

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH  
(*Abelmoschus manihot (L.) Medik*) TERHADAP KADAR  
TNF- $\alpha$  JANTUNG DAN JUMLAH NEKROSIS  
KARDIOMIOSIT TIKUS MODEL DIABETES  
MELLITUS TIPE 2**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh  
**AFIFAH SAKINAH**

**21601101025**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2020**

## ABSTRAK

**Sakinah, Afifah.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, September 2020. Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Kadar TNF- $\alpha$  Jantung dan Jumlah Nekrosis Kardiomyosit Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2. Pembimbing 1: Yudi Purnomo. Pembimbing 2: Sasi Purwanti.

**Pendahuluan:** Hiperglikemia kronis menyebabkan peningkatan risiko komplikasi kardiomyopati diabetik. Daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) dikenal memiliki potensi antidiabetik, namun penelitian tentang efek daun gedi merah terhadap komplikasi kardiomyopati diabetik belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah terhadap kadar TNF- $\alpha$  jaringan jantung dan jumlah nekrosis kardiomyosit pada tikus Diabetes Mellitus tipe 2.

**Metode:** Tikus *sprague dawley* jantan usia 4-6 minggu dikelompokkan menjadi kelompok normal (KN), kelompok diabetes melitus (KDM) dan kelompok ekstrak daun gedi merah (EDGM) dosis I (200 mg/kgBB), II (400 mg/kgBB), dan III (800 mg/kgBB) (n=5 ekor). Tikus diinduksi DTLF dan STZ 25 mg/kgBB i.p *multiple dose*. EDGM diberikan selama 4 minggu per oral. Kadar TNF- $\alpha$  diukur dengan *microplate reader*  $\lambda = 450$  nm, sedangkan jumlah nekrosis kardiomyosit dengan pengecatan *Hematoxylin Eosin* diamati menggunakan mikroskop trinokuler perbesaran 400x. Analisa statistik menggunakan One Way ANOVA dilanjutkan dengan uji BNT ( $p < 0,05$ ).

**Hasil:** Pemberian EDGM dengan dosis I, II, dan III secara signifikan menurunkan kadar TNF- $\alpha$  jantung berturut-turut sekitar 50%, 30%, dan 40% dibandingkan kelompok KDM ( $p < 0,05$ ), sedangkan jumlah nekrosis kardiomyosit menurun sekitar 40%, 20%, dan 30% ( $p < 0,05$ ). Pada kelompok KDM, kadar TNF- $\alpha$  jantung dan jumlah nekrosis kardiomyosit mengalami peningkatan dibandingkan kelompok KN ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian EDGM dapat menghambat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  jantung dan jumlah nekrosis kardiomyosit pada tikus DM dengan efek terkuat pada dosis 200 mg/kgBB.

**Kata Kunci :** Gedi merah, DTLF, STZ, diabetes, TNF- $\alpha$ , nekrosis kardiomyosit.

## ABSTRACT

**Sakinah, Afifah.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, September 2020. Effect Ethanol Extract Of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik On Cardiac TNF- $\alpha$  Levels And The number of cardiomyocytes necrosis in type 2 diabetes mellitus rats. Supervisor 1: Yudi Purnomo. Supervisor 2: Sasi Purwanti

**Introduction:** Chronic hyperglycaemia causes an increased risk on complication of cardiomyopathy diabetic. *Abelmoschus manihot* are known to has potential of antidiabetic, but research about the effects of red gedi on complication of cardiomyopathy diabetic has not been studied. This research aims to determine the effects of ethanol extract red gedi leaves on heart TNF- $\alpha$  levels and number of cardiomyocytes necrosis in type 2 diabetic mellitus rats.

**Method:** This study used 4-6-weeks-old *Sprague dawley* male rats which grouped into normal group (NG), diabetes mellitus group (DMG), and ethanol extract of red gedi leaves with doses I (200 mg/kgBW), II (400 mg/ kgBW), and III (800 mg/kgBW) (n = 5 rats). The rats were induced by High-Fat-Fructose-Diet (HFFD) and 25 mg/kgBW of Streptozotocin (STZ) injection intraperitoneally. The rats were administrated with ethanol extract of red gedi leaves for 4 weeks per-oral. Heart TNF- $\alpha$  levels were measured using microplate reader  $\lambda = 450$  nm, while the number necrosis of cardiomyocytes were observed by HE staining using a trinocular microscope at 400x magnification. Data were analyzed with one way ANOVA and continued by LSD test (p <0.05).

