

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH  
(*Abelmoschus Manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR  
SEL T CD4<sup>+</sup> DAN *TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA*  
TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



☆☆☆☆☆ Oleh: ☆☆☆☆☆

**Nanda Robby Setyawan**

**21601101083**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2020**



**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH  
(*Abelmoschus Manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR  
SEL T CD4<sup>+</sup> DAN *TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA*  
TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**NANDA ROBBY SETYAWAN**

**21601101083**

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

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN GEDI MERAH  
(*Abelmoschus Manihot* (L.) Medik) TERHADAP KADAR  
SEL T CD4<sup>+</sup> DAN *TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA*  
TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



★ ★ ★ ★ ★ Oleh: ★ ★ ★ ★ ★

**Nanda Robby Setyawan**

**21601101083**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2020**

## RINGKASAN

**Nanda Robby Setyawan**, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 15 Januari 2021. Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus Manihot* (L.) Medik) Terhadap Kadar Sel T CD4<sup>+</sup> Dan *Tumor Necrosis Factor Alfa* Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2. Pembimbing 1: DR. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes, Pembimbing 2 : dr. Reza Hakim, M.Biomed

**Pendahuluan:** Inflamasi berperan dalam terjadinya resistensi insulin pada diabetes melitus (DM). *Abelmoschus manihot* (L.) Medik diketahui memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi yang diharapkan dapat menurunkan inflamasi pada patofisiologi DM. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol *Abelmoschus manihot* (L.) Medik terhadap kadar sel T CD4<sup>+</sup> dan TNF- $\alpha$  tikus model DM.

**Metode:** Tikus *sprague dawley* jantan usia 4-6 minggu, dikelompokkan menjadi 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan (n=25 ekor). Tikus DM dibuat dengan diet tinggi lemak-fruktosa (DTLF) dan *streptozotocin* (STZ) 25 mg/kgBB i.p *multiple dose*. Ekstrak etanol daun gedi merah (EEDGM) diberikan per oral selama 4 minggu dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB. Pengukuran persentase sel T CD4<sup>+</sup> dan TNF- $\alpha$  menggunakan flowcytometry. Analisa data menggunakan One Way Anova dilanjutkan dengan uji LSD (p<0,05).

**Hasil:** Induksi DTLF dan STZ pada KDM meningkatkan kadar sel T CD4<sup>+</sup> sekitar 15% dan meningkatkan TNF- $\alpha$  2 kali lipat dibandingkan KN (p<0,05). Pemberian EEDGM dosis 200, 400, 800 mg/kgBB menurunkan kadar sel T CD4<sup>+</sup> berturut-turut sekitar 20%, 30% dan 25% dibandingkan KDM (p<0,05). Pemberian EEDGM dosis 200 mg/kgBB menurunkan kadar TNF- $\alpha$  sekitar 50% dibandingkan KDM (p<0,05).

**Kesimpulan:** Pemberian EEDGM menurunkan kadar sel T CD4<sup>+</sup> dan kadar TNF- $\alpha$  pada tikus model diabetes mellitus.

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

## SUMMARY

**Nanda Robby Setyawan**, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 6 October 2020. **Effect Ethanol Extract Of *Abelmoschus Manihot* (L.) Medik On CD4<sup>+</sup>T Cell And Tumor Necrosis Factor Alfa Levels In Type 2 Diabetic Rat Model.** Supervisor 1: DR. dr. Dini Sri Damayanti,M.Kes, Supervisor 2 : dr. Reza Hakim, M.Biomed

**Introduction:** Inflammation has a role in insulin resistance in diabetes mellitus (DM). *Abelmoschus manihot* (L.) Medik have been known as antioxidant and anti-inflammatory to reduce inflammation in patophysiology DM. The aim of this study was to determine the effect of ethanol extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik in percentages of CD4<sup>+</sup> T cell and TNF- $\alpha$  in DM rat model.

**Method:** This study used the 4-6 weeks old Sprague Dawley male rats which were divided into two groups control and three groups treatments of the ethanol extract of red gedi leaves. The diabetic rats induced a high-fat fructose diet and 25 mg/kg BB of streptozotocin injection i.p with multiple doses. The rats were administrated orally ethanol extract of red gedi leaves for 4 weeks with doses 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB and 800 mg/kgBB. CD4<sup>+</sup> T cells and TNF- $\alpha$  levels were measured by Flowcytometry. Data analyzed by using One Way ANOVA analysis and LSD ( $p < 0,05$ ).

