

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
DAFTAR ISI.....	iii
PRAKATA.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Permasalahan.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	8
1.3 Tujuan Penelitian.....	9
1.4 Manfaat Penelitian.....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1 Tinjauan Tentang Diabetes Mellitus.....	11
2.1.1 Diabetes mellitus tipe 1.....	14
2.1.2 Diabetes mellitus tipe 2.....	14
2.2 Insulin dan Aksi Insulin	18
2.3 Diabetes Mellitus dan Resistensi Insulin.....	23
2.4 Diabetes Mellitus dan <i>Reactive Oxygen Species</i>	27
2.5 Diabetes Mellitus dan Stres Oksidatif.....	29
2.6 Tinjauan Umum Tentang Okra merah merah (<i>Abelmoschus esculentus</i> L, Moench).....	35
2.7 Morfologi dan Kandungan Kimia Okra merah (<i>Abelmoschus esculentus</i> L, Moench).....	37
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	42
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	42
3.2 Hipotesis.....	46
BAB IV METODE PENELITIAN.....	47
4.1 Tempat dan Waktu Penelitian.....	47
4.2 Bahan dan Alat Penelitian.....	47
4.2.1 Hewan coba.....	47
4.2.2 Bahan penelitian.....	48
4.2.3 Alat penelitian.....	49
4.3 Rancangan Penelitian.....	49
4.4 Prosedur Penelitian.....	50
4.4.1 Pembuatan ekstrak kasar buah okra merah.....	50

4.4.2	Fraksinasi ekstrak buah okra merah.....	51
4.4.3	Uji toksisitas ekstrak kasar (etanol) dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah (<i>Abelmoschus esculentus</i> L, Moench) in vivo.....	51
4.4.4	Penentuan aktivitas antioksidan ekstrak kasar (etanol) dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah (<i>Abelmoschus esculentus</i> L, Moench) in vitro.....	51
4.5	Prosedur Penelitian.....	53
4.5.1	Pembuatan ekstrak kasar buah okra merah.....	53
4.5.2	Fraksinasi ekstrak buah okra merah	54
4.5.3	Uji toksisitas ekstrak kasar (etanol) dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah (<i>Abelmoschus esculentus</i> L, Moench) in vivo.....	54
4.5.4	Penentuan aktivitas antioksidan ekstrak kasar (etanol) dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah (<i>Abelmoschus esculentus</i> L, Moench) in vitro.....	55
4.5.5	Aklisasi hewan coba.....	56
4.5.6	Penentuan dosis ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah.....	56
4.5.7	Pengelompokan dan perlakuan hewan coba.....	56
4.5.8	Induksi mencit diabetik.....	57
4.5.9	Pengukuran kadar glukosa darah puasa mencit.....	59
4.5.10	Uji toleransi terhadap glukosa	59
4.5.11	Pengukuran diameter pulau Langerhans dan visualisasi sel α dan β Langerhans kelenjar pankreas.....	61
4.5.12	Cara penghitungan jumlah sel β di dalam pulau Langerhans.....	63
4.5.13	Pengukuran kadar insulin serum darah.....	63
4.5.14	Penentuan sensitivitas jaringan terhadap insulin.....	64
4.5.15	Pengukuran kadar superoksida dismutase (SOD).....	65
4.5.16	Pengukuran kadar malondialdehid (MDA).....	66
4.5.17	Penghitungan densitas <i>glucose transporter</i> 4 (GLUT-4).....	67
4.6	Analisis Data.....	68
4.7	Kerangka Operasional Penelitian.....	69
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		70
5.1	Hasil Penelitian.....	70
5.1.1	Hasil Uji toksisitas akut ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah	74
5.1.2	Hasil aktivitas antioksidan ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah pada uji DPPH.....	76
5.1.3	Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa dan kadar kolesterol darah puasa sebelum dan injeksi streptozotocin	

