

Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Kadar *Superoxyde dismutase* dan *Malondialdehyde* pada Jaringan Aorta Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



HENDRA PUTRA SANJAYA

21601101088

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2020



Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Kadar *Superoxyde dismutase* dan *Malondialdehyde* pada Jaringan Aorta Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

HENDRA PUTRA SANJAYA

21601101088

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2020

Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Kadar *Superoxyde dismutase* dan *Malondialdehyde* pada Jaringan Aorta Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

HENDRA PUTRA SANJAYA

21601101088

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2020

RINGKASAN

Hendra P, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, September 2020.
Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus Manihot (L.) Medik*) terhadap Kadar *Superoxide Dismutase* dan *Malondialdehyde* pada Jaringan Aorta Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2. Pembimbing 1: Yudi Purnomo, Pembimbing 2: Fathia Annis Pramesti.

Pendahuluan: Hiperglikemia pada diabetes melitus (DM tipe 2) meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berperan terhadap komplikasi makroangiopati diabetik. Daun gedi merah dikenal memiliki efek antioksidan dan antihiperglikemia tetapi penelitian tentang ekstrak etanol daun gedi merah (EEDGM) untuk mencegah makroangiopati diabetik belum banyak dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah dalam mencegah kerusakan oksidatif pada DM dengan mengamati kadar *Superoxide Dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) aorta tikus model DM.

Metode: Tikus *Sprague Dawley* jantan berusia 4-6 minggu dikelompokkan menjadi 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan (n= 25 ekor). Hewan coba diinduksi diet tinggi lemak-fruktosa (DTLF) dan *Streptozotocin* (STZ) 25 mg/kgBB intraperitoneal *multiple dose*. Selanjutnya kelompok perlakuan diberikan ekstrak etanol daun Gedi merah (EEDGM) dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB. Pengukuran kadar SOD dan MDA aorta menggunakan ELISA SOD dan Elisa MDA. Analisa data menggunakan One Way ANOVA dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil BNT ($p<0,05$).

Hasil: Pemberian EEDGM dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB menghambat penurunan kadar SOD aorta berturut-turut sekitar 10%, 30% dan 50% dibandingkan kelompok kontrol diabetes melitus (KDM) ($p<0,05$) sementara kadar MDA aorta diturunkan kurang lebih sekitar 20%, 40%, dan 70% ($p<0,05$). Induksi DTLF dan STZ pada kelompok KDM menurunkan kadar SOD aorta 50% dan meningkatkan MDA aorta 2 kali lipat dibandingkan KN ($p<0,05$).

Kesimpulan: Pemberian EEDGM 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, 800 mg/KgBB menghambat penurunan kadar SOD aorta dan menghambat peningkatan kadar MDA aorta tikus model DM.

Kata Kunci : Gedi Merah, *Abelmoschus Manihot (L.) Medik*, *Superoxide Dismutase*, *Malondialdehyde*, *Diabetes Melitus*, Aorta

SUMMARY

Hendra P, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, September 2019.
Effect Ethanol Extract Of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik On The Level of *Superoxide Dismutase* and *Malondialdehyde* Found in The Aorta of Model Rats With Diabetes Mellitus Type 2. Supervisor 1: Yudi Purnomo, Supervisor 2: Fathia Annis Pramesti.

Introduction: Hyperglycemia in diabetes mellitus (DM type 2) increases the production of reactive oxygen species (ROS) which plays a role in complications of diabetic macroangiopathy. *Abelmoschus manihot* (L.) Medik are known to have antioxidant and antihyperglycemic but research on the ethanol extract of gedi merah leaves (EEDGM) to prevent macroangiopathy diabetic has not been widely reported. This study aims to determine the effect of the ethanol extract of aibika eaves in preventing oxidative damage in DM by observing the levels of Superoxide Dismutase (SOD) and *Malondialdehyde* (MDA) in the aorta of rats with DM.

