

ORASI ILMIAH :

**FITOKONSTITUEN ANTI-INFLAMASI
UNTUK PENGOBATAN DIABETES MELLITUS
DAN KOMPLIKASINYA: Pilihan dan Prospek
Terapi Masa Depan**

**Prof. Dr. apt. Yudi Purnomo, M.Kes.
Bidang Ilmu/Kepakaran: Biomedik Farmasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Malang
2026**

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas limpahan berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku orasi ilmiah yang berjudul “Fitokonstituen anti-inflamasi untuk pengobatan Diabetes Mellitus (DM) dan komplikasinya: pilihan dan prospek terapi masa depan”. Judul ini merupakan refleksi pemikiran penulis sebagai insan pembelajar berdasarkan hasil penelitian tentang fitokonstituen antidiabetes yang bekerja dengan beberapa mekanisme atau multi target untuk pengendalian hiperglikemia dan pencegahan komplikasinya. Dimana jalur inflamasi merupakan salah satu jalur yang perlu dikendalikan untuk memperbaiki kondisi DM dan komplikasinya dengan menggunakan fitokonstituen anti-inflamasi. Naskah orasi ini disusun dengan harapan dapat meningkatkan pengetahuan dan pemahaman dalam terapi DM dan komplikasinya menggunakan fitokonstituen anti-inflamasi. Penggunaan senyawa anti-inflamasi dari herbal merupakan strategi dan pilihan untuk pengobatan DM dan komplikasinya.

Buku orasi ilmiah ini dibuat dan disampaikan dalam acara pengukuhan Guru Besar penulis, semoga buku ini dapat memberikan manfaat bagi kemajuan Ilmu Pengetahuan dan Masyarakat. Selama penyelesaian buku ini, penulis banyak mendapatkan pelajaran berharga baik wawasan keilmuan maupun nilai kehidupan. Penulis pada kesempatan ini menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah banyak membantu dalam penyelesaian buku ini. Penulis menyadari bahwa buku ini masih terdapat kekurangan sehingga perlu saran dan masukan dari pihak yang kompeten.

Akhir kata penulis berharap buku ini dapat memberi manfaat yang luas dan menjadi bagian dari upaya kolektif dalam meningkatkan wawasan pengelolaan DM dan komplikasinya.

Malang April 2026

Penulis

RINGKASAN

Isu utama yang menantang dalam penatalaksanaan Diabetes Mellitus (DM) adalah pencegahan komplikasi multiorgan yang menjadi penyebab utama kematian terkait DM. Terapi jangka panjang dan efek samping penggunaan Oral Anti Diabetes (OAD) yang tak diinginkan mendasari kebutuhan akan pendekatan terapi baru. Inflamasi merupakan salah satu mekanisme yang mengendalikan pathogenesis DM dan komplikasinya. Perkembangan DM dan komplikasinya ditandai inflamasi yang berlangsung sistemik, kronis dalam tingkat rendah atau disebut inflamasi metabolik. Pengendalian inflamasi diharapkan mampu menstabilkan kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi DM. Inflamasi metabolik telah ditetapkan sebagai patofisiologi utama yang mendorong perkembangan DM sehingga diperlukan upaya untuk menekan inflamasi. Pencarian senyawa anti-inflamasi dapat dilakukan eksplorasi dari bahan alam sebagai salah satu alternatif sumber bahan baku obat. Indonesia sebagai negara terbesar kedua dengan keanekaragaman hayati melimpah merupakan sumber bahan baku senyawa anti-inflamasi. Orasi ini membahas potensi fitokonstituen dalam pengembangan obat baru yang menargetkan inflamasi dalam manajemen DM dan komplikasinya. Fitokonstituen merupakan senyawa metabolit dari tumbuhan yang memiliki aktifitas farmakologi. Alkaloid dan polifenol flavonoid maupun polifenol non-flavonoid adalah kelompok fitokonstituen yang menjanjikan potensi terapeutik DM dan komplikasinya melalui mekanisme anti-inflamasi. Senyawa tersebut bekerja sebagai anti-inflamasi melalui beberapa mekanisme antara lain penghambatan sitokin pro-inflamasi, penargetan kompleks protein inflamasi sebagai pemicu penting peradangan terkait DM dan perbaikan sensitivitas insulin. Gossypetin merupakan bentuk aglikon dari gossypin suatu polifenol flavonoid yang menunjukkan aktifitas anti-inflamasi. Studi menunjukkan bahwa gossypin memiliki potensi anti-inflamasi lebih kuat dibandingkan gossypetin pada kultur hepatosit yang diinduksi IL-1 β .