**Result :** The induction of HFFD and STZ in KDM increase 15% CD4<sup>+</sup>T cells and two times TNF- $\alpha$  levels. EEDGM doses 200, 400, 800 mg/kgBB decreasing CD4<sup>+</sup> T cell levels approximately 20%, 30% and 25% compared to KDM ( $p < 0,05$ ). EEDGM dose 200mg/kgBB decreasing TNF- $\alpha$  levels approximately 50% compared to KDM ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** According to the result above, EEDGM can decrease CD4<sup>+</sup> T cell and TNF- $\alpha$  percentages in DM rat model.

**Keywords:**diabetes,inflamation, streptozotocin, high fat diet, high fructose diet.



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus masih menjadi permasalahan kesehatan di dunia. Diabetes mellitus adalah penyakit kronis berupa gangguan metabolik menahun yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin, atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (WHO, 2016). Angka kejadian penyakit diabetes mellitus diperkirakan mencapai 463 juta orang pada tahun 2019 dan jumlah ini diproyeksikan mencapai 578 juta pada tahun 2030. Angka kematian akibat diabetes mellitus pada tahun 2019 mencapai lebih dari 4 juta orang pada kelompok usia 20-79 tahun, dan diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya (IDF, 2019). Kematian pada diabetes mellitus terjadi sekitar 65% yang disebabkan oleh komplikasi penyakit jantung dan *stroke* (AHA, 2012).

Diabetes mellitus melibatkan reaksi inflamasi kronis yang menimbulkan gangguan sekresi dan sensitifitas insulin. Hiperglikemia pada diabetes mellitus meningkatkan produksi ROS melalui jalur autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol. Pembentukan senyawa oksigen reaktif akan meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan yang menimbulkan kerusakan oksidatif (Ueno *et al*, 2002). ROS menginduksi produksi NADPH oxidase 2 untuk mengaktifkan makrofag 1 (M1). Makrofag mensekresikan kemokin MHC II yang berfungsi dalam rekrutemen sel T CD4<sup>+</sup>. Sel T CD4<sup>+</sup> mengaktifkan NF-κB yang merupakan faktor transkripsi pembentukan sitokin proinflamasi seperti TNF-α, dan IFN-γ. Sitokin TNF-α

menimbulkan fosforilasi reseptor insulin di jaringan sehingga menurunkan respon signaling insulin. Penurunan sensitifitas dan sekresi insulin akan memperparah kondisi hiperglikemia pada diabetes mellitus (Dinia *et al*, 2015).

Obat antidiabetik oral (OAD) merupakan obat lini pertama untuk penatalaksanaan diabetes mellitus tipe 2. Obat antidiabetik oral berfungsi untuk menurunkan kadar gula darah yang tinggi. Obat antidiabetik oral yang sering digunakan adalah golongan biguanid dan sulfonilurea (Kennedy, 2012). Obat antidiabetik oral memiliki efek samping yang tidak diharapkan pasien. Efek samping golongan biguanid adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, sedangkan golongan sulfonilurea adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan (PERKENI, 2015). Efek samping yang ditimbulkan oleh obat antidiabetik oral mendorong pencarian sumber alternatif untuk pengendalian glukosa. WHO mendukung penggunaan obat herbal dalam pemeliharaan kesehatan, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis dan penyakit degeneratif seperti diabetes mellitus (WHO, 2003). Penggunaan obat herbal dinilai lebih aman, tepat sasaran, memiliki efek samping yang rendah, dan mudah diperoleh (Katno, 2008).

Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot (L.) Medik*) merupakan tanaman yang memiliki khasiat untuk pengobatan. Berdasarkan data empirik daun gedi merah memiliki efek anti radang dan anti diabetes (Sarwar *et al*, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Sabitha dkk, menunjukkan ekstrak daun gedi merah dosis 100 mg/kg BB menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotocin. (Sabitha *et al*, 2011). Pengujian yang dilakukan oleh Tandi dkk, ekstrak gedi merah dosis 150 mg/kg BB menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus*

Novergicus) yang diinduksi streptozotocin (Tandi *et al*, 2016). Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dosis 5-15 mg/kg BB menurunkan kadar glukosa darah pada tikus wistar hiperglikemia yang diinduksi aloksan (Dewantara *et al*, 2017). Hingga saat ini penelitian ilmiah mengenai efek pemberian ekstrak daun gedi merah dalam menghambat proses inflamasi pada diabetes mellitus masih jarang dilakukan. Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian mengenai potensi ekstrak daun gedi merah untuk menghambat proses inflamasi pada diabetes melitus dengan mengamati kadar sel T CD-4+ dan TNF-  $\alpha$ .

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap kadar sel T CD4<sup>+</sup> tikus model diabetes mellitus ?
2. Bagaimana efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap kadar TNF- $\alpha$  tikus model diabetes mellitus ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap kadar sel T CD4<sup>+</sup> tikus model diabetes mellitus.
2. Membuktikan efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada tikus model diabetes mellitus.



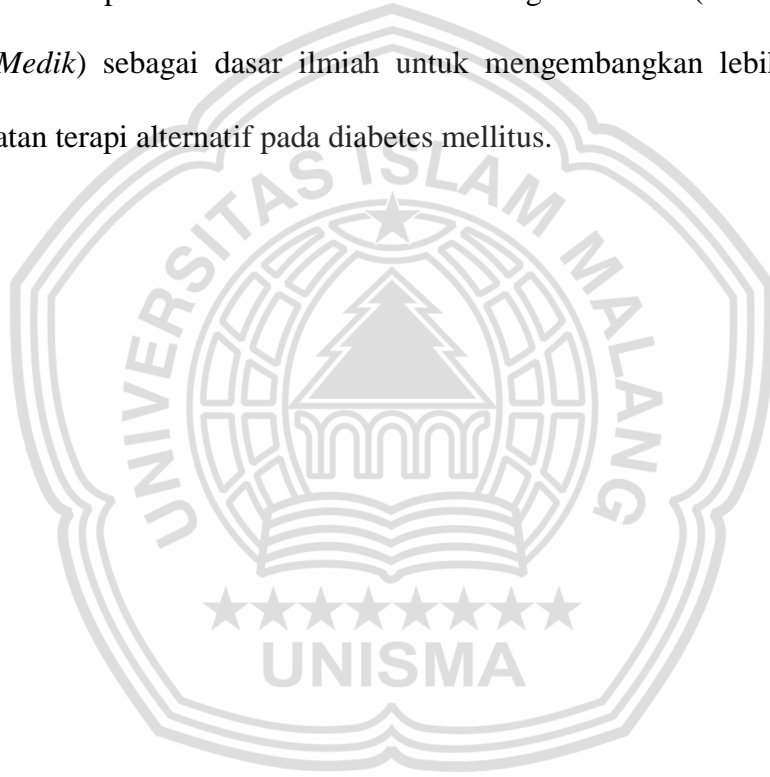
## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Teoritis

Membuktikan efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot (l.) Medik*) terhadap proses inflamasi kronis pada tikus model diabetes mellitus.

### 1.4.2 Praktis

Memanfaatkan hasil penelitian ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot (l.) Medik*) sebagai dasar ilmiah untuk mengembangkan lebih lanjut dalam pembuatan terapi alternatif pada diabetes mellitus.



## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

1. Pemberian DTLF dan STZ meningkatkan kadar sel T CD4<sup>+</sup> dan meningkatkan kadar TNF- $\alpha$  tikus model DM
2. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dosis 200, 400, 800 mg/kgBB menghambat peningkatan kadar sel T CD4<sup>+</sup> tikus model DM.
3. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah dosis 200 mg/kgBB menghambat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  tikus model DM.

