79-85.

Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012;7(Suppl 1):7-14. doi: [10.1007/s11789-012-0049-3](https://doi.org/10.1007/s11789-012-0049-3)

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global Estimates of The Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research And Clinical Practice*. 2010, 87, pp.4-14.

Sherwood, L. (2014). Fisiologi manusia : dari sel ke sistem. Edisi 8. Jakarta: EGC.

Shirwaikar, A., Rajendran, K., & Barik, R. Effect of aqueous bark extract of *Garuga pinnata* Roxb. in streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. *Journal of ethnopharmacology*, 2006, 107(2), 285–290.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.012>.

Shulman G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 2000, 106(2), 171–176. Doi:

<https://doi.org/10.1172/JCI10583>

Silbernagl, Stefan, dan Florian Lang. Color Atlas of Pathophysiology 2nd Ed. 2010. New York: Thieme.

- Snell, R. S. Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem. Dialih bahasakan oleh Sugarto L. 2012. Jakarta:EGC.
- Soegondo S, Purnamasari D. Sindrom Metabolik. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. 2009. Edisi V,1865-72.
- Soeroso, Admadi. (2007). Cytokines: Sitokin. *Jurnal Oftalmologi Indonesia (JOI)*. 2007, 5(3): 171-180.
- South E., Kaempe H., & Tampi A. (2013). Evaluasi Kandungan Total Polifenol dan Isolasi Senyawa Flavonoid Pada Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L.). *Chem. Prog*,2013,6(2).
- Stancáková, A. *Pathophysiology and Genetics of Impaired Insulin Secretion and Insulin Resistance*. 2010. Dissertations in Health Sciences. University of Eastern Finland.
- Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *The Journal of nutrition*.2009, 139(6):1236S-41S.
- Sudaryanto, Herwanto T., & Putri, S.H. Aktivitas Antioksidan Pada Minyak Biji Kelor (*Moringa oleifera* L.) Dengan Metode Sokhletasi Menggunakan Pelarut N-Heksan, Metanol dan Etanol. *Jurnal Teknotan*, 2016, 2(2).
- Sun L, Kanwar YS. Relevance of TNF- $\alpha$  in the context of other inflammatory cytokines in the progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2015;88(4):662-665. doi: [10.1038/ki.2015.250](https://doi.org/10.1038/ki.2015.250)
- Tandi J, As'ad S, Natzir R, Bukhari A. Test Of Ethanolextract Red Gedi Leaves (*Abelmoschus Manihot*.(L.) Medik) In White Rat (*Rattus Norvegicus*)

- Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal Of Sciences*. 2016, 30(4):84-94.
- Tandi, J., Muthi'ah, H. Z., Yuliet, Y., & Yusriadi, Y. Efektivitas Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Glukosa Darah, Malondialdehid, 8-Hidroksi-Deoksiguanosin, Insulin Tikus Diabetes. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 2016, 3(4), 264-276.
- Tandi, J., Roem, M., Yuliet. Efek Nefroprotektif Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah dan Daun Kumis Kucing pada Tikus Induksi Etilen Glikol, 2017, *Vol 4(1)*, 27-34.
- Taroreh, Mercy & Widiyantoro, Ari & Murdiati, Agnes & Hastuti, Pudji & Raharjo, Sri. Identification of flavonoid from leaves of gedi (*Abelmoschus manihot* L.) and its antioxidant activity. 2016. Doi: 1755. 080010. 10.1063/1.4958518.
- Tjokroprawiro Askandar, Poernama Boedi Setiawan, Chairul Effendi, Djoko Santoso, Gatot Soegiarto (Ed.). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 2015. Surabaya: Airlangga University Press (AUP). Hal 72.
- Todarwal, A., Jain, P., & Bari, S. *Abelmoschus Manihot* Linn: Ethnobotany, Phytochemistry And Pharmacology. *Asian Journal Of Traditional Medicines*, 2011, 6(1), 1-7.
- Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res*. 2015;2015:697010. DOI: [10.1155/2015/697010](https://doi.org/10.1155/2015/697010)
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced



- cancer. *Chemico-biological interactions*, 2006, 160(1), 1–40. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
- Vatandoust, N., Rami, F., Salehi, A. R., Khosravi, S., Dashti, G., Eslami, G., Momenzadeh, S., & Salehi, R. (2018). Novel High-Fat Diet Formulation and Streptozotocin Treatment for Induction of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Rats. *Advanced biomedical research*, 2018, 7(107). Doi: [https://doi.org/10.4103/abr.abr\\_8\\_17](https://doi.org/10.4103/abr.abr_8_17)
- Vujicic, B., Turk, T., Crncevic-Orlic, Z., orevic, G., & Racki, S. Diabetic Nephropathy. Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus. 2012. doi: 10.5772/50115
- Wajant, H., Pfizenmaier, K., & Scheurich, P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell death and differentiation*, 2013, 10(1), 45–65. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401189>
- World Health Organization. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complication*. 1999. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance World Health Organization.
- WHO. *WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023*; 2013. Geneva.
- Widayati, Eni. Oxidasi Biologi, Radikal Bebas, dan Antioxi-dan. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*, 2012, 50(128).
- Widhafni, Septya. Bodhi, Widdhi, Suadewi, Sri. 2014. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Tunas Pisang Goroho (*Musa acuminata* L.) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Sukrosa. *Jurnal Ilmiah Farmasi–UNSRAT* Vol. 3 no. 2. Hal. 62-66.

- Wilson, R. D., & Islam, M. S. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes. *Pharmacological reports*, 2012, 64(1), 129–139. Doi : [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70739-9](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70739-9)
- Winarsi H, (2007). Antioksidan alami dan radikal bebas potensi dan aplikasinya dalam kesehatan. Yogyakarta. Kanisius.
- World Health Organization. (2016). Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization.
- Wulan O. T., & Indradi R. B. Review: Profil Fitokimia dan Aktivitas Farmakologi Gedi (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik). *Farmaka Suplemen*, 2018, 6(2).
- Wulansari, D. D., & Wulandari, D. D. Pengembangan Model Hewan Coba Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Induksi Diet Tinggi Fruktosa Intragastrik. *Media Pharmaceutica Indonesiana (MPI)*, 2018, 2(1), 41-47.
- Xiang X1, Wang Z, Zhu Y, Bian L, Yang Y. Dosage Of Streptozocin In Inducing Rat Model Of Type 2 Diabetes Mellitus. 2010. 39(2):138-42.
- Zulaikhah, S. T. The Role Of Antioxidant To Prevent Free Radicals In The Body. *Sains Med J Med Heal*, 2017, 8(1).