

Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Persentase Interleukin-10 (IL-10) dan Sel T Sitotoksik (CD8⁺) Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh
NUR KAMILAH
21601101052

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

2020

RINGKASAN

Kamilah, Nur. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, September 2020. Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus Manihot* (L.) Medik) Terhadap Persentase Interleukin-10 (IL-10) dan Sel T Sitotoksik (CD8⁺) Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2. Pembimbing 1: Yudi Purnomo. Pembimbing 2: Reza Hakim

Pendahuluan: : Inflamasi akibat kerusakan oksidatif yang dipicu hiperglikemia berperan terhadap progresivitas diabetes melitus (DM). Interleukin-10 (IL-10) dan CD8⁺ berpengaruh terhadap proses inflamasi. *Abelmoschus manihot* (L.) Medik memiliki efek anti inflamasi dan antioksidan yang diharapkan dapat menurunkan inflamasi pada patofisiologi DM. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol *Abelmoschus manihot* (L.) Medik terhadap persentase IL-10 dan CD8⁺ tikus model DM.

Metode: Tikus *Sprague Dawley* jantan, 4-6 minggu dikelompokkan menjadi kelompok kontrol normal (KN), kelompok kontrol diabetes melitus (KDM), kelompok ekstrak etanol daun gedi merah (EEDGM) 200 mg/kgBB, EEDGM 400 mg/kgBB dan EEDGM 800 mg/kgBB (n=5). Hewan coba diinduksi diet tinggi lemak-fruktosa (DTLF) selama 10 minggu dan *Streptozotocin* (STZ) dosis rendah 25 mg/kgBB intraperitoneal dosis ganda pada minggu ke 4. EEDGM 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB diberikan selama 4 minggu. Pengukuran persentase CD8⁺ dan IL-10 menggunakan *flowcytometry*. Analisa data menggunakan One Way Anova dilanjutkan dengan uji *LSD* ($p < 0,05$).

Hasil: Induksi DTLF dan STZ pada kelompok KDM menurunkan persentase IL-10 dan meningkatkan persentase CD8⁺ dibandingkan KN ($p < 0,05$). Pemberian EEDGM dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB signifikan meningkatkan persentase IL-10 berturut-turut sekitar $\frac{1}{2}$ dan $\frac{3}{4}$ kali dibandingkan kelompok KDM ($p < 0,05$). Pemberian EEDGM dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB menurunkan persentase CD8⁺ berturut-turut $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{3}$ dan $\frac{1}{10}$ kali dibandingkan kelompok KDM ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Pemberian EEDGM meningkatkan persentase IL-10 dan menurunkan persentase CD8⁺ tikus model diabetes.

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

SUMMARY

Kamilah, Nur. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, September 2020. Effect Ethanol Extract of *Abelmoschus Manihot* (L.) Medik on IL-10 and CD8⁺ Percentages In Type II Diabetes Mellitus Rat Model. Supervisor 1: Yudi Purnomo. Supervisor 2: Reza Hakim

Introduction: Inflammation due to oxidative damage triggered by hyperglycemia contributes to the progression of diabetes mellitus (DM). Interleukin-10 (IL-10) and CD8⁺ affect the inflammatory process. *Abelmoschus manihot* (L.) Medik have been known as anti-inflammatory and antioxidant to reduce inflammation in DM pathophysiology. The aim of this study was to determine the effect of ethanol extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik in percentages of IL-10 and CD8⁺ in DM rat model.

Method: 6 weeks old *Sprague Dawley* male rats, divided into normal control (KN), diabetes mellitus control (KDM), ethanol extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik (EEDGM) 200 mg/kgBB, EEDGM 400 mg/kgBB and EEDGM 800 mg/kgBB (n=5). The rats were induced on a high-fat-fructose diet (HFFD) for 10 weeks and STZ low dose 25 mg/kgBB intraperitoneal multiple dose at week 4. Subsequently, EEDGM were given for 4 weeks. IL-10 and CD8⁺ percentages were measured by using flowcytometry. Data analyzed by using One Way ANOVA analysis and LSD ($p < 0,05$).