#### 7.2 Saran

1. Melakukan penelitian lebih lanjut terkait pengukuran kadar sel T CD4<sup>+</sup> dan TNF- $\alpha$  dalam darah pada tikus DM tipe 2.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut terkait proses perbaikan fungsi sel beta pankreas tikus DM tipe 2 dengan mengukur insulin dan proliferasi sel beta pankreas pada pemberian ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot (L.) Medik*).
3. Melakukan penelitian lebih lanjut terkait uji fitokimia ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot (L.) Medik*) untuk mengetahui kandungan kimia metabolit.
4. Melakukan penelitian lebih lanjut terkait HOMA-IR untuk memastikan terjadinya resistensi insulin pada tikus model diabetes.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agustikawati, N., Andayani, Y., & Suhendra, D. (2017). Uji Aktivitas Antioksidan Dan Penapisan Fitokimia Dari Ekstrak Daun Pakoasi Dan Kluwih Sebagai Sumber Antioksidan Alami. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 3(2).
- AHA (American Heart Association). (2012). Heart disease and stroke statistics update.
- Aimanah U, Mulyati AM, Ahmad G. (2017). Analysis of Gedi Leaf (*Abelmoschus Manihot L.*) as Functional Drinking Tea. *Advances in Social Science, Education and Humanities Research (ASSEHR)*, volume 149
- Amin, R.H., Mathews, S.T., Camp, H.S., Ding, L. and Leff, T., 2010. Selective activation of PPAR $\gamma$  in skeletal muscle induces endogenous production of adiponectin and protects mice from diet-induced insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 298(1), E28-E37.
- Arief S. (2012). Radikal Bebas. *J Pediatry Unair*.1:1–9.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative Stress And Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9-19.
- Bizeau ME., Pagliassotti MJ. 2005. Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metab Clin Exp*;54:1189– 1201. 29.
- Boden, G., Laakso, M. (2004). Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect?. *Diabetes care*, 27(9), 2253-2259.

- Bonner-Weir, S., & O'Brien, T. D. (2008). Islets in type 2 diabetes: in honor of Dr. Robert C. Turner. *Diabetes*, 57(11), 2899–2904. <https://doi.org/10.2337/db07-1842>
- Buzon M. J., Martin-Gayo E., Pereyra F., Ouyang Z., Sun H., Li J. Z. (2014). Long-Term Antiretroviral Treatment Initiated at Primary HIV-1 Infection Affects the Size, Composition, and Decay Kinetics of the Reservoir of HIV-1- Infected CD4 T Cells. *Journal of Virology*, 88(17), 10056–10065.
- Cilenšek I, Sajovic J, Mankoč S, Tajnšek Špela, Kunej T, Petrovič D, Globočnik Petrovič M. (2019). Vascular endothelial growth factor (VEGF)-related polymorphisms rs10738760 and rs6921438 are not risk factors for proliferative diabetic retinopathy (PDR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Bosn J of Basic Med Sci*
- Collison KS, Saleh SM, Bakheet RH, Al-Rabiah RK, Inglis AL, Makhoul NJ, Maqbool ZM, Zaidi MZ, Al-Johi MA, Al-Mohanna FA. (2009). Diabetes of the liver: the link between nonalcoholic fatty liver disease and HFCS-55. *Obesity*;17:2003–2013. ★★★★★★★★★★
- Corwin, Elizabeth J (2009). *Buku Saku Patofisiologi Corwin*. Jakarta: Aditya Media.
- De magalhães, Willian t. Kume, Francyele s. Correia, thaís s. Queiroz, edgar w. Allebrandt neto, maísa p. Dos santos, nair h. Kawashita and suélem a. De frança. (2019). High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*.
- Decroli, E. (2019). *Diabetes Melitus Tipe 2. Edisi I. Padang. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas*.

