

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH
(*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR
TNF-ALFA JARINGAN DAN DIAMETER LUMEN
AORTA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh

NANDA YUNITA AYU FITRIYAH

21601101106

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2020

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH
(*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR
TNF-ALFA JARINGAN DAN DIAMETER LUMEN
AORTA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh

NANDA YUNITA AYU FITRIYAH

21601101106

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2020

RINGKASAN

Fitriyah, Nanda YA. Fakultas Kedokteran, Program Studi Sarjana Kedokteran, Universitas Islam Malang, Juli 2020. Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus Manihot* (L.) Medik) Terhadap Kadar TNF- α Jaringan dan Diameter Lumen Aorta Tikus Model Diabetes Melitus. Pembimbing 1: Yudi Purnomo. Pembimbing 2: Yeni Amalia.

Pendahuluan: Hiperglikemia kronis meningkatkan produksi ROS dan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi makroangopati diabetik. Daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) memiliki potensi sebagai antidiabetik dan anti inflamasi, tetapi penelitian tentang daun gedi merah dalam menghambat peningkatan kadar TNF- α jaringan dan diameter lumen aorta yang berperan terhadap komplikasi belum banyak dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah terhadap kadar TNF- α jaringan dan diameter lumen aorta pada tikus model diabetes melitus.

Metode: Tikus *Sprague Dawley* jantan usia 4-6 minggu dibedakan menjadi kelompok normal, kelompok diabetes melitus dan kelompok ekstrak etanol daun gedi merah (EEDGM) dosis I (200 mg/kgBB), II (400 mg/kgBB), dan III (800 mg/kgBB) (n=5 ekor). Tikus diabetes diinduksi DTLF dan STZ 25 mg/kgBB i.p *multiple dose*. EEDGM diberikan per oral selama 4 minggu. Kadar TNF- α jaringan aorta diukur menggunakan *microplate reader* $\lambda = 450$ nm dan diameter lumen aorta diperiksa menggunakan mikroskop trinokuler dengan perbesaran 40x. Analisa statistik menggunakan One Way ANOVA dan uji BNT ($p < 0,05$).

Hasil: Pemberian EEDGM dosis II dan III menghambat peningkatan kadar TNF- α jaringan aorta dibanding KDM ($p < 0,05$). Pemberian EEDGM dosis I, II, dan III tidak signifikan menghambat penurunan diameter lumen aorta dibandingkan dengan KDM ($p > 0,05$). Induksi DTLF dan STZ meningkatkan kadar TNF- α jaringan dan menurunkan diameter lumen aorta.

Kesimpulan: Pemberian EEDGM dapat menghambat peningkatan kadar TNF- α jaringan aorta dan tidak signifikan menghambat penurunan diameter lumen aorta tikus model diabetes melitus.

Kata Kunci : Diet tinggi lemak, diet tinggi fruktosa, diabetes, inflamasi.

SUMMARY

Fitriyah, Nanda YA. Faculty of Medicine, Medical Study Program, Islamic University of Malang, July 2020. Effect of Ethanol Extract of *Abelmoschus Manihot* (L.) Medik on Tissue TNF-Alfa Levels And Aortic Lumen Diameter of Diabetic Rat. Supervisor 1: Yudi Purnomo Supervisor 2: Yeni Amalia.

Introduction: Chronic hyperglycemia increase ROS production and risk of diabetic macroangopathy complications. *Abelmoschus manihot* (L.) Medik has potential as an antidiabetic and anti-inflammatory, but research on *Abelmoschus manihot* (L.) Medik inhibiting elevated levels of TNF- α tissue and aortic lumen diameter that contribute to complications has not been widely reported. This research aimed to determine the effect of ethanol extract *Abelmoschus manihot* (L.) Medik by observing the level of TNF- α tissue and aortic lumen diameter in diabetic rats.