Methods: Male Sprague Dawley rats aged 4-6 weeks were grouped into 2 control groups and 3 treatment groups namely the ethanol extract group of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik (n = 25 heads). The experimental animals were induced with high-fat-fructose diet (HFFD) and *Streptozotocin* (STZ) 25 mg/kgBW intraperitoneal multiple doses. Furthermore, Ethanol extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik 200 mg/kg, 400 mg/kg and 800 mg/kg were given. The measurement of aortic SOD and MDA levels used the ELISA SOD and Elisa MDA. Data analysis using One Way ANOVA followed by LSD test ($p < 0.05$).

Results: The administration of Ethanol extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik at the doses of 200 mg/kg, 400 mg/kg and 800 mg/kg of body weight inhibited the decrease in aortic SOD levels of about 10%, 30% and 50% respectively compared to the KDM group ($p < 0.05$) while the aortic MDA levels decreased by approximately 20%, 40%, and 70% ($p < 0.05$). The induction of DTLF and STZ in the KDM group decreased aortic SOD levels 50% and increased aortic MDA 2 times compared to KN ($p < 0.05$).

Conclusion: Ethanol extract of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik 200 mg/kgBW, 400 mg/kgBW, 800 mg/kgBW inhibited the decrease in aortic SOD levels and inhibited the increase in aortic MDA levels in DM-model rat.

Keywords: *Abelmoschus Manihot* (L.) Medik, *Superoxide Dismutase*, *Malondialdehyde*, *Diabetes Melitus*, *Aortic*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Komplikasi makroangiopati diabetes masih menjadi permasalahan kesehatan di Indonesia (Perkeni, 2015). Makroangiopati diabetik adalah abnormalitas dari sel endotel pembuluh darah besar seperti aorta dan arteri koroner akibat tingginya kadar glukosa darah (Erin, 2015). Penyakit jantung koroner (PJK) adalah salah satu komplikasi makroangiopati dengan prevalensi kejadian sebesar 1,5 % pada pasien Diabetes Melitus (DM) di Indonesia. Komplikasi Makroangiopati merupakan penyebab kematian utama pada pasien Diabetes Melitus dengan angka kematian sebesar 7,4 juta per tahun (Kemenkes, 2017). Kondisi stress oksidatif berperan terhadap timbulnya komplikasi makroangiopati pada DM. Kondisi hiperglikemi pada pasien DM dapat meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui 4 jalur diantaranya *Protein Kinase C*, *Advanced Glycation End Products*, *Polyol Pathway* dan *Hexosamine Pathway* (Ferdinando, 2010).

Peningkatan produksi ROS memicu antioksidan endogen lini pertama yaitu *Superoxide Dismutase* (SOD) untuk mengkatalisis radikal anion superoksida lebih intens. Peningkatan ROS tanpa diimbangi dengan pertahanan antioksidan yang memadai menimbulkan kondisi stress oksidatif (Li *et al.*, 2016). Kondisi stress oksidatif ditandai penurunan kadar SOD akibat peningkatan jumlah ROS yang harus dinetralkan serta kerusakan pada tempat produksinya (Fukai & Ushio-fukai, 2011). *Stress* oksidatif juga memicu peroksidasi lipid di membran sel dan menghasilkan produk akhir yang tidak stabil berupa *Malondialdehyde*

(MDA). Peroksidasi lipid pada membran sel menimbulkan gangguan permeabilitas membran sel, sehingga meningkatkan risiko terjadinya jejas dan kematian sel (Nurfadilah, 2014). Kondisi stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan kadar MDA menimbulkan kerusakan oksidatif jaringan yang berperan terhadap terjadinya komplikasi makroangiopati diabetik.