(STZ).....	79
5.1.4 Hasil pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah terhadap perubahan kadar glukosa darah puasa mencit diabetik.....	85
5.1.5 Hasil pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah terhadap diameter pulau Langerhans kelenjar pankreas mencit diabetik.....	87
5.1.6 Hasil pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah terhadap perbaikan jumlah sel β Langerhans/ mm^2 kelenjar pankreas mencit diabetik.....	93
5.1.7 Hasil pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah terhadap kadar insulin serum darah dan indeks IRhoma mencit diabetik.....	98
5.1.8 Hasil pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah pada uji toleransi kadar glukosa (OGTT) darah dan nilai AUC darah mencit diabetik.....	102
5.1.9 Hasil pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah terhadap kadar SOD dan kadar MDA serum darah mencit diabetik.....	105
5.1.10 Hasil pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah terhadap densitas GLUT-4 di dalam sitoplasma dan dipermukaan membran sel otot lurik mencit diabetik.....	109
5.1.11 Hasil analisis jalur dan hubungan antar variabel penelitian..	117
5.2 Pembahasan.....	121
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	141
6.1 Kesimpulan.....	141
6.2 Saran.....	142
DAFTAR PUSTAKA.....	143
LAMPIRAN	

PRAKATA

Alhamdulillah Robbil'Alamin, kami panjatkan puja dan puji syukur kehadirat Allah SWT. Tuhan yang Maha Esa. Hanya karena Rahmat dan HidayahNya semata, Naskah ujian Disertasi program studi S3 MIPA ini, dapat terselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan ini penyusun mengucapkan terimakasih yang tulus disampaikan kepada yang terhormat

- (1) Segenap Pimpinan Universitas Airlangga dan Pimpinan Fakultas Sains dan Teknologi, serta Pimpinan Departemen Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan kepada penyusun untuk melanjutkan pendidikan studi S3 dengan beasiswa Universitas Airlangga,
- (2) Dr. Alfinda Novi Kristanti, DEA. Selaku Ketua Program Studi S3 di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga.
- (3) Prof. Win Darmanto, M.Si., Ph.D. selaku promotor yang dengan kesabarannya telah banyak memberi masukan dan membantu penulis dalam penyusunan naskah ujian Disertasi ini,
- (4) Dr. Dwi Winarni, M.Si. selaku ko-promotor yang dengan kesabarannya telah banyak memberi masukan, kritik dan saran demi perbaikan penyusunan naskah ujian Disertasi ini,
- (5) Para penguji ujian Disertasi Progran Studi S3 MIPA.

Akhir kata, tiada gading yang tak retak, materi ujian Disertasi pada Prodi S3 MIPA ini masih jauh dari sempurna. Penyusun mengharapkan masukan dan saran dari para penguji dan para pembaca untuk perbaikan materi ujian Disertasi ini.

Surabaya, 2 Juni 2020

Penulis

DAFTAR GAMBAR

No.	Judul Gambar	Halaman
Gambar 2.1	Kondisi glukosa dan insulin dalam tubuh	16
Gambar 2.2	Struktur insulin manusia	19
Gambar 2.3	Jalur Persinyalan Insulin	20
Gambar 2.4	Mekanisme sekresi insulin akibat rangsangan glukosa	21
Gambar 2.5	Pengaturan dan Jalur Sinyal Insulin	22
Gambar 2.6	Jalur penghambatan translokasi GLUT-4 oleh asam lemak bebas	26
Gambar 2.7	Berbagai macam ROS	27
Gambar 2.8	Jalur Aldose Reduktase yang menyebabkan terbentuknya ROS	33
Gambar 2.9	Jalur kontribusi stres oksidatif terhadap peningkatan aliran glukosa	34
Gambar 2.10	Tanaman, buah dan biji okra merah	38
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian	42
Gambar 4.1	Skema pembagian kelompok dalam penelitian	57
Gambar 5.1	Rerata konsentrasi ekstrak kasar buah okra terhadap persentase aktivitas <i>scavenging</i> (IC ₅₀).	76
Gambar 5.2	Rerata konsentrasi fraksi non polar ekstrak buah okra terhadap persentase aktivitas <i>scavenging</i> (IC ₅₀).	77
Gambar 5.3	Rerata konsentrasi fraksi semi polar ekstrak buah okra terhadap persentase aktivitas <i>scavenging</i> (IC ₅₀).	77
Gambar 5.4	Rerata konsentrasi fraksi polar ekstrak buah okra terhadap persentase aktivitas <i>scavenging</i> (IC ₅₀).	78
Gambar 5.5	Diagram rerata kadar glukosa darah puasa sebelum dan sesudah injeksi STZ.	79
Gambar 5.6	Diagram rerata kadar glukosa darah puasa sesudah dan sesudah injeksi STZ .	80
Gambar 5.7	Diagram rerata kadar kolesterol total darah puasa sebelum dan sesudah injeksi STZ.	82
Gambar 5.8	Diagram rerata kadar kolesterol total sesudah injeksi STZ.	83
Gambar 5.9	Diagram perubahan kadar glukosa darah puasa (GDP14-GDP1) pada pemberian ekstrak kasar dan	85