Method: This study use 4-6-weeks-old *Sprague Dawley* male rats which divided into normal group, diabetes mellitus group, and ethanol extracts of gedi merah leaves doses I (200 mg/kgBW), II (400 mg/ kgBW), and III (800 mg/kg BW) (n = 5 rats). The rats were induced HFFD and 25 mg/kgBW of STZ injection i.p with multiple dose. The rats were administrated orally EEDGM for 4 weeks. The level of TNF-Alfa aortic tissue was measured using microplate reader $\lambda = 450$ nm, while the aortic lumen diameter was examined using a trinocular microscope at 40x magnification. Statistical analysis using One Way ANOVA and LSD test ($p < 0.05$).

Result: EEDGM dose II and III inhibit the increase levels of TNF- α rat aortic tissue. EEDGM doses I, II, and III were not significant inhibit the decrease of aortic lumen diameter compared to KDM ($p > 0.05$). DTLF and STZ induction increases tissue TNF- α levels and decreases the aortic lumen diameter.

Conclusion: Ethanolic extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik could inhibit the increase in TNF- α levels of aortic tissue and did not significant inhibit the decrease of aortic lumen diameter.

Keyword: High fat diet, high fructose diet, diabetes, inflammation.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Komplikasi makroangiopati diabetik pada diabetes melitus masih menjadi permasalahan di Indonesia. Makroangiopati diabetik adalah perubahan struktur dan fungsi pada dinding pembuluh darah yang disebabkan karena inflamasi kompleks pada keadaan hiperglikemia kronis (Petrie *et al*, 2017). Beberapa bentuk dari komplikasi makroangiopati diabetik antara lain penyakit jantung koroner (PJK), stroke, dan penyakit arteri perifer (Norris, 2019). Angka kejadian komplikasi makroangiopati diabetik di Indonesia mencapai angka 16 - 20% (Soewondo *et al*, 2013) yang didominasi oleh Penyakit Jantung Koroner (PJK) pada pasien DM dengan jumlah sekitar 45-70% (Aqarista, 2017). Angka kematian karena komplikasi makroangiopati diabetik mencapai 7,4 juta per tahun dan diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya (Kemenkes, 2017).

Komplikasi makroangiopati pada DM didasari oleh reaksi inflamasi. Hiperglikemia menginduksi peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang lebih besar dari level *antioxidant defenses* sehingga terjadi kondisi stress oksidatif (Morales-Gonzalez, 2013). Keadaan stress oksidatif menginduksi terjadinya kerusakan oksidatif pada jaringan dan memicu terjadinya inflamasi. Pengeluaran sitokin pro inflamasi secara kronik dan berlebihan menimbulkan terjadinya inflamasi sistemik dan kronik pada DM. Salah satu sitokin pro inflamasi yang berperan penting adalah *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) (Oguntibeju, 2019). TNF- α menginduksi penurunan *Nitric Oxide* (NO) sehingga terjadi vasokonstriksi, peningkatan proliferasi *Vascular Smooth Muscle Cells* (VSMCs),

dan agregasi platelet (Urschel & Cicha, 2015). Agregasi platelet berkontribusi pada peningkatan pembentukan trombus dan oklusi pembuluh darah (Barale & Russo, 2020) sementara proliferasi VSMCs dan vasokonstriksi menimbulkan peningkatan ketebalan dinding dan penyempitan diameter lumen pembuluh darah. Mekanisme tersebut dapat berperan terhadap terjadinya komplikasi makroangiopati diabetik.

Pengendalian komplikasi makroangiopati diabetik dilakukan dengan menggunakan Oral Anti Diabetes (OAD). Penggunaan OAD untuk mengontrol kadar glukosa darah pada pasien DM tipe 2 dilakukan untuk mencegah terjadinya komplikasi. OAD yang sering digunakan adalah golongan sulfonilurea dan biguanid . Namun obat-obat ini menimbulkan beberapa efek samping bagi penggunaanya. Efek samping dari golongan sulfonilurea menimbulkan hipoglikemia dan peningkatan berat badan (Decroli, 2019) sedangkan efek samping dari golongan biguanid adalah anoreksia, mual, muntah, nyeri perut, dan asidosis laktat (BPOM, 2015). Berdasarkan efek samping yang ditimbulkan, maka perlu dilakukan pencarian sumber alternatif bahan obat berasal dari herbal untuk mengurangi efek samping obat . Penerapan herbal menjadi strategi WHO dalam pengobatan tradisional tahun 2014-2023 untuk pemeliharaan kesehatan dan pencegahan penyakit degeneratif salah satunya adalah diabetes (WHO, 2019). Herbal merupakan salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan karena relatif aman, ekonomis dan holistik sehingga diharapkan mampu memberi efek untuk diabetes melitus dan komplikasinya.

Daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) merupakan salah satu herbal yang dimanfaatkan untuk pengobatan. Berdasarkan data empirik daun gedi

merah dimanfaatkan untuk mengobati penyakit kencing manis, tekanan darah tinggi dan kolesterol (Adeline *et al*, 2015). Hasil uji preklinik *Abelmoschus manihot* (L.) Medik memiliki aktifitas sebagai anti diabetes yang dikendalikan oleh senyawa aktif flavonoid dan saponin. Flavonoid bekerja melalui mekanisme regenerasi sel β pankreas sehingga kadar glukosa darah dapat menurun karena produksi insulin yang meningkat. Sedangkan, saponin bekerja melalui mekanisme inhibisi enzim alfa glukosidase yang bertanggung jawab untuk mengubah disakarida menjadi monosakarida sehingga terjadi penurunan penyerapan glukosa (Tandi *et al*, 2016). Penelitian lain menyebutkan bahwa kandungan quercetin pada flavonoid. Quercetin diduga memiliki mekanisme menurunkan aktivitas faktor transkripsi NF κ B sehingga menghambat peningkatan dari TNF- α (Todarwal A *et al*, 2011; Choy KW *et al*, 2019).

Hingga saat ini penelitian tentang daun gedi merah dalam menghambat terjadinya komplikasi makroangiopati diabetik belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah dalam mencegah terjadinya komplikasi makroangiopati diabetik dengan mengamati kadar TNF- α jaringan aorta serta diameter lumen aorta pada tikus model DM.

1.2 Rumusan Masalah

Pada penelitian ini kami merumuskan permasalahan antara lain:

1. Apakah ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) menghambat peningkatan kadar TNF- α jaringan aorta tikus model DM?

2. Apakah ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) menghambat penurunan diameter lengkung aorta tikus model DM?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan antara lain :

1. Membuktikan efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap kadar TNF- α jaringan aorta tikus model DM.
2. Membuktikan efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap diameter lengkung aorta tikus model DM.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Peneliti memberikan wawasan dan pengetahuan tentang efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) dalam menghambat terjadinya komplikasi makroangiopati diabetik melalui pengamatan kadar TNF alfa jaringan aorta dan diameter lengkung aorta pada tikus model DM.

1.4.2 Manfaat Praktis

Peneliti memberikan peluang untuk pengembangan tentang efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot*) sebagai fitoterapi dalam pencegahan terjadinya komplikasi mikroangiopati diabetik.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 KESIMPULAN

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

1. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB menghambat peningkatan kadar TNF- α jaringan aorta.
2. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB tidak signifikan menghambat penurunan diameter lumen aorta tikus model diabetes melitus.

7.2 SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disarankan bahwa :

1. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan metode *in silico* untuk mengetahui mekanisme kerja zat aktif yang terkandung dalam herbal uji.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan *Nitric Oxide* sebagai marker untuk mengetahui hubungannya proliferasi sel otot polos aorta.