Pengendalian kadar glukosa darah berperan penting untuk menghambat komplikasi makroangiopati pada diabetes mellitus. Oral anti diabetik (OAD) sering digunakan pasien DM untuk mengendalikan kadar gula darah. Namun penggunaan OAD jangka panjang akan meningkatkan resiko terjadinya Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (ROTD). Kelompok biguanida dan sulfonil urea adalah OAD yang sering digunakan untuk mengendalikan kadar gula darah pada pasien DM (Dipiro *et al.*, 2015). Terapi dengan OAD golongan biguanida sering menimbulkan ROTD seperti gangguan saluran pencernaan misalnya diare, mual, nyeri perut dan kembung, sedangkan golongan sulfonilurea menimbulkan peningkatan berat badan dan hipoglikemia (PERKENI, 2015). Efek samping dari OAD mendorong pencarian sumber obat yang berasal dari alam. Penggunaan herbal mempunyai keunggulan antara lain; mudah didapat, lebih murah, dan memiliki efek samping yang rendah sehingga diharapkan dapat mengatasi DM dan komplikasinya. *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis seperti DM (WHO, 2013).

Gedi merah (*Abelmoschus manihot L. Medik*) memiliki bahan aktif yang berkhasiat untuk pengobatan. Berdasarkan data empirik, tanaman Gedi merah

digunakan masyarakat untuk pengobatan kencing manis, keradangan, dan tekanan darah tinggi (Fattah *et al.*, 2014). Berdasarkan uji preklinik, daun Gedi merah terdapat kandungan senyawa flavonoid yang diketahui dapat mengembalikan sensitivitas reseptor insulin serta mengurangi terjadinya peroksidasi lipid (Tandi *et al.*, 2016). Selain itu daun Gedi merah juga mengandung senyawa alkaloid yang berperan menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme regenerasi sel- β pankreas, sehingga jumlah produksi insulin dapat dipertahankan (Tandi *et al.*, 2016). Saponin berperan menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat pengosongan gaster sehingga penyerapan makanan menjadi lebih lama (Lin *et al.*, 2007). Hingga saat ini penelitian tentang Gedi merah (*Abelmoschus manihot L. Medik*) untuk menghambat komplikasi makroangiopati pada DM belum pernah dilakukan. Berdasarkan latar belakang diatas perlu dilakukan pengujian ekstrak daun gedi merah untuk menghambat makroangiopati diabetik dengan mengamati kadar SOD dan MDA pada jaringan aorta.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) *Medik*) menghambat penurunan kadar *Superoxide Dismutase* (SOD) jaringan Aorta tikus model DM ?
- 1.2.2 Apakah ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) *Medik*) menghambat peningkatan kadar *Malondialdehida* (MDA) jaringan aorta tikus model DM ?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) *Medik*) terhadap kadar SOD pada tikus model DM
- 1.3.2 Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) *Medik*) terhadap kadar MDA pada tikus model DM

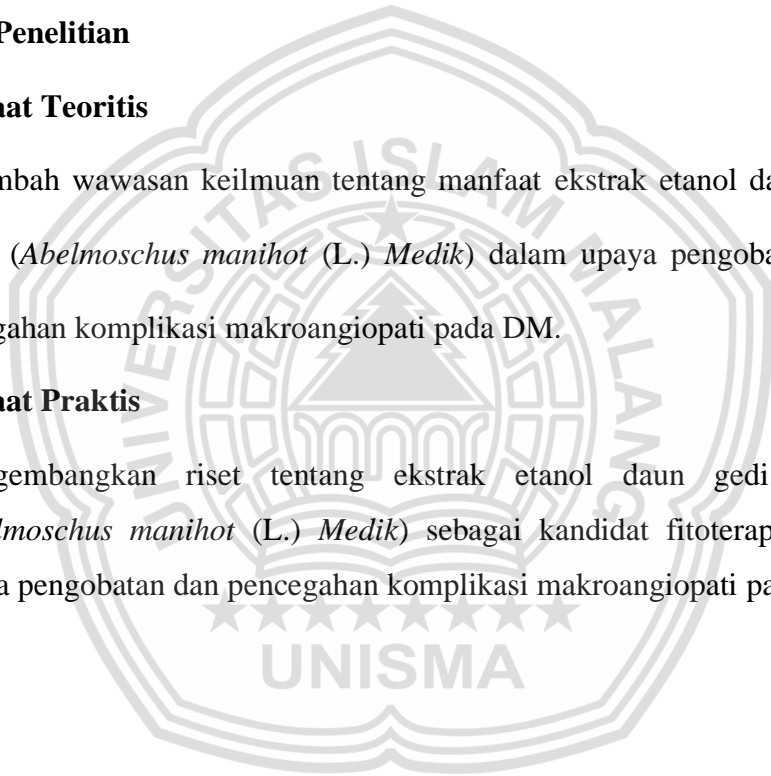
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Menambah wawasan keilmuan tentang manfaat ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) *Medik*) dalam upaya pengobatan dan pencegahan komplikasi makroangiopati pada DM.