	berbagai fraksi ekstrak buah okra merah	
Gambar 5.10	Diagram rerata diameter pulau Langerhans pada pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah	87
Gambar 5.11	Penampang melintang histologi diameter pulau Langerhans pada kelompok KN dan KD perbesaran 400 X.	88
Gambar 5.12	Penampang melintang histologi diameter pulau Langerhans pada kelompok KA dan EK perbesaran 400 X .	89
Gambar 5.13	Penampang melintang histologi diameter pulau Langerhans pada kelompok NP dan SP perbesaran 400 X .	90
Gambar 5.14	Penampang melintang histologi diameter pulau Langerhans pada kelompok EP perbesaran 400 X .	91
Gambar 5.15	Diagram rerata jumlah sel β Langerhans/mm ² kelenjar pankreas mencit pada pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah.	93
Gambar 5.16	Hasil pewarnaan <i>gomory chrome alum haematoxylin phloxylene</i> , terhadap sel β Langerhans pada kelompok KN dan KD, perbesaran 400X.	94
Gambar 5.17	Hasil pewarnaan <i>gomory chrome alum haematoxylin phloxylene</i> , terhadap sel β Langerhans pada kelompok KA dan EK, perbesaran 400X.	95
Gambar 5.18	Hasil pewarnaan <i>gomory chrome alum haematoxylin phloxylene</i> , terhadap sel β Langerhans pada kelompok NP dan SP, perbesaran 400X.	96
Gambar 5.19	Hasil pewarnaan <i>gomory chrome alum haematoxylin phloxylene</i> , terhadap sel β Langerhans pada kelompok EP, perbesaran 400X.	97
Gambar 5.20	Diagram rerata kadar insulin serum darah mencit diabetik pada pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra.	99
Gambar 5.21	Diagram rerata indeks IRhoma mencit diabetik pada pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra .	99
Gambar 5.22	Grafik yang menunjukkan pengaruh ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra terhadap kadar glukosa darah pada OGTT selama 0, 30, 60, 90, dan 120 menit.	103
Gambar 5.23	Diagram yang menunjukkan pengaruh ekstrak	

	kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra terhadap nilai AUC mencit diabetik.	103
Gambar 5.24	Diagram rerata SOD serum darah mencit diabetik pada pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah.	105
Gambar 5.25	Diagram rerata kadar MDA serum darah mencit diabetik pada pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah.	107
Gambar 5.26	Diagram yang menunjukkan pengaruh ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra terhadap densitas GLUT-4 pada sitoplasma sel otot lurik mencit diabetik.	109
Gambar 5.27	Diagram yang menunjukkan pengaruh ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra terhadap densitas GLUT-4 pada permukaan membran sel otot lurik mencit diabetik .	111
Gambar 5.28	Penampang melintang histologi otot lidah mencit kelompok KN dan KD hasil pewarnaan GLUT-4 di dalam sitoplasma dan permukaan membran sel otot lurik yang diwarnai dengan metode immunohistokimia menggunakan antibodi anti GLUT-4.	112
Gambar 5.29	Penampang melintang histologi otot lidah mencit kelompok KA dan EK hasil pewarnaan GLUT-4 di dalam sitoplasma dan permukaan membran sel otot lurik yang diwarnai dengan metode immunohistokimia menggunakan antibodi anti GLUT-4.	113
Gambar 5.30	Penampang melintang histologi otot lidah mencit kelompok NP dan SP hasil pewarnaan GLUT-4 di dalam sitoplasma dan permukaan membran sel otot lurik yang diwarnai dengan metode immunohistokimia menggunakan anti GLUT-4.	114
Gambar 5.31	Penampang melintang histologi otot lidah mencit kelompok EP hasil pewarnaan GLUT-4 di dalam sitoplasma dan permukaan membran sel otot lurik yang diwarnai dengan metode immunohistokimia menggunakan antibodi anti GLUT-4.	115
Gambar 5.32	Diagram yang menunjukkan hasil analisis jalur hubungan anatar variabel antara ekstrak okra merah dengan berbagai variabel.	117