- Deglas W. (2019). The Effect of Immersion Duration and Ethanol Concentration towards the Yield in the Production of Pontianak Orange Peels Essential Oil. *Teknologi Pangan, Politeknik Tonggak Equator Pontianak*. Volume 10, No. 2
- Deng, C. J. Lyon, L. J. Minze et al., 2013 “Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation,” *Cell Metabolism*, vol. 17, no. 3, pp. 411– 422,.
- Dewantara., I Ketut G D. (2017). Uji Potensi Ekstrak Etanol Daun Gedi (*Abelmoschus Manihot* L.) Terhadap Aktivitas Antioksidan Dan Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Galu Wistar Yang Diinduksi Aloksan. *Cakra Kimia (Indonesia E-Journal of Applied Chemistry)* 5(2): 94-101.
- Dinia RD, M. Sasmito D, Mansur I and Muhaimin R. (2015). The Potential of VipAlbumin to Chronic Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Balb/C Mice Model. *American Journal of Immunology*.
- Dorothy, I. S. and W. R. (2012). Animal Models in Diabetes Research. *Animal Models in Diabetes Research*, 933, 219–228.
- Dupas, J., Goanvec, C., Feray, A., Guernec, A., Alain, C., Guerrero, F., & Mansourati, J. (2016). Progressive Induction Of Type 2 Diabetes:Effects Of A Reality–Like Fructose Enriched Diet In Young Wistar Rats. *Plos One*, 11(1).
- Durruty, P., Sanzana, M., & Sanhueza, L. (2019). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In *Type 2 Diabetes*. IntechOpen
- 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 and Metabolic Disorders*, 12(1), 60.  
<https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-60>

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.

Evans, Joseph L. (2003). "Are Oxidative Stress– Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction?." *Diabetes* 52.1: 1-8.

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.

Ganong, William F. (2008). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, edisi 22. Jakarta: EGC

Gheibi S, Bakhtiarzadeh F, Jeddi S, Farrokhfall K, Zardooz H, Ghasemi A. (2017). Nitrite increases glucose-stimulated insulin secretion and islet insulin content in obese type 2 diabetic male rats. *Nitric Oxide*;64:39-51

Halliwell, Barr.,Whiteman, Matthew. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: How should you do it and what do the results mean?. *British journal of pharmacology*.

Hasanah, U. (2013). Insulin Sebagai Pengatur Kadar Gula Darah. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 11(2)

Hopkins, M. and Blundell, J. E. (2017) 'Energy Metabolism and Appetite Control', in Harris RBS (ed.) *Appetite and Food Intake*. 2th edn. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, pp. 259–276. doi: 10.1201/9781315120171-12.

Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. (1996). IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*.;271(5249):665-668.

IDF (International Diabetes Federation). (2019). *IDF DIABETES ATLAS* Ninth edition.

Indradi, R. B., Moektiwardojo, M., & Hendriani, R. (2018). Topical Anti inflammatory Activity of Gedi Leaves Extract Gel (*Abelmoschus manihot* L.) on Carrageenan-induced Paw Edema in Male Wistar Albino Rat. *Research Journal of Chemistry and Environment*. Vol, 22, 9.

Itoh N, Imagawa A, Hanafusa T, Waguri M, Yamamoto K, Iwahashi H. (1997). Requirement of Fas for the development of autoimmune diabetes in non obese diabetic mice. *J Exp Med*; 186(4): 613-18.

Janet,L.F. (2010). *Penyakit Pankreas Endokrin*. Dalam: Stephen McPhee dan Ganong

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.

Kahanovitz L., Sluss PM., Russell SJ.. 2017. Type 1 Diabetes - A Clinical Perspective. *Point Care.*;16(1):37-40.

Katno. (2008). Tingkat manfaat, keamanan dan efektifitas tanaman obat dan obat tradisional. Karanganyar: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT), Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI.

Kealey, K.S., M. Rodney, J.F.Leo, F.John, Margaret, and Giovani. (2004). Cocoa extract prepared from cocoa solids having high cocoa polyphenol content. United States Patent. Hlm 1-7.

Kemenkes RI. (2013). Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI

Kennedy MSN. (2012). Pancreatic drugs and antidiabetic drugs. *Farmakologi dasar dan klinik edisi 12*. Jakarta: EGC.

Khandelwal K. 2008. *Practical Pharmacognosy techniques and experiments*. Pune: Nirali Prakashan. 158-159

Kokate C, Gokhale S. 2008. *Practical Pharmacognosy*. 12th ed. Nirali Prakashan, 129.

Kumar V, Abbas AK, Nelson F, Mitchell RN. (2007). *Robbins Basic Pathology*. 1st ed. Philadelphia. Saunders

Lee, J. H., Yang, S. H., Oh, J. M., & Lee, M. G. (2010). Pharmacokinetics of drugs in rats with diabetes mellitus induced by alloxan or streptozocin: comparison with those in patients with type I diabetes mellitus. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(1), 1–23.