1.4.2 Manfaat Praktis

Mengembangkan riset tentang ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) *Medik*) sebagai kandidat fitoterapi dalam upaya pengobatan dan pencegahan komplikasi makroangiopati pada DM





BAB VII

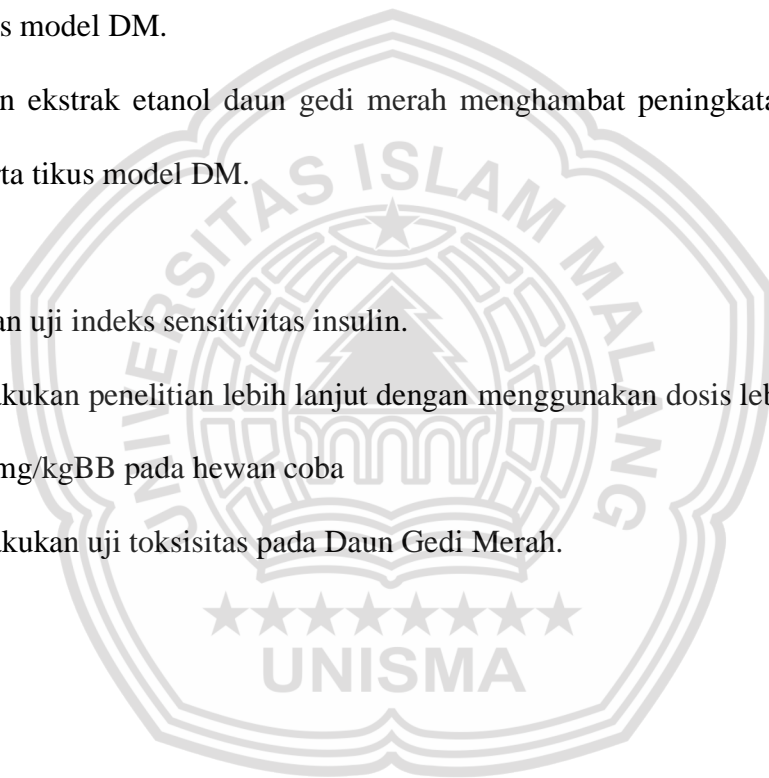
KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Pemberian DTLF dan STZ menurunkan kadar SOD dan meningkatkan kadar MDA aorta tikus model DM.
2. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah menghambat penurunan kadar SOD aorta tikus model DM.
3. Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah menghambat peningkatan kadar MDA aorta tikus model DM.

7.2 Saran

1. Melakukan uji indeks sensitivitas insulin.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan dosis lebih besar dari 800 mg/kgBB pada hewan coba
3. Perlu dilakukan uji toksisitas pada Daun Gedi Merah.