DAFTAR TABEL

No.	Judul Tabel	Halaman
Tabel 4.1	Klasifikasi zat sesuai dengan toksisitas relatifnya	55
Tabel 5.1	Perbandingan kadar insulin, glukosa darah puasa, dan indeks IRhoma pada kelompok perlakuan ekstraks kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah pada mencit diabetik	99
Tabel 5.2	Data rerata hasil pengukuran kadar glukosa darah pada OGTT	103

DAFTAR LAMPIRAN

No.	Judul Lampiran
Lampiran 1	Hasil identifikasi tanaman okra merah
Lampiran 2	Hasil analisis total flavonoid ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
Lampiran 3	Data hasil uji toksisitas akut ekstrak kasar buah okra merah pada mencit (<i>Mus musculus</i> , L) selama 24 jam
Lampiran 4	Data hasil uji toksisitas akut ekstrak non polar buah okra merah pada mencit (<i>Mus musculus</i> , L) selama 24 jam
Lampiran 5	Data hasil uji toksisitas akut ekstrak semi polar buah okra merah pada mencit (<i>Mus musculus</i> , L) selama 24 jam
Lampiran 6	Data hasil uji toksisitas akut ekstrak polar buah okra merah pada mencit (<i>Mus musculus</i> , L) selama 24 jam
Lampiran 7	Hasil uji DPPH ekstrak kasar dan fraksinasi ekstrak buah okra merah ekstrak kasar
Lampiran 8	Data hasil pengukuran berat badan (BB) dan kadar kolesterol total darah sebelum dan sesudah pemberian lard.
Lampiran 9	Hasil analisis statistik uji t berpasangan kadar kolesterol total antar kelompok perlakuan sebelum dan sesudah induksi Lard
Lampiran 10	Hasil analisis statistik uji Anova satu arah kadar kolesterol total antar kelompok perlakuan sesudah induksi Lard
Lampiran 11	Data hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa dan kadar kolesterol total darah puasa sebelum dan sesudah injeksi streptozotocin (STZ)
Lampiran 12	Hasil analisis statistik uji t berpasangan kadar glukosa darah puasa (GDP) sebelum dan sesudah injeksi streptozotocin (STZ)
Lampiran 13	Hasil analisis statistik uji t berpasangan kadar kolesterol total antar kelompok perlakuan sebelum dan sesudah injeksi streptozotocin (STZ)
Lampiran 14	Hasil analisis statistik uji Anova satu arah kadar kolesterol total darah puasa antar kelompok perlakuan sesudah injeksi streptozotocin (STZ)
Lampiran 15	Data hasil pengukuran perubahan kadar glukosa darah puasa dan kadar kolesterol total darah puasa sesudah pemberian ekstrak kasar dan berbagai ekstrak buah okra selama 14 hari
Lampiran 16	Hasil analisis statistik perubahan glukosa darah puasa (GDP) setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
Lampiran 17	Hasil analisis statistik uji Anova satu arah perubahan kadar