**Result :** Ethanol extract of red gedi leaves dose I, II, and III can decrease heart TNF- $\alpha$  level approximately 50%, 30%, and 40% compared to diabetic group (p<0,05), while the number of cardiomyocyte necrosis decrease approximately 40%, 20%, and 30%(p<0,05). In diabetic group, heart TNF- $\alpha$  level and the number of cardiomyocyte necrosis were increased compared to normal group (p<0,05).

**Conclusion:** Ethanol extract of red gedi leaves can inhibit the increase of cardiac TNF- $\alpha$  levels dan the number of cardiomyocyte necrosis in diabetic rats with the most effective effect at the dose of 200 mg/kgBW.

**Keywords:** *Red gedi, HFFD, STZ, diabetes, TNF- $\alpha$ , cardiomyocyte necrosis*

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik penyebab kematian terbesar di dunia yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan produksi insulin, resistensi insulin, atau keduanya. Data dari *International Diabetes Federation* (IDF) menunjukkan sekitar 415 juta orang dewasa usia 20-79 tahun di seluruh dunia menderita DM pada tahun 2015 dan diperkirakan meningkat sebanyak 642 juta pada tahun 2040 dengan peningkatan prevalensi dari 8,8% menjadi 10,4% (Fan, 2017).

Diabetes mellitus dapat menyebabkan komplikasi sistemik salah satunya perubahan fungsi pada organ jantung. Komplikasi kardiomiopati pada DM juga masih menjadi permasalahan di dunia. Kardiomiopati diabetik merupakan komplikasi diabetes mellitus yang ditandai dengan adanya perubahan struktur dan fungsi pada miokardium tanpa adanya faktor risiko seperti *coronary artery disease*, hipertensi, dan *valvular disease* (Jia *et al*, 2018). Pasien diabetes mellitus yang mengalami komplikasi kardiomiopati kurang lebih 12% dan meningkat sekitar 22% pada pasien yang berusia lebih dari 64 tahun (Lorenzo *et al*, 2017).

Komplikasi kardiomiopati diabetik disebabkan oleh kondisi stres oksidatif. Hiperglikemi pada DM menimbulkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui jalur *polyol pathway*, *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi isoform protein kinase c dan *hexosamine pathway* (Giacco & Brownlee, 2010). Ketidakseimbangan antara peningkatan ROS dengan ketersediaan antioksidan menimbulkan kondisi stres oksidatif dan kerusakan

jaringan (Ahmed *et al*, 2013). Kerusakan oksidatif jaringan menimbulkan reaksi inflamasi melalui *over* stimulasi *Nuclear Factor kappa Beta* (NF- $\kappa$ B) sehingga meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  (Nunes *et al*, 2012). TNF- $\alpha$  adalah salah satu sitokin pleiotropik yang berpotensi dalam aktivasi sel *polymorphonuclear* (PMN) serta berperan dalam apoptosis sel, remodeling vaskular, dan menurunkan produksi *nitrit oxide* (NO) (Supit *et al*, 2015; Zhang *et al*, 2009). Ikatan TNF- $\alpha$  dengan reseptornya yaitu TNFR1 menimbulkan proses nekrosis pada kardiomyosit sehingga menimbulkan disfungsi organ jantung (Chu, 2013; Chiong *et al*, 2011). Reaksi inflamasi kronik pada DM yang ditandai dengan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan jumlah nekrosis kardiomyosit berperan dalam terjadinya kardiomiopati diabetik (Nunes *et al*, 2012; Jia *et al*, 2018)

Pencegahan komplikasi kardiomiopati diabetik dapat dilakukan dengan pengendalian kadar glukosa darah melalui pemberian oral anti diabetes (OAD). Oral anti diabetes golongan sulfonilurea dan biguanide merupakan terapi lini pertama pasien DM, namun kedua golongan obat tersebut memiliki efek samping yang kurang nyaman bagi pasien. Oral anti diabetes golongan sulfonilurea memiliki efek samping berupa hipoglikemia dan gangguan fungsi hati, sedangkan penggunaan obat golongan biguanide seringkali menimbulkan gangguan pencernaan seperti mual, muntah, diare, nyeri perut dan anoreksia (BPOM, 2015). Selain kedua obat tersebut, golongan OAD lain seperti *alpha-glucosidase inhibitor* dan *dipeptyl peptidase-IV* (DPP-IV) *inhibitor* juga memiliki efek samping berupa gangguan pada sistem gastrointestinal dan hipoglikemia pada penggunaan jangka panjang (Lorenza, 2012; Decroli, 2019). Efek samping yang disebabkan oleh OAD mendorong pencarian obat alternatif dari alam yang lebih murah dengan efek



samping minimal (Sumekar & Barawa, 2016). *World Health Organization* (WHO) juga merekomendasikan herbal dalam pencegahan dan pengobatan penyakit terutama penyakit degeneratif seperti DM (Dwisatyadini, 2017).