Result: The induction of HFFD and STZ in KDM decrease IL-10 and increase CD8⁺ percentages. EEDGM 400 mg/kgBB and 800 mg/kgBB decrease IL-10 percentage approximately $\frac{1}{2}$ and $\frac{3}{4}$ times compared by KDM ($p < 0,05$). EEDGM 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB and 800 mg/kgBB increase CD8⁺ percentage approximately $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{3}$ and $\frac{1}{10}$ times compared by KDM ($p < 0,05$).

Conclusion: According to the result above, EEDGM can increase IL-10 and decrease CD8⁺ percentages in diabetic rat model.

Keyword: *inflammation, diabetic, Abelmoschus manihot (L.) Medik, high fat diet, high fructose diet, streptozotocyn*

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan permasalahan kesehatan di dunia yang terjadi akibat gangguan metabolisme yang menyebabkan hiperglikemia (WHO, 2016). Pada tahun 2019, jumlah pasien DM di dunia sebanyak 463 juta jiwa dan diprediksi angka tersebut akan meningkat sampai 578 juta jiwa pada tahun 2030 dan 700 juta jiwa pada tahun 2045 (Williams *et al.*, 2019). Pada tahun 2012 dilaporkan DM menjadi penyebab langsung kematian 1,65 juta jiwa di dunia (WHO, 2016). Prevalensi diabetes melitus pada penduduk dewasa di Indonesia sebesar 6,9% di tahun 2013, dan melonjak pesat ke angka 8,5% di tahun 2018 (Kemenkes, 2018).

Inflamasi akibat kerusakan oksidatif yang dipicu hiperglikemia berperan terhadap progresivitas DM. Kerusakan oksidatif menginduksi reaksi inflamasi melalui aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). Faktor transkripsi tersebut memicu aktivasi sel T helper 1 (Th1) dan sel CD 8⁺ yang mengeluarkan IFN- γ untuk mempromosikan polarisasi makrofag 1 (M1) dan meningkatkan fungsi proinflamasi. Pada kondisi awal, sel Th2 juga diaktivasi dan meningkatkan diferensiasi makrofag 2 (M2) yang mensekresi Interleukin-10 (IL-10) sehingga dapat menghambat pengeluaran sitokin pro inflamasi. IL-10 sebagai anti inflamasi juga dihasilkan oleh sel T regulator (T_{reg}). Namun pada patofisiologi DM, IL-10 mengalami penurunan sehingga meningkatkan proses inflamasi dan akan memperparah kondisi resistensi insulin (Setiawan dan Suartono, 2005; Harford *et al.*, 2011; Lumeng *et al.*, 2007 ; Winer *et al.*, 2009).

Pengendalian kadar glukosa darah pada pasien DM diperlukan untuk menghambat komplikasinya. *Oral Antidiabetic drug (OAD)* merupakan salah satu terapi yang digunakan pada pasien DM untuk menurunkan kadar glukosa darah. OAD yang sering digunakan adalah golongan Sulfonilurea dan Biguanid. Namun, penggunaan Sulfonilurea dan Biguanid dalam terapi DM memiliki efek samping yang tidak diharapkan seperti mual, muntah, diare dan konstipasi (Soelistijo *et al.*, 2015). Efek samping yang ditimbulkan oleh OAD ini mendorong dilakukannya penelitian-penelitian mengenai obat herbal untuk pengendalian glukosa darah. *World Health Organization (WHO)* juga mendukung penggunaan obat herbal sebagai upaya pengendalian penyakit kronis dan salah satunya adalah DM (WHO,2016). Penggunaan obat herbal diharapkan mampu menurunkan kadar gula darah dan mencegah terjadinya komplikasi DM.