DAFTAR PUSTAKA

- Abriana, A. and Fatmawati, F., 2019. Pemanfaatan Ekstrak Daun Gedi (*Abelmoschus manihot*) Sebagai Permen Jelly. In *Prosiding Seminar Nasional Inovasi Teknologi Hasil Perkebunan* (Vol. 1, No. 1, pp. 140-151).
- Adeline, F., Wuisan, J. and Awaloei, H., 2015. Uji efek ekstrak gedi merah (*Abelmoschus manihot* L. Medik) terhadap kadar gula darah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Novergicus*) yang diinduksi aloksan. *eBiomedik*, 3(1).
- Adwas, A., Elsayed, A., & Azab, A. (2019). Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J Appl Biotechnol Bioeng*, 6(1), 43-47.
- Ahmad, G., Almasry, M., Dhillon, A. S., Abuayyash, M. M., Kothandaraman, N., & Cakar, Z. (2017). Overview and Sources of Reactive Oxygen Species (ROS) in the Reproductive System. In *Oxidative Stress in Human Reproduction* (pp. 1-16). Springer, Cham.
- Ahmad, R. (2018). Introductory Chapter: Basics of Free Radicals and Antioxidants. *Free Radicals, Antioxidants and Diseases*. Croatia : British library.pp.2.
- Altaş, M., Var, A., Köse, C., Özbilgin, K. and Arı, Z., 2010. Endothelial dysfunction in high fructose containing diet fed rats: Increased nitric oxide and decreased endothelin-1 levels in liver tissue. *Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi*, 37(3).

American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S13-S28.

Aquarista, N. C. (2017). Differences Characteristics Patients Diabetes Mellitus Type 2 with and without Coronary Heart Disease. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5(1), 37-47

Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI. 2015. Sistem Endokrin Obat Sulfonilurea untuk Diabetes Melitus. <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-6-sistem-endokrin/61-diabetes/612-antidiabetik-oral/6121-sulfonilureal>. Balitbang Kemenkes RI. Jakarta.

Barale, C. and Russo, I., 2020. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), p.623

Boden, G., & Laakso, M. (2004). Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect?. *Diabetes care*, 27(9), 2253-2259.

Borloz Matthew, 2019. Thoracic Aortic Dissection. Clerkship Directors in Emergency Medicine. [Diunduh 2020 Juli 29]. Tersedia pada : <https://www.saem.org/cdem/education/online-education/m4-curriculum/group-m4-cardiovascular/thoracic-aortic-dissection>.

Chen, L., Chen, R., Wang, H. and Liang, F., 2015. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. *International journal of endocrinology*, 2015.

- Chikezie, P.C., Ojiako, O.A. and Ogbuji, A.C., 2015. Oxidative stress in diabetes mellitus. *Int J Biol Chem*, 9(3), pp.92-109
- Choy, K.W., Murugan, D.D., Leong, X.F., Abas, R. and Alias, A., 2019. Flavonoids as natural anti-inflammatory agents targeting nuclear factor-kappa B (NFκB) signalling in cardiovascular diseases: A mini review. *Frontiers in pharmacology*, 10, p.1295.
- Chu, W.M., 2013. Tumor necrosis factor. *Cancer letters*, 328(2), pp.222-225.
- Coppieters, K. T., Boettler, T., & von Herrath, M. (2012). Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(1), a007682.
- 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.
- Dobutovic, B., Smiljanic, K., Soskic, S., Dungen, H.D. and R Isenovic, E., 2011. Nitric oxide and its role in cardiovascular diseases. *The open nitric oxide journal*, 3(1).
- Durruty, María Sanzana and Lilian Sanhueza, 2019. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, Type 2 Diabetes - From Pathophysiology to Modern Management, Mira Siderova, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.83692. Available from: <https://www.intechopen.com/books/type-2-diabetes-from-pathophysiology-to-modern-management/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus-1>