Salah satu tanaman yang memiliki khasiat obat adalah daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik). Berdasarkan data empiris, tanaman daun gedi merah sering digunakan masyarakat sebagai pengobatan alternatif untuk kencing manis, radang, dan hipertensi (Nurjannah, 2016). Hasil uji preklinik menunjukkan efek anti diabetes pada daun gedi merah terjadi melalui penghambatan enzim  $\alpha$  glukosidase yang diprediksi diperankan oleh senyawa flavonoid (Dewantara *et al*, 2017). Senyawa flavonoid juga berperan sebagai anti DM melalui regenerasi kerusakan yang terjadi pada sel beta pankreas (Dewantara *et al*, 2017). Studi lain menunjukkan gedi merah juga mengandung senyawa tanin yang berperan untuk mengurangi penyerapan glukosa dengan mengerutkan epitel usus halus (Tandi *et al*, 2016). Selain itu gedi merah juga mengandung senyawa alkaloid sebagai anti DM dengan merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa (Marcedes, 2017). Hingga saat ini penelitian tentang efek ekstrak etanol daun gedi merah terhadap komplikasi kardiomiopati diabetik belum dilakukan.

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan efek ekstrak etanol daun gedi merah terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$  dan jumlah nekrosis kardiomiosit pada tikus dengan model Diabetes Mellitus tipe 2.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) menghambat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  organ jantung pada tikus model Diabetes Mellitus tipe 2?

2. Apakah ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) menghambat peningkatan jumlah nekrosis kardiomyosit pada tikus model Diabetes Mellitus tipe 2?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan efek daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap kadar TNF- $\alpha$  jantung pada tikus model Diabetes Mellitus tipe 2.
2. Membuktikan efek daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap jumlah nekrosis kardiomyosit pada tikus model Diabetes Mellitus tipe 2.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Keilmuan

Menambah wawasan keilmuan tentang efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap komplikasi kardiomyopati diabetik melalui penurunan kadar TNF- $\alpha$  jantung dan jumlah nekrosis kardiomyosit pada tikus model Diabetes Mellitus tipe 2.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

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

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian dan pembahasan di atas maka dapat ditarik kesimpulan bahwa:

1. Induksi DTLF dan STZ meningkatkan kadar TNF- $\alpha$  jantung dan jumlah nekrosis kardiomiosit
2. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB secara signifikan menghambat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  jantung dan jumlah nekrosis kardiomiosit.
3. Dosis 200 mg/kgBB merupakan dosis dengan efek paling kuat dalam menghambat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  Jantung dan jumlah nekrosis kardiomiosit.

#### 7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, untuk penelitian lebih lanjut peneliti menyarankan:

1. Melakukan penelitian mengenai mekanisme kerja senyawa-senyawa aktif pada daun gedi merah dengan metode *in silico*
2. Melakukan penelitian mengenai indeks resistensi insulin
3. Melakukan penelitian dengan dosis yang lebih rendah dari 800 mg/kgBB dan waktu yang berbeda



## DAFTAR PUSTAKA

- Abelmoschus manihot* (L.) Medik. In Guala, Doring M 2019. Integrated Taxonomic Information System (ITTS), National Museum of Natural History, Smithsonian Institution
- Ahmed R G, A F Azmy, S Incerpi and A Gaber. 2013. The Developmental and Physiological Interaction between Free Radical and Antioxiand Defense System: Effect of Environmental Pollutants. *Journal of Natural Science Research* 3(13):74-110
- Ajie, R. B. 2015. White dragon fruit (*Hylocereus undatus*) potential as diabetes mellitus treatment. *Jurnal Majority*, 4(1).
- AlSaraj, Fuad. 2015. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, Colleen Croniger, IntechOpen,
- Alverina C, Andari D, and Prihanti, Gita S. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) Terhadap Sel Kardiomyosit Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) dengan Diet Aterogenik. *Saintika Medika: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*, 12,1: 30-37.
- Arackal A, Alsayouri K. Histology, Heart. [Updated 2019 Sep 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-
- Arjadi, F., and Susatyo, P. 2010. Regenerasi sel pulau langerhans pada tikus putih (*rattus norvegicus*) diabetes yang diberi rebusan daging mahkota (*phaleria macrocarp lam*). *Sains Medika*, 2(2), 117-126.
- Ayala A. 2014. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism and Signaling Mechanism Of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Spain: Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Pharmacy, University Of Seville.
- Azrimaidaliza, A. 2011. Asupan Zat Gizi dan Penyakit Diabetes Mellitus. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*, 6(1), 36-41.