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai pengobatan DM adalah Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik). Daun gedi merah sudah dikenal secara turun temurun oleh masyarakat Sulawesi untuk pengobatan sakit ginjal, kencing manis dan kolestrol (Mamahit, 2010). Ekstrak daun gedi merah dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi streptozotisin (STZ) pada dosis 100mg/KgBB (Nobertson *et al.*, 2018). Ekstrak daun gedi merah mengandung flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin. Flavonoid terutama quercetin memiliki efek anti inflamasi dengan cara menghambat NF-kB dan meningkatkan sekresi IL-10 (Tandi *et al.*, 2016; Leyva-López *et al.*, 2016; Comalada *et al.*, 2006). Quercetin, hyperin dan myricetin memiliki efek antioksidan yang bekerja sebagai *scavenger* radikal hidroksil dan superhidroksil sehingga mampu menghambat produksi ROS intraseluler (Tandi *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2012;

Barzegar, 2016). Hingga saat ini penelitian mengenai efek ekstrak daun gedi merah terhadap IL-10 dan CD8⁺ belum banyak dilakukan.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap persentase IL-10 pada tikus model DM?
2. Bagaimana efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap persentase CD8⁺ pada tikus model DM?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap persentase IL-10 pada tikus model DM
2. Mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap persentase CD8⁺ pada tikus model DM

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar ilmiah penggunaan ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) sebagai penunjang pengobatan diabetes.

1.4.2. Manfaat Praktik

Hasil penelitian dapat dikembangkan lebih lanjut oleh para peneliti lain maupun masyarakat dapat memanfaatkan ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) dalam menurunkan inflamasi pada diabetes yang berhubungan dengan sel imunokompeten.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian dan pembahasan di atas maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Induksi DTLF dan STZ dapat menurunkan persentase IL-10 dan meningkatkan persentase CD8⁺.
2. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dapat meningkatkan persentase IL-10 dan menurunkan persentase CD8⁺.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka untuk penelitian lanjutan perlu dilakukan :

1. Penelitian mengenai HOMA-IR untuk memastikan terjadinya resistensi insulin pada tikus model diabetes.
2. Penelitian mengenai efek EEDGM terhadap aktivitas M₂ dan sel T_{reg} dalam sekresi IL-10.
3. Penelitian mengenai sitokin-sitonin proinflamasi yang diaktivasi oleh CD8⁺.

DAFTAR PUSTAKA

- Aimanah, U., Mulyati, M., & Gussasi, A. 2017. Analysis Of Gedi Leaf (Abelmoschus Manihot L.) As Functional Drinking Tea. In 2nd International Conference On Education, Science, And Technology. *Atlantis Press*. **49**:220-222.
- Akdis, C. A., & Blaser, K. 2001. Mechanisms of interleukin-10-mediated immune suppression. *Immunology*. **103** (2): 131–136.
- American Diabetes Association (ADA). 2017. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. **40** (S1): 1–142.
- Bhattacharjee S, Chatterjee S, Jiang J, Sinha BK, Mason RP. 2012. Detection and imaging of the free radical DNA in cells: Site-specific radical formation induced by Fenton chemistry and its repair in cellular DNA as seen by electron spin resonance, immuno-spin trapping and confocal microscopy. *Nucleic Acids Res*. **40**: 5477–5486.
- Batubara, JRL, Tridjaja, B & Pulungan, AB. 2017. *Buku Ajar Endokrinologi Anak*. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Barzegar A. 2016. Antioxidant activity of polyphenolic myricetin in vitro cell-free and cell-based systems. *Mole Biol Res Commun*. **5**(2):87.
- Beckett AH, Kalsi VS. 2003. *Compelling need for supplementation: How specific nutrients help retard the complications of diabetes melitus* Disampaikan pada Symposium “Compeling Need For Nutrient Therapy in The Treatment of Diabetes Melitus and The Associated Complications”. Surabaya.
- Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. 2001. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilatation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation*. **103**:1618-23.
- Boden, G., dan Laakso, M. 2004. Lipids And Glucose In Type 2 Diabetes: What Is The Cause And Effect?. *Diabetes Care*. **27**(9): 2253-2259.
- Brooks DG. 2006. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. *Nature Med*. **12**:1301–9.
- Chan, T. Galati, G. O’Brien, P. J. 1999. Oxygen activation during peroxidase catalyzed metabolism of flavones or flavanones. *Chem.-Biol. Interact*. **122**(1):15-25.
- Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. 2015. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. *International journal of endocrinology*. 1-9