- 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).
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of diabetes & metabolic disorders*, 12(1), 60.
- Eliana, F., SpPD, K.E.M.D. and Yarsi, B.P.D.F., 2015. Penatalaksanaan DM Sesuai Konsensus Perkeni 2015. *Satelit Simposium 6.1 DM Update dan HbA1c*, pp.1-7.
- Eroschenko VP (2013). Atlas of Histology. Edisi ke 12. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, pp: 367-72.
- Farzaei, M.H., Singh, A.K., Kumar, R., Croley, C.R., Pandey, A.K., Coy-Barrera, E., Kumar Patra, J., Das, G., Kerry, R.G., Annunziata, G. and Tenore, G.C., 2019. Targeting Inflammation by Flavonoids: Novel Therapeutic Strategy for Metabolic Disorders. *International journal of molecular sciences*, 20(19), p.4957.
- Fitriani, L.I., Murbawani, E.A. and Nissa, C., 2018. Hubungan Asupan Vitamin C, Vitamin E dan B-Karoten Dengan Kadar Gula Darah Puasa Pada Wanita Usia 35-50 Tahun. *Journal of Nutrition College*, 7(2), pp.84-91.
- Friedrich Paulsen & Jens Waschke. 2013. Sobotta Atlas Anatomi Manusia. Edisi ke 13. Jakarta. Buku Kedokteran EKG, pp.16

- Geraldes, P., & King, G. L. (2010). Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation research*, *106*(8), 1319-1331.
- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, *107*(9), 1058-1070.
- Goud, B. J., Dwarakanath, V., & Chikka, B. K. (2015). Streptozotocin-a diabetogenic agent in animal models. *Int J Pharm Pharm Res*, *3*(1), 253-69.
- Guyton, A. C., Hall, J. E., 2014. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 12. Jakarta : EGC, 1022
- Hackett, E., & Jacques, N. (2009). Clinical Focus-Type 2 Diabetes- Pathophysiology and clinical features. *Clinical Pharmacist*, *1*(11), 475.
- Hasanah, U. (2013). Insulin Sebagai Pengatur Kadar Gula Darah. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, *11*(2).
- Hasanah, Annisa U., (2015). Histopatologi Arteri Koronaria Rattus Novergicus Strain Wistar Jantan Setelah Pemberian Diet Aterogenik Selama 5 Minggu. Provinsi Riau. *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau*, vol. 2, no. 1, Feb. 2015, pp. 1-11.
- Holbrook, J., Lara-Reyna, S., Jarosz-Griffiths, H., & McDermott, M. (2019). Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Research*, *8*, F1000 Faculty Rev-111. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17023.1>

- Huang, H., Vandekeere, S., Kalucka, J., Bierhansl, L., Zecchin, A., Brüning, U., Visnagri, A., Yuldasheva, N., Goveia, J., Cruys, B. and Brepoels, K., 2017. Role of glutamine and interlinked asparagine metabolism in vessel formation. *The EMBO journal*, 36(16), pp.2334-2352.
- Hwang, M.H. and Kim, S., 2014. Type 2 diabetes: endothelial dysfunction and exercise. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*, 18(3), p.239.
- Imagawa, A., Hanafusa, T., Tamura, S., Moriwaki, M., Itoh, N., Yamamoto, K., Iwahashi, H., Yamagata, K., Waguri, M., Nanmo, T. and Uno, S., 2001. Pancreatic biopsy as a procedure for detecting in situ autoimmune phenomena in type 1 diabetes: close correlation between serological markers and histological evidence of cellular autoimmunity. *Diabetes*, 50(6), pp.1269-1273.
- Indradi, R. B., Moektiwardojo, M., & Hendriani, R. (2018). Topical Antiinflammatory 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.
- Integrated Taxonomic Information System. 2020. Taxonomic Hierarchy : *Abelmoschus manihot*. <https://www.itis.gov>. [20 Februari 2020].
- IS Sobczak, A., A Blindauer, C., & J Stewart, A. (2019). Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes. *Nutrients*, 11(9), 2022.
- Jain, P., Pandey, R. and Shukla, S.S., 2015. *Inflammation: Natural resources and its applications*. Springer India.