- Basri, M H. 2018. Pengalaman Pasien DM Tipe 2 dalam Melakukan Perawatan Ulkusdiabetik Secara Mandiri. *Jurnal Endurance* 4(1):58-69
- Berawi, K.N., dan T, Agverianti. 2017. Efek Aktivitas Fisik pada Proses Pembentukan Radikal Bebas sebagai Faktor Risiko Aterosklerosis. *Majority*. 6(2):85-90.
- Bhatt, P., and Sharma, D. 2015 TNF- $\alpha$  correlates oxidative stress-induced cardiomyopathy: A comparative study among Indian male and female diabetic patients. *Indian J. Basic and Applied Med. Res.* 4(4) 703-713.
- Boden, G and M, Laakso. 2004. Lipids and Glucose in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 27(9): 2253-2259
- Boudina, S., and Abel, E. D. (2010). Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 11(1): 31–39.
- BPOM. 2015. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta.
- Brownlee, M. 2005. The Pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes* 54(6):1615-1625
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., and Zhao, L. 2017. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6):7204–7218.
- Chiong M, Wang ZV, Pedrozo Z, et al. 2011. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis* 2(12):e224
- Chu WM. 2013. Tumor Necrosis Factor. *Cancer Lett.* 328(2):222-225
- Choi, K. H., Kim, J. H., Kang, K. W., Kim, J. T., Choi, S. M., Lee, S. H., ... and Cho, K. H. 2019. HbA1c (glycated hemoglobin) levels and clinical outcome post-mechanical thrombectomy in patients with large vessel occlusion. *Stroke*, 50(1), 119-126.
- Dandona P, Aljada A and Bandyopadhyay A. 2004. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 25(1):4-7

- Decroli, Eva. 2019. Diabetes Melitus Tipe 2. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
- Deeds, M. C., Anderson, J. M., Armstrong, A. S., Gastineau, D. A., Hiddinga, H. J., Jahangir, A., Eberhardt, N. L., and Kudva, Y. C. 2011. Single dose streptozotocin-induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. *Laboratory animals*, 45(3), 131–140.
- Desmawati, D. 2017. Pengaruh asupan tinggi fruktosa terhadap tekanan darah. *Majalah Kedokteran Andalas*, 40(1), 31-39.
- Dewantara I K G, I Wayan G G and I N Wirajana. 2017. 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* 5(2):94-101
- Druce, M., Rockall, A., and Grossman, A. B. 2009. Fibrosis and carcinoid syndrome: from causation to future therapy. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(5), 276.
- Duan, Y., Zeng L, Zhang C, Song B, Li F, Kong X and Xu K. 2018. Inflammatory Links Between Fat Diets and Disease. *Frontiers in Immunology* 9(2649).
- Dupas, J., Goanvec, C., Feray, A., Guernec, A., Alain, C., Guerrero, F., and 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).
- Dwisatyadini, Mutimanda. 2017. Pemanfaatan Tanaman Obat untuk Pencegahan dan Pengobatan Penyakit Degeneratif. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Terbuka, Jakarta
- Eroschenko VP. 2010. Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional Edisi 11. Jakarta: EGC.
- Fan, Wenjun. 2017. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular Endocrinology* 6:8-16

- Farzaei, M. H., Singh, A. K., Kumar, R., Croley, C. R., Pandey, A. K., Coy-Barrera, E., ... and Tenore, G. C. 2019. Targeting inflammation by flavonoids: Novel therapeutic strategy for metabolic disorders. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4957.
- Fathmi, Ain. 2012. Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Karanganyar. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Fatimah, R N. 2015. Diabetes Mellitus Tipe 2. *J Majority* 4(5):93-101
- Fatir S. 2010. Mekanisme inflamasi, Radikal Bebas dan Peranan Antioksidan pada Penyakit Periodontal. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Barat.
- Fayyaz, B., Rehman, H. J., and Minn, H. 2019. Interpretation of hemoglobin A1C in primary care setting. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 9(1), 18–21.
- Fiana, N., and Oktaria, D. 2016. Pengaruh kandungan saponin dalam daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap penurunan kadar glukosa darah. *Jurnal Majority*, 5(4), 128-132.
- Firdaus, F., Rimbawan, R., Marliyati, S. A., and Roosita, K. 2016. Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptocotozin-Sukrosa untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Mellitus Gestasional. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 12(1), 29-34.
- Firdaus, M. 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L. Medik) terhadap Radikal Bebas DPPH dan Aktivitas Enzim Glutation Peroksidase pada Tikus Diabetes (Doctoral dissertation, Universitas Setia Budi Surakarta).
- Fowler, M J. 2008. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* 26(2): 72-82