Kata kunci : anti-inflamasi, diabetes mellitus, fitokonstituen, komplikasi

SUMMARY

The main challenge in the management of Diabetes Mellitus (DM) is preventing multiorgan complications, which are the leading cause of DM-related deaths. Long-term therapy and undesirable side effects of Oral Antidiabetic Drugs (OADs) underlie the need for new therapeutic management. Inflammation is a key of the pathogenesis of DM and its complications. The development of DM and its complications is characterized by systemic, chronic, and low-grade inflammation, known as metabolic inflammation. Controlling inflammation controll blood glucose levels and prevent DM complications. Metabolic inflammation has been identified as a key pathophysiology leading the development of DM, necessitating efforts to suppress inflammation. The anti-inflammatory compounds can be obtained through exploration of natural materials as an alternative source of raw materials for drugs. Indonesia, the second-largest country with abundant biodiversity, is a source of raw materials for anti-inflammatory compounds. This presentation discusses the potential of phytoconstituents in the development of new drugs that target inflammation in the management of DM and its complications. Phytoconstituents are metabolites from plants that possess pharmacological activity. Flavonoid and non-flavonoid alkaloids and polyphenols are a group of phytoconstituents with promising therapeutic potential for diabetes and its complications through anti-inflammatory mechanisms. These compounds act as anti-inflammatory through several mechanisms, including inhibition of pro-inflammatory cytokines, targeting the inflammasome protein complex, a key trigger of diabetes-related inflammation, and improving insulin sensitivity. Gossypetin is aglikon form of gossypin, a flavonoid polyphenol that exhibit anti-inflammatory activity. Studies have shown that gossypin has stronger anti-inflammatory potential than gossypetin on hepatocyte culture induced by IL-1 β .

Keyword: anti-inflammation, complication, diabetes mellitus, phytoconstituen,

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN	iv
SUMMARY	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Pernyataan Masalah.....	2
1.3 Rumusan Masalah.....	3
BAB II PENGEMBANGAN ILMU MASA DEPAN	4
BAB III FITOKONSTITUEN ANTI-INFLAMASI UNTUK TERAPI DM	7
3.1 Autoimun dimediasi inflamasi sebagai modulator penting perkembangan DMT-1.....	7
3.2 Inflamasi Metabolik kunci perkembangan DMT-2	7
3.3 Komplikasi Diabetes Melitus.....	8
3.3.1 Nefropati Diabetik	9
3.3.2 Retinopati Diabetik.....	9
3.3.3 Neuropati Diabetik	10
3.4 Fitokonstituen anti-inflamasi dengan potensi terapi DM dan komplikasinya	11
3.4.1 Alkaloid	11
3.4.2 Polifenol non-flavonoid	12
3.4.3 Polifenol flavonoid.....	15
BAB IV PENUTUP	22
4.1 Kesimpulan	22
4.2 Saran	22
DAFTAR PUSTAKA.....	23
UCAPAN TERIMA KASIH	33
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	37

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penghambatan Produksi NO <i>Urena lobata</i>	18
Tabel 2. Identifikasi Ekstrak <i>U.lobata</i> dengan LC/MS-MS	19
Tabel 3. Identifikasi Fraksi <i>U.lobata</i> dengan HPLC.....	19
Tabel 4. Penambatan Fitokonstituen dengan iNOS	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peta Jalan Riset	6
Gambar 2. Inflamasi Metabolik pada DMT-2	8
Gambar 3. Peran Inflamasi terhadap DM dan Komplikasi	10
Gambar 4. Fitokonstituen anti-inflamasi	11
Gambar 5. Kromatogram LC/MS-MS Ekstrak <i>U.lobata</i>	18
Gambar 6. Kromatogram HPLC Fraksi <i>U.lobata</i>	19
Gambar 7. Struktur Gossypetin dan Gossypin	20
Gambar 8. Sinyal Inflamasi sebagai Target Fitokonstituen	21