- Cadet, J., & Wagner, J. R. 2013. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. **5**(2).
- Comalada, M., Ballester, I., Bailón, E., Sierra, S., Xaus, J., Gálvez, J., de Medina, F. S., & Zarzuelo. 2006. A. Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: analysis of the structure-activity relationship. *Biochemical pharmacology*. **72**(8): 1010–1021.
- Coulie, P. G., Van den Eynde, B. J., Van Der Bruggen, P., & Boon, T. 2014. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: At the core of cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. **14**(2): 135–146.
- Cutolo M, Soldano S, Smith V., 2019. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. **15**(7):753-764.
- Danescu, L., Levy, S. and Levy, J., 2008. Vitamin D and diabetes melitus. *Endocrine*. **35**(1): 11-17.
- Danusantoso, H., 2003. Peran radikal bebas terhadap beberapa penyakit paru. *J Kedokter Trisakti*. **22**(1): 31-36.
- Decroli, Eva. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2*. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Dewantara, I., Gunawan, I. and Wirajana, I., 2017. Uji potensi ekstrak etanol daun gedi (*Abelmoschus Manihot L.*) Terhadap aktivitas antioksidan dan penurunan persentase glukosa darah tikus putih galur wistar yang diinduksi aloksan. *Cakra Kimia*. **5**(2).
- DiMeglio, L., Evans-Molina, C. and Oram, R., 2018. Type 1 diabetes. *The Lancet*. **391**(10138): 2449-2462.
- Dranoff, G. 2004. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. **4**(1): 11–22.
- Dröge, W. 2002. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews*. **82**(1): 47-95.
- Dwijayanti D.R., Djati M.S., Ibrahim M and Rifa'i M. 2015. The Potential of VipAlbumin to Chronic Inflammation in Type 2 Diabetes Melitus Balb/C Mice Model. *American Journal of Immunology*. **11** (2): 56-67
- Ferrannini E. 2010. The stunned beta cell: a brief history. *Cell metabolism*. **11**(5): 349–352.

- Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. 2007. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin. Exp. Immunol.* **147**(2):227-35.
- Fitriyah, N. Y. A., Amalia, Y., dan Purnomo, Y. 2020. Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap Kadar TNF- α Jaringan dan Diameter Lumen Aorta Tikus Model Diabetes Melitus. *Jurnal Kedokteran Komunitas.* **8**(2): 140-6
- Galati, G. Chan, T. Wu, B. O'Brien, P. J. 1999. Glutathione-dependent generation of reactive oxygen species by the peroxidase-catalyzed redox cycling of flavonoids. *Chem. Res. Toxicol.* **12**(6):521-525.
- Gentilcore, D., Chaikomin, R., Jones, K. L., Russo, A., Feinle-Bisset, C., Wishart, J. M., and Horowitz, M. 2006. Effects of fat on gastric emptying of and the glycemic, insulin, and incretin responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **91**(6): 2062-7.
- Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. 2018. Markers of Inflammation. *Methods Mol. Biol.* **1803**:57-79.
- Ghasemi, Asghar; Khalifi, S. Jedi, S. 2001. Streptozotocin -nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. *Acta Physiologica Hungarica.* **101**(4): 408-20.
- Harford, K., Reynolds, C., McGillicuddy, F. and Roche, H., 2011. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society.* **70**(4): 408-417.
- Harsa, Made Subhawa. 2014. Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak Dengan Profil Lemak Darah Tikus Putih. *Ilmiah kedokteran.* **3** (4): 21-27.
- Henry R.R., Mudaliar S. 2003. Obesity and type 2 DM. In Echel R.H, ed. *Obesity Mechanism and Clinical Management.* Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins.
- Hess C. 2004. HIV-1 specific CD8+ T-cells with an effector phenotype and control of viral replication. *Lancet.* **363**: 863-866.
- Hong, E. G., Ko, H. J., Cho, Y. R., Kim, H. J., Ma, Z., Yu, T. Y., Friedline, R. H., Kurt-Jones, E., Finberg, R., Fischer, M. A., Granger, E. L., Norbury, C. C., Hauschka, S. D., Philbrick, W. M., Lee, C. G., Elias, J. A., & Kim, J. K. 2009. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. *Diabetes.* **58**(11): 2525-2535.