- Freire, M. O., and Van Dyke, T. E. 2013. Natural resolution of inflammation. *Periodontology* 2000, 63(1), 149–164.
- Frankilwati D A M, Agus S and N A Setiyadi. 2013. Hubungan Antara Pola Makan, Genetik dan Kebiasaan Olahraga Terhadap Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II di Wilayah Kerja Puskesmas Nusukan Surakarta. [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. 2004. Malondialdehyde (MDA) as lipid peroxidation marker. *Wiad Lek.* 57(9-10), 453-455
- Giacco, F and M, Brownlee. 2010. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research* 107(9): 1058-1070
- Goyal R and I Jialal. 2019. *Diabetes Mellitus Type 2*. New Delhi: StatPearls Publishing LLC
- Gulsin GS, Althithan L and McCann GP. 2019. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatment. *The Adv Endocrinal Metab* 10:1-21
- Graham, M. L., Janecek, J. L., Kittredge, J. A., Hering, B. J., and Schuurman, H. J. 2011. The streptozotocin-induced diabetic nude mouse model: differences between animals from different sources. *Comparative medicine*, 61(4), 356–360.
- Hadi, N. R., Al-amran, F., Yousif, M., and Zamil, S. T. 2013. Antiapoptotic effect of simvastatin ameliorates myocardial ischaemia/reperfusion injury. *International Scholarly Research Notices*
- Hana, A., and Airin C. M. 2018. Gambaran Fisiologis Kadar Kolesistokinin Tikus Wistar (*Rattus novergicus*) Jantan Umur 1 Bulan. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 3(2), 140-145.
- Hasanah, A. 2015. Efek Jus Bawang Bombay (*Allium cepa* Linn.) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin (STZ). *Saintika Medika: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*, 11(2), 92-101.



- Hasri, R., Elyani, H., & Yahya, A. 2015. The Effect of Nipah (*Nypa Fructicans* Wurmb.) Leaf Decocta On The Cardiac Tissue TNF- $\alpha$  in Diabetes Mellitus Typer 2 Rats. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 2(2)
- Helvi, Mardiani. 2008. Pengaruh Pemberian Timbal (Pb) Terhadap Kadar Malondialdehida Plasma Mencit. Medan: Sekolah Pascasarjana Universitas Sumatra Utara.
- Hinton, R. B., and Yutzey, K. E. 2011. Heart valve structure and function in development and disease. *Annual review of physiology*, 73, 29-46.
- Horiuchi, T., Mitoma, H., Harashima, S. I., Tsukamoto, H., and Shimoda, T. 2010. Transmembrane TNF- $\alpha$ : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology*, 49(7), 1215-1228.
- Huy L A P, Hua H and C P Huy. 2008. Free Radical, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci* 4(2):89-96
- Indradi, R. B., Moektiwardojo, M., and 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.
- Jain, P., Pandey, R., and Shukla, S. S. 2015. *Inflammation: Natural resources and its applications*. India: Springer
- Jia G, Michael A, and J G Sowers. 2018. Diabetic Cardiomyopathy: an update of mechanism contributing to this clinical entity. *Circulation Research* 122:624-638
- Kalani, M. 2008. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vascular health and risk management*, 4(5), 1061.
- Khaira, Kuntum. 2010. Menangkal Radikal Bebas dengan Anti-Oksidan. *Jurnal Saintek*. 2(2):183-187.
- Khalidiyah, S., Hidayah, F. K., and Purnomo, Y. 2020. Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Kadar SOD dan