- Kemenkes, R. I. (2011). Diet Diabetes Melitus. *Direktorat Bina Gizi Klinik*.
- Kementrian Kesehatan RI. " Penyakit Jantung Penyebab Kematian Tertinggi, Kemenkes Ingatkan CERDIK". Available: <http://www.depkes.go.id/article/view/17073100005/penyakit-jantung-penyebab-kematian-tertinggi-kemenkes-ingatkan-cerdik.html>. [Accessed: 28-Maret-2020].
- Kim, H., Hwang, J.S., Woo, C.H., Kim, E.Y., Kim, T.H., Cho, K.J., Seo, J.M., Lee, S.S. and Kim, J.H., 2008. TNF- α -induced up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 is regulated by a Rac-ROS-dependent cascade in human airway epithelial cells. *Experimental & molecular medicine*, 40(2), pp.167-175.
- Kinaan, M., Yau, H., Martinez, S. Q., & Kar, P. (2017). Concepts in Diabetic Nephropathy: From Pathophysiology to Treatment. *Journal of Renal and Hepatic Disorders*, 1(2), 10-24.
- Komutrattananont, P., Mahakkanukrauh, P. and Das, S., 2019. Morphology of the human aorta and age-related changes: anatomical facts. *Anatomy & cell biology*, 52(2), pp.109-114.
- Krüger-Genge, A., Blocki, A., Franke, R.P. and Jung, F., 2019. Vascular endothelial cell biology: An update. *International journal of molecular sciences*, 20(18), p.4411.
- Kumar, V., Abbas, A.K. and Aster, J.C., 2017. *Robbins basic pathology* 9th ed. Singapore: Elsevier Health Sciences. pp. 51-63
- Mandey, J.S., Sompie, F.N. and Pontoh, C.J., 2015. Effects of Gedi Leaves (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) as a Herbal Plant Rich in Mucilages

- on Blood Lipid Profiles and Carcass Quality of Broiler Chickens as Functional Food. *Procedia Food Science*, 3, pp.132-136.
- Marcedes, A., 2017. Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah dan Daun Semak Bunga Putih Tikus Induksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 14(2), pp.159-166.
- Marín-Peñalver, J.J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C. and del Cañizo-Gómez, F.J., 2016. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 7(17), p.354.
- Marso, S.P. and Hiatt, W.R., 2006. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(5), pp.921-929.
- Mayasari, D.R. and Rahayuni, A., 2014. Pengaruh pemberian serbuk biji labu kuning (*Cucurbita moschata*) terhadap penurunan kolesterol LDL pada tikus wistar hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition College*, 3(4), pp.432-439.
- McCance KL dan Huether SE (2014). *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. Edisi ke 7. United States: Elsevier, pp.177
- Milkovic, L., Cipak Gasparovic, A., Cindric, M., Mouthuy, P. A., & Zarkovic, N. (2019). Short overview of ROS as cell function regulators and their implications in therapy concepts. *Cells*, 8(8), 793.
- Miller, A., & Adeli, K. (2008). Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Current opinion in gastroenterology*, 24(2), 204-209.

- 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), pp.6-9.
- Morales-Gonzalez, J.A. ed., 2013. *Oxidative stress and chronic degenerative diseases: A role for antioxidants*. Croatia. InTech, pp 219.
- Norris, T., 2019. *Porth's Essentials of Pathophysiology*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. pp. 1225
- 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*.
- Nurjanah, N., 2016. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L) Terhadap Penurunan Tekanan Darah Tikus (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Prednison dan Garam* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar).
- Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(3), 45.
- Pahwa R, Jialal I. 2019. Chronic Inflammation. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Paneni, F., Beckman, J.A., Creager, M.A. and Cosentino, F., 2013. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European heart journal*, 34(31), pp.2436-2443.

- Pappachan, J.M., Varughese, G.I., Sriraman, R. and Arunagirinathan, G., 2013. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World journal of diabetes*, 4(5), p.177.
- Pasquel, F.J. and Umpierrez, G.E., 2014. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes care*, 37(11), pp.3124-3131.
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 575-584.
- 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.
- Prabhakar, P. K. (2016). Pathophysiology of secondary complications of diabetes mellitus. *Pathophysiology*, 9(1).
- 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).
- Qazi, M. A., & Molvi, K. I. (2018). Free radicals and their management. *American Journal of Pharmacy and Health Research*, 6(4), 1-10.
- Ranti, G.C., Fatimawali, F. and Wehantouw, F., 2013. Uji Efektivitas Ekstrak Flavonoid dan Steroid Dari Gedi (*Abelmoschus Manihot*) Sebagai Anti

Obesitas dan Hipolipidemik pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Pharmacon*, 2(2)

Raveendran, A. V., Chacko, E. C., & Pappachan, J. M. (2018). Non-pharmacological treatment options in the management of diabetes mellitus. *European endocrinology*, 14(2), 31.

Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577-1585.

Rhee, S. Y., & Kim, Y. S. (2018). The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications. *Diabetes & metabolism journal*, 42(3), 188-195.

Saponaro, C., Gaggini, M., & Gastaldelli, A. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms. *Current diabetes reports*, 15(6), 34.

Sherwood L. 2016. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. 6th ed. Jakarta: EGC

Soeroso, J., 2007. The Potential Intervention On Apoptosis And Cell Cycle Activity In Rheumatoid Arthritis. *Folia Medica Indonesiana*, 43(1), pp.49-53.

Soewondo, P., Soegondo, S., Suastika, K., Pranoto, A., Soeatmadji, D. W., & Tjokroprawiro, A. (2010). The DiabCare Asia 2008 study—Outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*, 19(4), 235-44.

Syed Wajid, Menaka M, Fazil Ahmed and Sana Samreen (2019) “A Literature Review On Oral Hypoglycemic Drugs – Mechanistic Aspects”, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(11), pp. 5-10.

- 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., As'ad, S., Natzir, R. and Bukhari, A., 2016. Test Of Ethanol extract Red Gedi Leaves (*Albelmoschus Manihot*.(L.) Medik) In White Rat (*Rattus Norvegicus*) Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal Of Sciences*, 30(4), pp.84-94.
- Tandi, J., Muthi'ah, H. Z., Yuliet, Y., & Yusriadi, Y. (2016). Efektivitas Ekstrak Daun Gedi Merah terhadap Glukosa Darah, Malondialdehid, 8-Hidroksi-Deoksiguanosin, 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) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterol Diabetes. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 3(2), 157-164.
- Todarwal, A., Jain, P. and Bari, S., 2011. *Abelmoschus manihot* Linn: ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *Asian Journal of Traditional Medicines*, 4(1), pp.21-25.
- Umanath, K., & Lewis, J. B. (2018). Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 71(6), 884-895.

- Urschel, K. and Cicha, I., 2015. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *Internat J Interferon Cytokine Med Res*, 7, pp.9-25.
- V Stankov, S. (2012). Definition of inflammation, causes of inflammation and possible anti-inflammatory strategies. *The open inflammation journal*, 5(1).
- Van der Werf, N., Kroese, F.G., Rozing, J. and Hillebrands, J.L., 2007. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 23(3), pp.169-183.
- Ventura-Sobrevilla, J., Boone-Villa, V.D., Aguilar, C.N., Román-Ramos, R., Vega-Avila, E., Campos-Sepúlveda, E. and Alarcón-Aguilar, F., 2011. Effect of varying dose and administration of streptozotocin on blood sugar in male CD1 mice. In *Proc West Pharmacol Soc* (Vol. 54, pp. 5-9).
- Wajid Syed., Menaka., Ahmed Fazil., Samreen Sana., 2019. A literature Review on Oral Hypoglycemic Drugs-Mechanistic Aspects. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol.12
- Wang, W., & Lo, A. C. (2018). Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1816.
- White HJ, Bordes S, Borger J. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Aorta. [Updated 2020 Apr 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537319/>

Widowati, W. (2008). Potensi antioksidan sebagai antidiabetes. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 7(2).

World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf>

Wulan, O.T. and Indradi, R.B., 2018. Profil Fitokimia Dan Aktivitas Farmakologi Gedi (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik.). *Farmaka*, 16(2).

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.

Yagihashi, S., Mizukami, H., & Sugimoto, K. (2011). Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go?. *Journal of diabetes investigation*, 2(1), 18-32.

Yan, L. J. (2018). Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal models and experimental medicine*, 1(1), 7-13.