<https://doi.org/10.1211/jpp.62.01.0001>

- Leyva L, Gutierrez G, Ambriz P, Heredia, J. B. 2016. Flavonoid as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation Related Diseases. *Internasional journal of molecular sciences.*: 17(6): 921
- Lgssiar A, Hassan M, Schott-Ohly P, Friesen N, Nicoletti F, Trepicchio W. (2004). Interleukin- 11 inhibits NFκB and AP-1 activation in islets and prevents diabetes induced with streptozotocin in mice. *Exp Biol Med*; 229: 425-36.
- Lozano I, Van Der Werf R, Bietiger W, Seyfritz E, Peronet C, Pinget M, Jeandidier N, Maillard E, Marchioni E, Sigrist S, Dal S. (2016). High-Fructose and High-Fat Diet-Induced Disorders in Rats: Impact on Diabetes Risk, Hepatic and Vascular Complications. *Nutr Metab*;13(1):1–13.
- Luginda R. A, Sari B., Indriani L. (2018). Pengaruh Variasi Konsentrasi Pelarut Etanol Terhadap Kadar Flavonoid Total Daun Beluntas (*Pluchea Indica (L.)Less*) Dengan Metode Microwave – Assisted Extraction (Mae). Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Pakuan Bogor. Vol 1, No 1.
- Lumeng, J. L. Bodzin, and A. R. Saltiel, 2007 “Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, no. 1, pp. 175–184.
- Lunga N. (2016). Karakterisasi morfologis beberapa varietas *abelmoschus manihot l.* di jayapura. Program Studi Biologi, FMIPA Universitas Cenderawasih, Jayapura.
- Malanggi, L., Sangi, M dan Pacdonk, J. (2012). Penuntun kandungan Tanin dan Uji Aktivitas Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea Americana Mill.* Journal MIPA UNSTRAT. Hal 22-23

Manandhar NP. 2002. Plants and people of Nepal. Oregon: Timber Press. 877-891.

Mandey JS. (2013). Genetic characterization, nutritional and phytochemicals potential of gedi leaves (*Abelmoschus manihot* L. Medik) growing in the North Sulawesi of Indonesia as a candidate of poultry feed. Research Report. Animal Husbandry Faculty, Sam Ratulangi University. Manado

Mercedes A. 2017. Aktivitas antidiabetes kombinasi ekstrak daun gedi merah dan daun semak bunga putih tikus induksi streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi.*;14(2):159-66.

Mathai K. 2000. Nutrition in the Adult Years. In Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy, 10th ed., ed. L.K. Mahan and S. Escott-Stump.; 271:274-275

McCance KL dan Huether SE (2014). Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. Edisi ke 7. United States: Elsevier.

Montgomery, M. K. and Turner, N. (2015) 'Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: An update', *Endocrine Connections*, 4(1). doi: 10.1530/EC-14-0092.

Muller WA. (2002). Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 82:521.

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



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. (2006). A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol (Renal Physiol)*.

Nimse, S. B., & Pal, D. (2015). Free Radicals, Natural Antioxidants, And Their Reaction Mechanisms. *Rsc Advances*, 5(35), 27986-28006.

Ningsih, D., Rejeki, E. S., & Ekowati, D. 2009. Aktivitas antidiabetes jamur lingzhi (*Ganoderma lucidum*) pada tikus putih jantan. *Jurnal farmasi Indonesia*, 6(3), 12-18.

Nishimura, I. Manabe, M. Nagasaki et al., , 2009 “CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity,” *Nature Medicine*, vol. 15, no. 8, pp. 914–920.

Nobertson R. Novita Puspita. (2018). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah ( *Abelmoschus Manihot* (L.) Palu Sulawesi Tengah. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFA) Pelita Mas Palu

Noh, H. and King, G.L. (2007). The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. *Kidney International*, 72, pp.49–53.

Nugraheni, K., (2012). Pengaruh Pemberian Minyak Zaitun Ekstra Virgin Terhadap Profil Lipid Serum Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Strain Sprague Dawley Hiperkolesterolemia. Fakultas Kedokteran. Universitas Diponegoro. Semarang.