- MDA Jantung Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 8(2).
- Kicinska, A., and Jarmuszkiewicz, W. 2020. Flavonoids and Mitochondria: Activation of Cytoprotective Pathways?. *Molecules*, 25(13), 3060.
- Kumar, V., Abbas, A. K., and Aster, J. C. 2013. *Robbins basic pathology*. 9th. Philadelphia, USA, Saunders: Elsevier, 2572013.
- Kung, G., Konstantinidis, K., and Kitsis, R. N. 2011. Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart. *Circulation research*, 108(8), 1017-1036.
- Kurniati, R. I. 2013. Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi Etanol Daun Buas-Buas (*Premna cordifolia* Linn.) dengan Metode DPPH (2, 2-difenil-1-pikrilhidrazil). Doctoral dissertation, Tanjungpura University.
- Lorenza, B. 2012. Uji Penghambatan Aktivitas Enzim Alfa-Glukosidase dan Identifikasi Golongan Senyawa Kimia dari Fraksi Teraktif Daun Buni (*Antidesma bunius* L.). Skripsi, FMIPA UI.
- Lorenzo-Almoros, A., Tunon, J., Orejas, M., Cortés, M., Egido, J., and Lorenzo, Ó. 2017. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular diabetology*, 16(1), 1-14.
- Maass, D. L., White, J., and Horton, J. W. 2002. IL-1 $\beta$  and IL-6 act synergistically With TNF- $\alpha$  to Alter Cardiac Contractile Funtion After Burn Trauma. *Shock*, 18(4):360-366
- Mansor, L.S., Gonzalez, E.R., Cole, M.A. *et al.* 2013. Cardiac metabolism in new rat model of type 2 diabetes using high-fat diet with low dose streptozotocin. *Cardiovasc Diabetol* 12, 136
- Manurung N R M and Sumiwi S A, 2016. Aktiitas Antiinflamasi berbagai tanaman diduga berasal dari flavonoid. *Farmaka*, 14(2):111-122.
- Mathebula, S D. 2015. Polyol Pathway: A possible mechanism of diabetes complications in the eye. *Afr. Vision Eye Health* 74(1)

- Mercedes, Agustina. 2017. Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah dan Daun Semak Bunga Putih Tikus Induksi Streptozotocin. *Jurnal Farmasi* 14(2):159-166
- Masyita, N., Santoso, K., Kusumorini, N., Satyaningtjas, A. S., and Supiyani, A. 2015. Pengamatan Aktivitas Tikus Wistar Jantan dengan Alat Opto-Varimexa pada Kondisi Diet Tinggi Minyak Trans. *Bioma*, 11(1), 89-97.
- Meo, M. 2013. Spatio-temporal characterization of the surface electrocardiogram for catheter ablation outcome prediction in persistent atrial fibrillation (Doctoral dissertation).
- Mescher, AL. 2011. *Histologi Dasar Junqueira, Teks, dan Atlas*, Edisi 12. Jakarta: EGC
- Morgan, M. J., Kim, Y. S., and Liu, Z. G. 2008. TNF $\alpha$  and reactive oxygen species in necrotic cell death. *Cell research*, 18(3), 343-349.
- Murwani, S., Ali, M., and Muliarta, K. 2013. Diet atherogenik pada tikus putih (*Rattus norvegicus* strain Wistar) sebagai model hewan aterosklerosis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 22(1), 6-9.
- Nair, M. P., Mahajan, S., Reynolds, J. L., Aalinkeel, R., Nair, H., Schwartz, S. A., and Kandaswami, C. 2006. The flavonoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor alpha) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF- $\kappa$ B system. *Clinical and vaccine immunology*, 13(3), 319-328.
- Nawale R B, Mourya V K and Bhise S B. 2006. Non-enzymatic glycation of proteins: a cause for complication in diabetes. *Indian J Biochem Biophys* 43(6):337-344
- Nayak, B. K., and Kumar, A. 2017. Activity of Leukotrienes in Inflammation. *Ejpmr* 4(3):207-215
- Nesti, Dela R. 2015. Morfologi, Morfometri dan Distribusi Sel Imunoreaktif Insulin dan Glukagon Pada Pankreas Tikus Obesitas. Master Thesis. Universitas Gajah Mada

- Novrial, D. 2007. Kerusakan Sel  $\beta$  Pankreas Akibat Induksi Streptozotocin. *Mandala of Health*. Vol 3 (2)
- Nugraheni, K. 2012. Pengaruh pemberian minyak zaitun ekstra virgin terhadap profil lipid serum tikus putih (*rattus norvegicus*) strain sprague dawley hiperkolesterolemia. Universitas Diponegoro.
- Nunes S, Soares E, Periera F and Reis F. 2012. The Role of Inflammation in Diabetic Cardiomyopathy. *International Journal of Interferon, Citokyne and Mediator Reasearch* 4:59-73
- Nurhidayah, Siti. 2009. Perbandingan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daging Pisang Raja dengan Vitamin A, Vitamin C dan Katekin Melalui Perhitungan Bilangan Peroksid. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Nurjannah. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L) Terhadap Penurunan Tekanan Darah Tikus (*Rotus novergicus*) yang Diinduksi Prednison dan Garam. [Skripsi]. Universitas Islam Negeri Alauddin, Makassar.
- Oberman R, Bhardwaj A. Physiology, Cardiac. [Updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526089/>
- Oliver TI, Mutluoglu M. Diabetic Foot Ulcer. [Updated 2020 Mar 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., and Chandra, S. R. 2016. Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5.
- Pambudi, R. 2017. Perbedaan Panjang Serta Berat Tubuh Fetus Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague-Dawley Terhadap Pemberian Asam Folat Pada Periode Kehamilan Yang Berbeda.
- Parameswaran, N., and Patial, S. 2010. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Critical Reviews<sup>TM</sup> in Eukaryotic Gene Expression*, 20(2).