- Hotamisligil, G.S. 2000. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. **24**(4) S23–S27.
- Indradi, R. B., Moektiwardojo, M., & Hendriani, R. 2018. Topical Anti-inflammatory Activity of Gedi Leaves Extract Gel (*Abelmoschus manihot* L.) on Carrageenan-induced Paw Edema in Male Wistar Albino Rat. *Research Journal of Chemistry and Environment*. **22**(9).
- Jameson, J. L., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Loscalzo, J. 2018. *Harrison's principles of internal medicine*. 20th ed. United States: McGraw-Hill Education.
- Johnson RJ, Perez-Posa SE, Sautin YY, Manitius J, Lozada LG, Feig DI, et al. 2009. Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. **30**(1):96-16.
- Jung M, Sabat R, Krätzschar J, Seidel H, Wolk K, Schönbein C, Schutt S, Friedrich M, Docke WD, Asadullah K, Volk HD, Grutz G. 2004. Expression profiling of IL-10-regulated genes in human monocytes and peripheral blood mononuclear cells from psoriatic patients during IL-10 therapy. *Eur J Immunol*. **34**(2):481–93
- Kahn, S. E. Hull, R. L. Utzschneider, K. M. 2006. Mechanism linking obesity insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. **444**(7121): 840–6.
- Kartika, N. 2012. *Pengaruh Pemberian Minyak Zaitun Ekstra Virgin Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Norvegicus) Strain Sprague Dawley Hiperkolesterolemia*. Doctoral dissertation, Diponegoro University.
- Kemenkes RI (Kementrian kesehatan RI). 2014. *InfoDATIN: Situasi dan Analisa Diabetes*. Jakarta Selatan: Kemenkes.
- Kemenkes RI (Kementrian kesehatan RI), Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. *Hasil Utama RISKESDAS*. Jakarta Selatan: Kemenkes.
- Kim, C., Park, S. and Kim, J., 2017. The role of glycation in the pathogenesis of aging and its prevention through herbal products and physical exercise. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, **21**(3) :55-61
- Kumar, V., & Cottrann, R. S. 2012. *Robbins Buku Ajar Patologi Edisi 7*. Jakarta: EGC.
- Lassègue, B., & Clempus, R. E. 2003. Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* **285**(2): R277–R297.
- Lee, D.Y., Shrestha, S., Seo, W.D., Lee, M.H., Jeong, T.S., Cho, Y.C., Song, J.H., Kang, H.W., Rho, Y.D., Baek, N.I. 2012. Structural and quantitative

analysis of antioxidant and low-density lipoprotein-antioxidant flavonoids from the grains of sugary rice. *J. Med. Food.* **15**: 399-405

Lenzen, S., 2007. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia.* **51**(2): 216-226.