Nugroho. (2012). Keperawatan gerontik & geriatrik, edisi 3. Jakarta : EGC.

Nurhasnawati H., Sukarmi, Handayani F. (2017). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Sokletasi Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Jambu Bol (*Syzygium Malaccense L.*). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 3(1), 91-95, 2017

Otto, G. M., Franklin, C. L., & Clifford, C. B. (2015). Chapter 4 - Biology and Diseases of Rats. *Laboratory Animal Medicine: Third Edition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00004-3>.

Papodi N N. (2014). Pengaruh ekstrak daun gedi (*abelmoschus manihot l.*) terhadap gambaran histopatologi aorta tikus wistar dengan diet aterogenik. *Jurnal Biomedik*

Penalver JJM., Timón IM, Collantes CS, Gómez FJDC. (2016) Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*.

PERKENI. (2015). *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. PERKENI. Jakarta

Pine, A. T. D., Alam, G., & Attamimi, F. (2015). Standarisasi Mutu Ekstrak Daun Gedi (*Abelmoschus manihot (L.) Medik*) dan Uji Efek Antioksidan dengan Metode DPPH. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 3(3), 111-128

Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res*. 2007;48(4):751-762.

Prasetyo, B., 2014. Penambahan CMC (Carboxy Methyl Cellulose) Pada Pembuatan Minuman Madu Sari Buah Jambu Merah (*Psidium guajava*)

ditinjau dari pH, Viskositas, Total Kapang dan Mutu Organoleptik (Doctoral dissertation, Universitas Brawijaya).

Raju, K., dan R. Balaraman. (2008). Antidiabetic Mechanism Of Saponins of *Momordica cymbalaria*. *Phcog Mag*, 4(15).

Rene M. L. (2011) Mempelajari Ekstraksi Pigmen Antosianin dari Kulit Manggis dengan Berbagai Jenis Pelarut. Bandung: Universitas Pasundan.

Rindengan E, Abdassah M, Chaerunisaa Y A. 2018. Isolation and Characterization of Physicochemical Properties of *Mucilago Gedi* Leaf (*Abelmoschus manihot* L. Medik). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*.

Riyanti, H., Simanjutak, S. B. I., & Winarsi, H. (2014). Aktivitas Glutation Peroksidase Dan Kadar Gula Darah Tikus Diabetes Yang Diberi Ekstrak Daun Kapulaga (*Amomum Cardamomum*). *Scripta Biologica*, 1(2), 153-156.

Rohman, A., dan Riyanto, S. (2004). Aktivitas Antioksidan Buah Mengkudu

Rosenthal., M.Sara (2009). *The Canadian Type 2 of Diabetes Sourcebook*. Canada.

Sabirosi, B. G. 2012. Ekspresi Tumor Necrosis Factor –alpha (tnf- $\alpha$ ) dan Jumlah Sperma pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Mellitus Tipe 1 Hasil Induksi Streptozotocin yang Diterapi dengan Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma longa l.*). *Skripsi Universitas Brawijaya*.

Sabitha V., [Ramachandran S.](#), [Naveen KR.](#), [Panneerselvam K.](#) (2011). Antidiabetic and Antihyperlipidemic Potential of *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench. in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Journal. Department*

of Pharmacology, KMCH College of Pharmacy Coimbatore, Tamil Nadu.  
India. Hal. 1-2

Salehi B, Azzini E, Zucca P, Maria Varoni E, V Anil Kumar N, Dini L, Panzarini E, Rajkovic J, Valere Tsouh Fokou P, Peluso I, Prakash Mishra A. 2020 Plant-derived bioactives and oxidative stress-related disorders: a key trend towards healthy aging and longevity promotion. *Applied Sciences*. Jan;10(3):947.

Sari, R.A., 2019. PENGARUH FREKUENSI STRES FISIK (FORCED SWIMMING) TERHADAP KADAR LEPTIN SERUM TIKUS BETINA. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 6(1).

Sarwar M., Attitalia IH., Abdollahi M. (2011). A review on the recent advances in pharmacological studies on medicinal plants; animal studies are done but clinical studies needs completing. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances* 6, 867-883

Schalkwijk CG, Stehouwer CD. (2005). Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*;109(2):143-159.