- PERKENI. 2015. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia
- Penalver J J M, I M Timon, C S Collantes and F J C Gomez. 2016. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 7(17):354-395
- Phaniendra A., Jestadi D.B. and Periyasamy L., 2015. Free radicals : properties, source, targets and their implication in various disease. *India Journal Clinical Biochemical*. 30 (1): 11-26.
- Phielix, E., and Roden, M. 2013. Assessing multiple features of mitochondrial function. *Diabetes*, 62(6), 1826-1828.
- Piero N M, N J Murugi, K C Mwititi and M P Mwenda. 2012. Pharmacological Management of Diabetes Mellitus. *Asian Journal of Biochemical Pharmaceutical Research* 2(2):375-381
- Pihlaja, R., Haaparanta-Solin, M., and Rinne, J. O. 2017. The anti-inflammatory effects of lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitors in inflammation-induced human fetal glia cells and the A $\beta$  degradation capacity of human fetal astrocytes in an ex vivo assay. *Frontiers in neuroscience*, 11, 299.
- Pine, A. T. D., Alam, G., and Attamimi, F. 2017. Standardisasi mutu ekstrak daun gedi (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) dan uji efek antioksidan dengan metode DPPH. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 3(3), 111-128.
- Preedy, V. R. 2013. *Diabetes; Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*. Academic Press.
- Punchard, N. A., Whelan, C. J., and Adcock, I. 2004. The Journal of Inflammation. *Journal of inflammation (London, England)*, 1(1), 1.
- Purnamasari, Dyah. 2014. *Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI*. Jakarta: Interna Publishing
- Putra I W A and K N Berawi. 2015. Empat Pilar Penatalaksanaan Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Majority* 4(9):8-12



- Ramachandran A. 2014. Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian journal of medical research*, 140(5), 579–581.
- Rathee, P., Chaudhary, H., Rathee, S., Rathee, D., Kumar, V., and Kohli, K. 2009. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review. *Inflammation & allergy-drug targets (formerly current drug targets-inflammation & allergy)*, 8(3), 229-235.
- Rehman I, Rehman A. Anatomy, Thorax, Heart. [Updated 2019 Feb 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470256/>
- Roberts A C and Porter K E. 2013. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction on diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 10(6):472-482
- Sakimoto, T., Yamada, A., and Sawa, M. 2009. Release of soluble tumor necrosis factor receptor 1 from corneal epithelium by TNF- $\alpha$ -converting enzyme-dependent ectodomain shedding. *Investigative ophthalmology & visual science*, 50(10), 4618-4621.
- Sargowo, D. 2015. *Disfungsi Endotel*. Malang: Universitas Brawijaya Press
- Sari, R. A., Dewi, A. R., and Triliana, R. 2019. Pengaruh Frekuensi Stres Fisik (Forced Swimming) Terhadap Kadar Leptin Serum Tikus Betina. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 6(1).
- Sari, D. R., Rimbun, R., Yuliawati, T. H., Susanto, J., Gunawan, A., and Harjanto, J. M. 2018. GLUT 4 di Jaringan Adiposa (GLUT 4 in Adipose Tissue). *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 21(1), 75-81.
- Serafini, M., Peluso, I., and Raguzzini, A. 2010. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 273-278.
- Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., and Jaggi, A. S. 2014. Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 18(1), 1-14.