DAFTAR PUSTAKA

- Adyitia, Asri; Untari, Eka Kartika; Wahdaningsih, Sri. 2016. Efek ekstrak etanol daun *Premna cordifolia* terhadap malondialdehida tikus yang dipapar asap rokok. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 1.2: 104-115.
- Aimanah, U., Mulyati, M., & Gussasi, A. (2017, September). Analysis Of Gedi Leaf (*Abelmoschus Manihot* L.) As Functional Drinking Tea. In *2nd International Conference On Education, Science, And Technology (ICEST 2017)*. Atlantis Press.
- Albina JE and Reichner JS. 2008. Role Of Nitric Oxide in Mediation Of Macrophage Cytotoxicity and Apoptosis, *Cancer Metastasis Rev.* 17: 38-53.
- Ambu dan Yuliati Lika. 2018 Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus Manihot* L. Medik) Terhadap Penurunan Kadar Bun Dan Kreatinin Serum Pada Tikus Diabetes Nefropati Yang Diinduksi Streptozotocin-Nikotinamid. PhD Thesis. Universitas Setia Budi Surakarta.
- American Diabetes Associatio. 2015. *Diabetes Care*, 38(Supplement 1): S8- -16. <https://doi.org/10.2337/Dc15-S005>
- American Diabetes Association (ADA)*. 2017. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), pp.S7-S12.

American Diabetes Association (ADA). 2012. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care Journal*. 35(1): 64-71.

American Diabetes Association (ADA). 2017. Glycemic Targets:Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), pp.S55-S64.

American Diabetes Association (ADA). 2017. Introduction:Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), pp.S1-S2.

American Diabetes Association (ADA). 2017. Professional Practice Committee:Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), pp.S3-S3.

American Diabetes Association (ADA). 2017. Classification and Diagnosis of Diabetes:Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), pp.S13-S27.

American Diabetes Association. 2017. Professional Practice Committee:Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), pp.S3-S3.

Arief, S. (2006) "Radikal Bebas". Surabaya: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unair / RS. Dr. Sutomo.

Assagaf, Fadhila, Adeanne Wullur, and Adithya Yudistira. (2013) "Uji Toksisitas Akut (Lethal Dose 50) Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.)" *PHARMACON* 2.1.

Ayala A. 2014. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism and Signaling Mechanism Of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Spain:

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Pharmacy, University of Seville.

Ayala, Antonio; Muñoz, Mario F.; Argüelles, Sandro. 2014. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*

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.

Bartoli E, Fra GP, Schiancha GPC. 2010. *The Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) Revisited*. European Journal of Internal Medicine. Elsevier. Italia.

Bays, H., Chapman, R. and Grandy, S. (2007). The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *International Journal of Clinical Practice*, 61(5), pp.737-747

Ben Greenstein, Diana Woud. *Sistemen Endokrin*. Edisi ke-2. Erlangga. Jakarta 2010.

Boden, G., & Laakso, M. 2004. Lipids And Glucose In Type 2 Diabetes: What Is The Cause And Effect?. *Diabetes Care*, 27(9), 2253-2259.

Cheng, et al. 2018. Significance of malondialdehyde, superoxide dismutase and endotoxin levels in Budd-Chiari syndrome in patients and a rat model. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16.6: 5227-5235

- Cheng, et al. 2018. Significance of malondialdehyde, superoxide dismutase and endotoxin levels in Budd-Chiari syndrome in patients and a rat model. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16.6: 5227-5235.
- Choi, B. and Shi, F. 2001. *Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey*. *Diabetologia*, 44(10), pp.1221-1231
- Clarkson, P.M. & Thompson, H.S., 2000. Antioxidants : what role do they play in physical activity and health? *American Journal of Clinical Nutrition*, 72, pp.637–645.
- Corwin EJ. 2009. Buku Saku Patofisiologi, Edisi 3. Jakarta: Penerbit EGC.
- Daousi, C. 2006. *Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors*. *Postgraduate Medical Journal*, 82(966), pp.280-284.
- Delarue, J., & Magnan, C. 2007. Free Fatty Acids And Insulin Resistance. *Current Opinion In Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 10(2), 142-148.
- Dewantara, I. K. G. D., Gunawan, I. W. G., & Wirajana, I. N. Uji Potensi Ekstrak Etanol Daun Gedi (*Abelmoschus Manihot* L.) Terhadap Aktivitas Antioksidan Dan Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. *Cakra Kimia (Indonesian E-Journal Of Applied Chemistry)*, 5(2), 94-101.
- Dipiro, J.T., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., Dipiro, C.V., 2015, *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*, The Mcgraw-Hill Companies, United States Of America.