Leong L.P., Shui, G., 2002. An Investigation of Antioxidant Capacity of Fruits in Singapore Markets, *Food Chemistry.* **76**: 69-75

Leyva López, N., Gutierrez Grijalva, E.P., Ambriz-Perez, D. L., & Heredia, J. B. 2016. Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy Inflammation Related Diseases. *International journal of molecular sciences.* **17**(6): 921

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. and Chandra, N., 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews.* **4**(8):118.

Luck, H., Tsai, S., Chung, J., Clemente-Casares, X., Ghazarian, M., Revelo, X., Lei, H., Luk, C., Shi, S., Surendra, A., Copeland, J., Ahn, J., Prescott, D., Rasmussen, B., Chng, M., Engleman, E., Girardin, S., Lam, T., Croitoru, K., Dunn, S., Philpott, D., Guttman, D., Woo, M., Winer, S. and Winer, D., 2015. Regulation of Obesity-Related Insulin Resistance with Gut Anti-inflammatory Agents. *Cell Metabolism.* **21**(4): 527-542.

Lumeng, C.N., Bodzin, J. L and Saltiel, A. R. 2007. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization, *Journal of Clinical Investigation.* **117** (1): 175-184.

Mamahit, Lexi. 2010. Eikodekana Dari Daun Tumbuhan Gedi (Abelmoschus manihot L) Asal Sulawesi Utara. Manado. *Chem.Prog.* **2**(2): 122-125.

Mercedes, Agustina. 2017. Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah Dan Daun Semak Bunga Putih Tikus iInduksi Streptozotocin. Farmakologika: *Jurnal Farmasi.* **14**(2): 159-66.

Marieb Elaine N, Katja Hoehn. 2006. *Human Anatomy & Physiology 7th ed.* U.S.A: Benjamin Cummings.

McLaughlin, T., Liu, L., Lamendola, C., Shen, L., Morton, J., Rivas, H., Winer, D., Tolentino, L., Choi, O., Zhang, H., Chng, M.H.Y and Engleman, E. 2014. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* **34** (12): 2637-2643.

Medzhitov R. Inflammation 2010. new adventures of an old flame. *Cell.* **19**;140(6):771-6.

Medzhitov R. 2008. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* **24**;454(7203):428-35.

- Muntadiroh, M., Rima, Z., dan Wahyuningsih D. 2019. Pengaruh Kombinasi Dekokta Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale var rubrum*) Dan Rimpang Alang-Alang (*Imperata cylindrica*) Terhadap Persentase Nitrat Serum dan Nitrat Jaringan Sinovial Tikus yang Diinduksi *Complete Freund's Adjuvant*. *Jurnal Kedokteran Komunitas*. **7**(1): 8-15.
- Murray, K., Rodwell, V., Bender, D., Botham, K. M., Weil, P. A., & Kennelly, P. J. 2014. *Harper's illustrated biochemistry*. New York: McGraw-Hill.
- Murwani, S., Ali, M., & Muliarta, K. 2013. Diet Aterogenik Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. **22**(1): 6-9.
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. 2006. A causal role for uric acid in fructoseinduced metabolic syndrome. *Am J Physiol*. **290**(3):625-31.
- Needham EJ, Helmy A, Zanier ER, Jones JL, Coles AJ, Menon DK. 2019. The immunological response to traumatic brain injury. *J. Neuroimmunol*. **15**(332):112-125.
- Nobertson, R., Indah, N, P., & Kenta, Y. S. 2018. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot (L.)*). Palu Sulawesi Tengah. *Farmokologika: Jurnal Farmasi*. **15**(1): 63-71.
- Nugroho, A. E. 2006. Hewan Percobaan Diabetes Melitus: Patologi Dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas*. **7**(4): 378-382.
- Oates P. J. 2002. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *International review of neurobiology*. **50**: 325-392.
- O'Garra, A., Barrat, F., Castro, A., Vicari, A. and Hawrylowicz, C., 2008. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunological Reviews*. **223**(1): 114-131.
- Olokoba, A., Obateru, O. and Olokoba, L., 2012. Type 2 Diabetes Melitus: A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal*. **27**(4): 269-273.
- Ouchi, N., Parker J.L., Lugus, J.J and Walsh, K. 2011. Adipokines in inflammation and metabolic disease, *Nature Reviews Immunology*. **11** (2): 85-97.
- Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. 2011. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. **23**(29) :71-109.
- Pahwa R, Goyal A, Bansal P, Jialal I. 2020. *Chronic Inflammation*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.