- Skibola, C. F., and Smith, M. T. 2000. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free radical biology and medicine*, 29(3-4), 375-383.
- Smeltzer, S C, Bare B G, Hinkle J L and Cheever K H. 2010. *Brunner & suddarth's textbook of medical surgival nursing (12th ed)*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; Lippincott Wiliams & Wilkins
- Sumekar D W and Barawa A T P. 2016. *Orthosiphon stamineus sebagai Terapi Herbal Diabetes Mellitus*. *Majority* 5(3):28-32
- Sun, Q., Li, J., and Gao, F. 2014. New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World journal of diabetes*, 5(2),
- Suoth, E., Kaempe, H., and Tampi, A. 2013. Evaluasi Kandungan Total Polifenol dan Isolasi Senyawa Flavonoid Pada Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L. *Chemistry Progress*, 6(2)
- Supit I A, D H C Pengemanan and Sylvia R M. Profil Tumor Necrosis Factor (TNF- $\alpha$ ) Berdasarkan Imdeks Massa Tubuh (IMT) pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran UNSRAT Angkatan 2014. 2015. *Journal e-Biomedik* 3(2):640-643
- Swinnen, S. G., Hoekstra, J. B., and DeVries, J. H. 2009. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32 Suppl 2(Suppl 2), S253–S259.
- 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)*.
- Szkudelski, T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological research*, 50(6), 537-546.
- Tan, Y., Zhang, Z., Zheng, C., Wintergerst, K. A., Keller, B. B., and Cai, L. 2020. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nature Reviews Cardiology*, 1-23.

- Tandi J, Muthi'ah H Z, Yuliet and Yusriadi. 2016. Efektivitas Daun Gedi Merah Terhadap Glukosa Darah, Malondialdehid, 8-Hidroksi-Deoksiganosin, Insulin Tikus Diabetes. *J. Trop. Pharm. Chem.* 3(4):264-276
- Tatto, D., Niluh, P. D., and Feiverin, T. 2017. Efek Antihiperkolesterol dan Antihiperglisemik Ekstrak Daun Cermay (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterol Diabetes. *Journal Farmasi Galenika*,3(2), 157-164.
- Thiriet, Marc. 2008. *Biology and Mechanics of Blood Flows*. New York: Springer Science+Business Media, LLC.
- Urschel, K., and Cicha, I. 2015. TNF- $\alpha$  in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *Internat J Interferon Cytokine Med Res*, 7, 9-25.
- 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.
- Wardani, N.P. 2016. Efek Ekstrak Daun Katuk (*Saurapus andragynus* L) terhadap Perubahan Kadar Malondialdehid (MDA) Tikus Putih (*Rattus norvegicus* strain wistar) yang Diinduksi Minyak Goreng Deep Frying. Fakultas Kedokteran. Universitas Muhammadiyah Malang, Malang.
- Widayati, E. 2010. Oksidasi Biologi, Radikal Bebas, dan Antioksidan.
- Wilson, R. D., and Islam, M. S. 2012. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes. *Pharmacological Reports*, 64(1), 129-139.
- Wulan, O. T., and Indradi, R. B. 2018. Profil Fitokimia dan Aktivitas Farmakologi Gedi (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik.). *Farmaka*, 16(2).
- Wulansari, D. D., and 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 X, Wang Z, Zhu Y, Bian L, Yang Y. 2010. Dosage of Streptozotocin in inducing rat model of type 2 diabetes mellitus. *Wei Sheng Yan Jiu* 39(2):138-142
- Xiao, J., Li, J., Cai, L., Chakrabarti, S., and Li, X. 2014. Cytokines and diabetes research.
- Xu, T., Ding, W., Ji, X., Ao, X., Liu, Y., Yu, W., and Wang, J. 2019. Oxidative stress in cell death and cardiovascular diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
- Yilmaz, S., Canpolat, U., Aydogdu, S., and Abboud, H. E. 2015. Diabetic Cardiomyopathy; Summary of 41 Years. *Korean circulation journal*, 45(4), 266–272.
- Yoshida, H., Takamura, N., Shuto, T., Ogata, K., Tokunaga, J., Kawai, K., and Kai, H. 2010. The citrus flavonoids hesperetin and naringenin block the lipolytic actions of TNF- $\alpha$  in mouse adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 394(3), 728-732
- Yuniar, S. D. 2018. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L. Medik) terhadap Mikroalbuminuria dan Histopatologi Ginjal pada Tikus Diabetes Nefropati yang Diinduksi Streptozotocin-Nikotinamid (Doctoral dissertation, Universitas Setia Budi Surakarta).
- Zelová, H., and Hošek, J. 2013. TNF- $\alpha$  signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflammation Research*, 62(7), 641-651.
- Zhang, H., Park, Y., Wu, J., Lee, S., Yang, J., Dellsperger, K. C., & Zhang, C. 2009. Role of TNF- $\alpha$  in vascular dysfunction. *Clinical science*, 116(3), 219-230.
- Zheng, J., Wang, Y., Han, S., Luo, Y., Sun, X., Zhu, N., ... and Li, J. 2018. Identification of protein kinase C isoforms involved in type 1 diabetic encephalopathy in mice. *Journal of diabetes research*.
- Zhuang, X. 2010. Automatic whole heart segmentation based on image registration (Doctoral dissertation, UCL (University College London)).