- 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):e0146821.
- El-Beltagi, Hossam S.; Mohamed, Heba I. 2013. Reactive oxygen species, lipid peroxidation and antioxidative defense mechanism. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 41.1: 44-57
- Eleazu *et al.*, 2013. Review of Mechanism of Cell Death Resulting from STZ Challenge in Experimental Animal, its Practical Use and Potential Risk to Human. *Journal of Diabetes and Metabolism*.
- Erin, D. 2015. Gangrene Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Agromedicine*, 2(4), 408-412.
- Fattah, Y. R., Kamu, V. S., Runtuwene, M. R., & Momuat, L. I. 2014. Identifikasi Barcode Tumbuhan Gedi Merah (*Abelmoschus Manihot* L. Medik) Dan Gedi Hijau (*Abelmoschus Moschatus*) Berdasarkan Gen Matk. *Jurnal MIPA*, 3(2), 120-124.
- Fletcher AE. Free Radicals, Antioxidants and Eye Diseases: Evidence from Epidemiological Studies on Cataract and Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res.* 2010; 44 (3): 191-8.
- Frisca, C.T. Sardjono., dan F. Sandra. 2009. Angiogenesis: Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. *JKM Vol.8(2)*: 174-187.
- Ghasemi, Asghar; Khalifi, S.; Jedi, S. 2014. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. *Acta Physiologica Hungarica*, 101.4: 408-420.

- Gheibi, S., Bakhtiarzadeh, F., Jeddi, S., Farrokhfall, K., Zardoos, 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.
- Guyton, A.C., & Hall, J.E. 2008. Buku Jar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Jakarta: EGC
- Hikmah, N. *et al.*, 2015. Rat Diabetic Blood Glucose Level Profile with Stratified Dose Streptozotocin (SD-STZ) and Multi Low Dose Streptozotocin (MLD-STZ) Induction Methods. *The Journal of Tropical Life Science*, 5(1), pp.30–34.
- Indonesia, P. E. (2015). *Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia. Pb. Perkeni.*
- 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.
- Janqueira L.C., J.Carneiro, R.O. Kelley. 2007. *Histologi Dasar*. Edisi ke-5. Jakarta: Terjemahan dari Basic Histology EGC.
- Kemenkes RI. 2013. *Pedoman Teknis Pengukuran Faktor Resiko Diabetes Mellitus*. Jakarta.
- Kemenkes, R. I. (2014). *Infodatin. Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Diabetes Mellitus. Jakarta: Kemenkes RI. Diakses Dari Www. Depkes. Go. Id/Resources/Download/Pusdatin/Infodatin-Diabetes-Pdf Tanggal, 7.*