- Papodi, N. N. 2014. Pengaruh Ekstrak Daun Gedi (*Abelmoschus Manihot L.*) Terhadap Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar Dengan Diet Aterogenik. *Ebiomedik*. **2**(1).
- Pennline KJ, Roque-Gaffney E, Monahan. 1994. Recombinant human IL-10 prevents the onset of diabetes in the non obese diabetic mouse. *Clin Immunol Immunopathol*. **71**:169-75.
- Pestka, S., Krause, C. D., Sarkar, D., Walter, M. R., Shi, Y., & Fisher, P. B. 2004. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annual review of immunology*. **22**: 929–979.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. 2015. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*. **30**(1): 11–26.
- Pine, A. T. D., Alam, G., & Attamimi, F. 2017. Standarisasi Mutu Ekstrak Daun Gedi (*Abelmoschus manihot (L.) Medik*) dan Uji Efek Antioksidan dengan Metode DPPH. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*. **3**(3): 111-12.
- Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T. and Ono, M. 2008. Regulatory T cells and immune tolerance *Cell*. **133**(5): 775–787.
- Setiawan B, Suhartono E. 2005. Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus. *Maj Kedokt Indon*. **55**(2): 86-91.
- Shirwaikar, A., Rajendran, K., & Barik, R. 2006. Effect of aqueous bark extract of *Garuga pinnata* Roxb. in streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes melitus. *Journal of ethnopharmacology*. **107**(2): 285–290.
- Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. 2006. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. **116**(7): 1793–1801.
- Siewe L, Bollati-Fogolin M, Wickenhauser C, Krieg T, Müller W, Roers A. 2006. Interleukin-10 derived from macrophages and/or neutrophils regulates the inflammatory response to LPS but not the response to CpG DNA. *Eur J Immunol*. **36**(12):3248–55.
- Silbernagl, S., and Lang, F. 2010. *Color atlas of pathophysiology*. New York: Thieme.
- Skibola, Christine F and Martyn T.Smith. 2000. Potential Health Impacts of Excessive Flavonoid Intake. *Free Radical Biology & Medicine*. **29**: 375-383.
- Soelistijo S.A., Novida H., Rudijanto A., Soewondo P., Suastika K., Manaf A., Sanusi H., Lindarto D., Shahab A., Pramono B., Langi Y.A. *et al.* 2015. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PERKENI.

- Soesilowati S. 2003. Diabetic neuropathy: pathogenesis and treatment. *Acta Medica Indonesiana*. **35**(1):27-34.
- Stanhope KL, Havel PJ. 2009. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *The Journal of nutrition*. **139**(6): 1236–1241.
- Sun J, Madan R, Karp CL, Braciale TJ. 2009. Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10. *Nat Med*. **15**(3):277–84.
- Suyono S. Diabetes melitus di Indonesia dalam Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Stiyohadi B, Syam AF. 2014. *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II*. VI. Jakarta: InternaPublishing. h. 2318-21.
- Talchai, C., Xuan, S., Lin, H. V., Sussel, L., & Accili, D. 2012. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. *Cell*. **150**(6). 1223–1234.
- Tandi, J., Muthi'ah, H. Z., Yuliet, Y., & Yusriadi, Y. 2016. Efektivitas Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Glukosa Darah, Malondialdehid, 8-Hidroksi-Deoksiganosin, Insulin Tikus Diabetes. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*. **3**(4): 264-276.
- Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H, Osawa T. 2002. Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *J Nutr* **132**:897-900.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M., Mazur, M. and Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. **39**(1): 44-84.
- Van Exel, E., Gussekloo, J., de Craen, A., Frolich, M., Bootsma-van der Wiel, A. and Westendorp, R., 2002. Low Production Capacity of Interleukin-10 Associates With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes : The Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*. **51**(4):1088-1092.
- Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. 2018. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation*. **41**(4):1115-1127.
- Waris, R., Am, E., Dewi P., Najib, A. 2016. Radical Scavenging Activity of Leaf Extract of Edible Hibiscus (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Using 1,1-Diphenyl-2-Picryl Hydrazil (DPPH). *International Journal of PharmTech Research*. **9**(6): 343-7.
- Weisberg S. P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R. L., Ferrante A. W., Jr. 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. **112**(12):1796–1808.