- kolesterol total darah puasa antar kelompok perlakuan sesudah pemberian ekstrak buah okra selama 14 hari
- Lampiran 18 Data hasil pengukuran diameter pulau Langerhans, Jumlah sel β , perubahan GDP, kadar insulin dan indeks IRhoma mencit diabetik setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah.
- Lampiran 19 Hasil analisis statistik diameter pulau Langerhans setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 20 Hasil analisis statistik jumlah sel β Langerhans pankreas mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 21 Hasil analisis statistik kadar insulin serum darah mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 22 Hasil analisis statistik indeks IRhoma serum darah mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 23 Hasil pengukuran kadar kolesterol darah total, kadar HDL dan kadar LDL serum darah mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 24 Hasil analisis statistik kadar kolesterol total darah mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 25 Hasil analisis statistik kadar kolesterol HDL darah mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 26 Hasil analisis statistik kadar kolesterol LDL darah mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 27 Hasil penghitungan kadar glukosa darah pada OGTT dan AUC (*area under curve*) dari OGTT darah mencit 0,30,60,90 dan 120 menit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 28 Hasil analisis statistik AUC (*area under curve*) dari OGTT darah mencit 0,30,60,90 dan 120 menit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 29 Hasil pengukuran dan penghitungan kadar superoksida dismutase (SOD) dan kadar malondialdehid (MDA) serum darah mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 30 Hasil analisis statistik kadar superoksida dismutase (SOD) serum

- darah mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 31 Hasil analisis statistik kadar malondialdehyde (MDA) serum darah mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 32 Hasil pengukuran dan penghitungan densitas Glut4 di dalam sitoplasma dan permukaan membran sel otot lurik (lidah) mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 33 Hasil analisis statistik densitas GLUT4 di dalam sitoplasma sel otot lurik (lidah) mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 34 Hasil analisis statistik densitas GLUT4 di permukaan membran sel otot lurik (lidah) mencit setelah pemberian ekstrak kasar dan berbagai fraksi ekstrak buah okra merah
- Lampiran 35 Prosedur uji kadar Insulin dengan metode ELISA menggunakan kit Crystal Chem (Ultra Sensitive Mouse Insulin Elisa Kit)
- Lampiran 36 Prosedur uji kadar Malondialdehid (MDA) menggunakan kit Quanti Chrom TBARS Assay
- Lampiran 37 Prosedur uji aktivitas superoksida dismutase (SOD) menggunakan kit Enzy Chrom Superoxyde Dismutase Assay
- Lampiran 38 Pewarnaan otot lurik lidah dengan metode imunohistokimia
- Lampiran 39 Prosedur pembuatan preparat histologi organ pankreas

DAFTAR SINGKATAN

No	Singkatan	Kata Lengkap
1	AGE	: <i>Advance glycation end product</i>
2	ALA	: <i>Alpha-lipoic acid</i>
3	AMPK	: <i>Activated protein kinase</i>
4	APS	: <i>Adaptor protein substrate</i>
5	AR	: <i>Aldosa reductase</i>
6	ATP	: <i>Adenosin trifosfat</i>
7	AUC	: <i>Area under curve</i>
8	CAT	: <i>Catalase</i>
9	DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
10	DPPH	: <i>Diphenylpicrylhydrazyl</i>
11	FFA	: <i>Free fatty acid</i>
12	GDP	: <i>Gula darah puasa</i>
13	GI	: <i>Glycemic index</i>
14	GLUT-4	: <i>Glucose transporter-4</i>
15	GSH	: <i>Glutathione</i>
16	GSH-x	: <i>Glutathione peroxidase</i>
17	HDL	: <i>High density lipoprotein</i>
18	IR	: <i>Insulin receptor</i>
19	IRS	: <i>Insulin receptor substrate</i>
20	LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
21	MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
22	MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
23	NADPH	: <i>Nicotinamide adenosine dinucleotide phosphate</i>
24	NEFA	: <i>Elevated nonesterified fatty acids</i>
25	NO	: <i>Nitrit oksida</i>
26	OGTT	: <i>Oral glucose tolerance test</i>
27	PBS	: <i>Phosphate buffered saline</i>
28	PI	: <i>Phosphoinositide</i>
29	RNS	: <i>Reactive nitrogen species</i>
30	ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
31	SDH	: <i>Sorbitol dehidrogenase</i>
32	SOD	: <i>Superoxide dismutase</i>
33	STZ	: <i>Streptozotocin</i>
34	TPI	: <i>Triosephosphate isomerase</i>