- Kementrian Kesehatan RI. 2017. " Penyakit Jantung Penyebab Kematian Tertinggi, Kemenkes Ingatkan CERDIK". Available: <http://www.depkes.go.id/article/view/17073100005/penyakit-jantung-penyebab-kematian-tertinggi-kemenkes-ingatkan-ceridik> .html. [Accessed: 28-Desember-2019].
- Kerner, W. and Brückel, J. 2014. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122(07), pp.384-386
- Li, Y. *et al.*, 2014. Preventative Effect of Zingiber officinale on Insulin Resistance in a High-Fat High-Carbohydrate Diet-Fed Rat Model and its Mechanism of Action. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*,, pp.209–215.
- Lin-Lin, W., Xin-Bo, Y., Zheng-Ming, H., He-Zhi, L., And Guang-Xia, W. 2007. In Vivo And In Vitro Antiviral Activity Of Hyperoside Extracted From *Abelmoschus Manihot* (L) Medic. *Acta Pharmacol Sin*28 (3):404-409.
- Lozano, I., Van der Werf, R., Bietiger, W., Seyfritz, E., Peronet, C., Pinget, M., & Dal, S. (2016). High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutrition & metabolism*, 13(1), 15.
- Lunga, N. (2016). Karakterisasi Morfologis Beberapa Varietas *Abelmoschus Manihot* L. Di Jayapura. *SAINS: Jurnal MIPA Dan Pengajarannya*, 16(2).
- MAGALHÃES, D. A., Kume, W. T., Correia, F. S., Queiroz, T. S., NETO, A., EDGAR, W., And FRANÇA, S. A. (2019). High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 91(1).

- Mercedes, dan Agustina. 2017. Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah Dan Daun Semak Bunga Putih Tikus Induksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 14.2: 159-166.
- Masharani U., German M. *et al.*, 2011. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. McGraw-Hill Companies. USA. pp. 587-673.
- Munshi, M. 2017. *Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know*. *Diabetes Care*, 40(4), pp.461-467.
- Nedeljkovic, Z.S., Gokce, N. & Loscalzo, J., 2003. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. , pp.195–200.
- 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.
- 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, A. E. 2006. Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi Dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas*, 7(4), 378-382.
- Nurfadilah, L. D. 2014. *Pengaruh Pemberian Minyak Deep Frying Terhadap Perubahan Histopatologi Jantung Pada Tikus Putih (Rattus Novergicus Strain Wistar)* (Doctoral Dissertation, University Of Muhammadiyah Malang).

- Pan, Xinxin, et al. 2017. Dynamic changes of flavonoids in *Abelmoschus manihot* different organs at different growth periods by UPLC–MS/MS. *Journal of Chromatography B*, 1059: 21-26.
- Papodi, N. N. 2014. Pengaruh Ekstrak Daun Gedi (*Abelmoschus Manihot L.*) Terhadap Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar Dengan Diet Aterogenik. *Ebiomedik*, 2(1).
- Paulsen F & Waschke J, 2010; Sobotta Atlas Anatomi Manusia, Jilid 1, Edisi 23, EGC, Jakarta
- PERKENI. 2015. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. PERKENI. Jakarta.
- 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), 111-128
- Powers A. *et al.*, 2013. *Harrison's Endocrinology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Publishing, pp.261-315.
- Prabawati, R.K., 2012. Mekanisme Seluler dan Molekular Resistensi Insulin.
- Rahmawati, G., Rachmawati, F.N. & Winarsi, H., 2014. Aktivitas Superoksida Dismutase Tikus Diabetes yang Diberi Ekstrak Batang Kapulaga dan Glibenklamid. *Scripta Biologica*, 1(September), pp.197–201.
- Rindengan, E. R., Abdassah, M., & Chaerunisaa, A. Y. 2018. Isolation And Characterization Of Physicochemical Properties Of Mucilago Gedi Leaf (*Abelmoschus Manihot L. Medik*). *Indonesian Journal Of Pharmaceutical Science And Technology*, 5(3), 100-106.