- Williams,R., Colagiuri,S., Almutairi,R., Montoya,P.A., Basit,A., Beran,D., Besançon,S., Bommer,C., Borgnakke, W., Boyko, E., Bright,D., Chan,J., Dahlquist, G., Divakar, H., Esteghamati, A. 2019. *IDF Diabetes Atlas*. United Kingdom: International Diabetes Federation(IDF).
- Wills-Karp, M., Nathan, A., Page, K. and Karp, C., 2009. New insights into innate immune mechanisms underlying allergenicity. *Mucosal Immunology*. **3**(2): 104-110.
- Winer, S., Chan, Y., Paltser, G., Truong, D., Tsui, H., Bahrami, J., Dorfman, R., Wang, Y., Zielenski, J., Mastronardi, F., Maezawa, Y., Drucker, D.J., Engleman, E., Winer, D and Dosch, H.M. 2009. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nature Medicine*. **15** (8): 921–9.
- World Health Organization. 2016. *Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization.
- Wu, L. L., Yang, X. B., Huang, Z. M., Liu, H. Z., and Wu, G. X. 2007. In vivo and in vitro antiviral activity of hyperoside extracted from *Abelmoschus manihot* (L) medik. *Acta pharmacologica Sinica*. **28**(3): 404–9.
- Xiang X, Wang Z, Zhu Y, Bian L, Yang Y.2010. Dosage Of Streptozocin In Inducing Rat Model Of Type 2 Diabetes Melitus. *Journal of hygiene research*. **39**(2):138-42.
- Yamada Y, Boskovic S, Aoyama A, Murakami T, Putheti P, Smith RN. 2012. Overcoming memory T-cell responses for induction of delayed tolerance in nonhuman primates. *Am J Transplant*. **12**(2):330–40
- Yap, M., Brouard, S., Pecqueur, C., & Degauque, N. 2015. Targeting CD8 T-Cell Metabolism in Transplantation. *Frontiers in immunology*. **6**: 547.
- Ya Tang, Michael G, Gilbert and Laurence J. Dorr. 2007. *Malvaceae Flora of China*. Beijing: Science Press.
- Yousuf A, Ibrahim W, Greening NJ, Brightling CE. 2019. T2 Biologics for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. **7**(5):1405-1416.
- Yoshida, Y., Umeno, A., & Shichiri, M. 2013. Lipid peroxidation biomarkers for evaluating oxidative stress and assessing antioxidant capacity in vivo. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. **52**(1): 9–16.
- Zhang, M., Lv, X. Y., Li, J., Xu, Z. G., & Chen, L. 2009. The Characterization Of High-Fat Diet And Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Experimental Diabetes Research*. **70**: 40-45



- Zheng, Y., Ley, S. and Hu, F., 2017. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes melitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. **14**(2): 88-98.
- Zheng, Y and Rudensky, A.Y. 2007. Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nature Immunology*. **8**(5): 457–462.
- Zhou, X. dan You, S. 2014. Rosiglitazone inhibits hepatic insulin resistance induced by chronic pancreatitis and IKK- β /NF- κ B expression in liver. *Pancreas*. **43**(8): 1291–8.