Sherwood L. (2014). *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem* Edisi 8. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Shirakawa, X. Yan, K. Shinmura et al., 2016 “Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 126, no. 12, pp. 4626–4639.

Skibola CF, Smith MT. 2000 .Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free radical biology and medicine*. Aug 1;29(3-4):375-83.

Slamet, Sudarmadji. (2003). *Analisa Bahan Makanan dan Pertanian*. Yogyakarta: Kanisius.

Soebowo, Sarjadi, Wijaya I, Amarwati S, Miranti IP, Prasetyo A. (2011) *Pedoman Kuliah Mahasiswa Patologi Anatomi*. 1st ed. Semarang. Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Subekti I. (2009). *Buku Ajar Penyakit Dalam: Neuropati Diabetik*, Jilid III, Edisi 4, Jakarta: FK UI.

Sudaryanto, Totok Herwanto, Selly Harnesa Putri. (2016). Aktivitas antioksidan pada minyak biji kelor (*moringa oleifera* l.) Dengan metode sokletasi menggunakan pelarut n-heksan, metanol dan etanol. *Jurnal Teknotan* Vol. 10 No. 2

Szkuldeski T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pankreas. *Physioal Res*; 50: 536-46.

Talubmook C. (2008). Effect of polysaccharide from *Phellinus ignarius* (L) Quel. On hematological values and blood cell characteristic in diabetic rats. *JMST.*;22:42-5

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

Tandi J., Muthi'ah H Z., Yuliet., Yusriadi. (2016). Efektivitas ekstrak daun gedhi merah terhadap glukosa darah, malondialdehid, 8-hidroksi-deoksiganosin, insulin tikus diabetes. *J. Trop. Pharm. Chem.* 2016. Vol 3. No. 4.



[Tiwari](#) AK., [Kumar](#) DA, [Sweeya](#) PS., [Chauhan](#) HA, [Lavanya](#) V. (2014).

Vegetables ' juice influences polyol pathway by multiple mechanisms in favour of reducing development of oxidative stress and resultant diabetic complications. *Pharmacognosy Magazine*

Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E. (2019). The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*.

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., 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.

Vatandoust, N., Rami, F., Salehi, A. R., Khosravi, S., Dashti, G., Eslami, G., Momenzadeh, S., & Salehi, R. (2018). Novel High-Fat Diet Formulation and Streptozotocin Treatment for Induction of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Rats. *Advanced biomedical research*,7,107.

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

Waris R, 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.

Werdhasari, A. (2014). Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. Pusat Biomedis Dan Teknologi Dasar Kesehatan Balitbangkes. Kemenkes RI.

Werner, P., Fenger, S. and Kohlschein, P., 2012. Role of lipid apheresis in changing times. *Clinical research in cardiology supplements*, 7(1), pp.7-14.

WHO (World Health Organization). (2003). Traditional medicine. France: World Health Organization

WHO (World Health Organization). (2016). Global Report On Diabetes. France: World Health Organization.

WHO (World Health Organization). (2019). Classification Of Diabetes Mellitus

Wijayakusuma H. (2004). Bebas Diabetes Mellitus Ala Hembing. Jakarta: Puspa Swara.

Windono. (2001). Uji Peredam radikal Bebas Terhadap 2,2-Diphenyl-1-picrylhidrazil (DDPH) dari Ekstrak Kulit Buah dan Biji Anggur (*Vitis vinifera* L.) Probolinggo biru dan Bali. *Jurnal Penelitian Artoarpus*. 1(1): 34-43.

Wulansari, Devyana Dyah. 2018. Pengembangan Model Hewan Coba Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Induksi Diet Tinggi Fruktosa Intragastrik. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, , 2.1: 41-47.

Xiang, X. et al., (2010). Dosage of streptozocin in inducing rat model of type 2 diabetes mellitus. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2, pp.138–42.

Yau, M., Maclaren, N. K., & Sperling, M. (2018). Etiology And Pathogenesis Of Diabetes Mellitus In Children And Adolescents. In Endotext [Internet]. Mdtex. Com, Inc.



Zulaikhah, S. T. (2017). The Role Of Antioxidant To Prevent Free Radicals In  
The Body. *Sains Med J Med Heal*, 8(1).