- Roglic, G. 2016. WHO Global Report On Diabetes: A Summary. *International Journal Of Noncommunicable Diseases*, 1(1), 3.
- Sadikin M. 27 Februari 2008. Radikal Bebas Harus Dikendalikan, Media Indonesia, hal 17
- Saedi, E., Gheini, M., Faiz, F. and Arami, M. 2016. Diabetes melitus and cognitive impairments. *World Journal of Diabetes*, 7(17), p.412.
- Santoso . .2019.Potensi Ekstrak Biji Kedelai (Glycine max), Rimpang Jahe (Zingiber officinale) dan Kombinasinya Terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) Serum dan Ketebalan Dinding Aorta pada Tikus Model Diabetes. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*.
- Sen Saikat. 2010. Free Radicals, Antioxidant, Disease and Phytomedicines: Current Status and Future Prospect, Andra Pradesh: College Of Pharmacy, Kurnool India.
- Sepulveda, E., Poinhos,R., Constante,M., Ribeiro, J.P.,Freitas, P., Carvalho,D., 2015. Health-Related Quality of Life in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients in A Portuguese Central Public Hospital. *Dove Press Journal : Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2015(8): 219 –226 [Accessed 20 November 2015].
- Sharabi, K., Tavares, C., Rines, A. and Puigserver, P. 2015. Molecular pathophysiology of hepatic glucose production. *Molecular Aspects of Medicine*, 46, pp.21-33
- Shastry C.S, Patel N.A, Joshi H, et al, 2011, Evaluation Of Effect Of Reused Edible Oils On Vital Organs Of Wistar Rats, *NUJHS*, 1, pp. 1-6.

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

Sjoberg, Robert and Gerarld. 2010. *Pancreatic Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Department of Medicine. Fitzsimons Army Medical Center. Corolado.*

Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., ... & Mcelvaine, A. T. 2016. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2), pp.241-255.

Soelistijo S. dkk. 2015. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 indonesia. Jakarta. Perkumpulan endokrinologi Indonesia. P.B. PERKENI.

Subandrate, S., Sinulingga, S., Wahyuni, S., Altiyan, M. F., & Fatmawati, F. 2016. Antioxidant Potential Of Lansium Domesticum Corr. Seed Extract In White Male Rat (*Rattus Novergicus*) Induced By Alcohol. *Molekul*, 11(1), 1-8.

Sudoyo, Aru W., B. Setiyohadi, I. Alwi, M. Simadibrata K., dan S. Setiati. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. p.1897

Suryo. *Genetika Manusia*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. 2008.

Sutarto, Toto dan Gani Utari. 2007. *Analisis Kandungan Tumbuhan Obat Ki Dedi (Abelmoschus manihot)*. Bandung: Unpas.

Talubmook, Chusri, and Jatuporn Phaopongthai. 2010. Blood Glucose Level and Hematological Values in Diabetic Rats Received Leaf Extract from

Clerodendrum disparifolium Blume. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences* 6.1: 77-84.

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, 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.

Teroreh Mercy, Rahardjo, Murdiati. 2015. Ekstraksi daun gedi (Abelmoschus Manihot L) secara sekuensial dan aktivitas antioksidannya. *Agritech*, 35.3: 280-287.

Todarwal, Amol. 2011. *Abelmoschus manihot Linn: ethnobotany, phytochemistry and pharmacology.*

Valko, M. *et al.*, 2006. Free radicals , metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Scinece Direct*, 160, pp.1–40.

Vallyathan, V., Shi, S.. 1997. The Role of Oxygen Free Radicals in Occupational and Environmental Lung Diseases. *Environtmental Health Perspectives* 105 (1): 165-178

Vatandoust, N., Rami, F., Salehi, A. R., Khosravi, S., Dashti, G., Eslami, G., & 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.

Wang, Z., Yang, Y., Xiang, X., Zhu, Y., Men, J., & He, M. (2010). Estimation of the normal range of blood glucose in rats. *Wei sheng yan jiu. Journal of hygiene research*, 39(2), 133-142.

Wilson, R. & Islam, M., 2012. Fructose fed STZ Injection Rat : An ALternative Model for Type 2 Diabetes. *Pharmacological Report*, pp.129–139.

Winarsi, H. 2007. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas, Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan. Yogyakarta: Kanisius. p. 9-108.

World Health Organization (WHO), 2013. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. [ebook] Geneva, Switzerland: Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169024/> [Accessed 22 Feb. 2020].

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

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.

Yu, J. and Kim, M. 2012. Molecular Mechanisms of Appetite Regulation. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36(6), p.391.