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

DMT-2 merupakan penyakit metabolik yang ditandai hiperglikemia kronik dan berperan terhadap komplikasinya. DMT-2 terjadi akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin atau kombinasi keduanya [1]. Hiperglikemia kronik memicu proses inflamasi atau peradangan kronik tingkat rendah dalam tubuh [2]. Kondisi ini memicu proses patologis seperti resistensi insulin, kerusakan sel pankreas dan komplikasi DM [3,4]. Pelepasan mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β dan IL-6 mengganggu pensinyalan insulin sehingga tubuh kurang responsif terhadap insulin dan terjadi resistensi insulin [2,4]. Sitokin pro-inflamasi juga berpotensi merusak sel β -pankreas dengan aksi sitotoksitasnya sehingga menurunkan produksi insulin [5]. Kondisi inflamasi kronis mendorong perkembangan komplikasi makro dan mikroangiopati [4,6]. Pengendalian inflamasi membantu menstabilkan kadar gula darah dan mencegah komplikasi serta kerusakan organ lebih lanjut [2].

Inflamasi merupakan target dalam penemuan obat anti DM dan komplikasinya. Inflamasi yang berlangsung kronis dan sistemik dalam tingkat rendah disebut dengan inflamasi metabolik [2]. Inflamasi metabolik berperan sentral dalam perkembangan resistensi insulin dan komplikasinya [3,4]. Inflamasi ini terkait dengan kejadian dan bersamaan dengan sindrom metabolik akibat gaya hidup yang tidak sehat [2]. Sindrom ini ditandai dengan hiperglikemia, hiperkolesterolemia, hipertrigliserida dan hipertensi [1,2]. Senyawa bioaktif dari alam merupakan sumber alternatif bahan baku obat dan menjanjikan potensi terapi DM melalui mekanisme anti-inflamasi [7].

Indonesia sebagai negara dengan keanekaragaman hayati berlimpah memiliki potensi dalam penyediaan sumber bahan baku obat. Indonesia mempunyai biodiversitas terbesar kedua di dunia setelah negara Brazil khususnya keanekaragaman hayati daratan dan hutan tropisnya. Indonesia memiliki sekitar 40.000 spesies tanaman atau 25 % dari jumlah total tumbuhan dunia. Dari jumlah tanaman tersebut hanya 10 % yang telah dimanfaatkan dan dieksplorasi. Allah SWT menciptakan dan menumbuhkan berbagai bentuk dan jenis tumbuhan di bumi untuk dimanfaatkan sepenuhnya oleh manusia. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Al-Qur'an Surat Thaha (20) ayat 53. Dengan terjemahan "(Tuhan) yang telah menjadikan bumi

sebagai hamparan bagimu dan menjadikan jalan-jalan diatasnya bagimu dan yang menurunkan air (hujan) dari langit. Kemudian Kami tumbuhkan dengannya (air hujan itu) berjenis-jenis aneka macam tumbuh-tumbuhan". Ini merupakan tantangan bagi bangsa Indonesia untuk melakukan pencarian sumber alternatif bahan baku obat yang berasal dari alam. Saat ini senyawa kimia dari tanaman muncul sebagai kandidat obat yang menjanjikan untuk pencegahan dan pengobatan DM dan komplikasinya [8].

Senyawa fitokimia anti-inflamasi merupakan pilihan pengobatan DM dan komplikasinya. Fitokimia adalah senyawa yang memberikan warna, rasa dan aroma pada tanaman. Senyawa ini berperan mengendalikan khasiat dan manfaat kesehatan dari tanaman obat [9]. Sebagian besar tanaman obat kaya kandungan senyawa fitokimia seperti flavonoid, polifenol dan terpenoid yang memiliki khasiat anti-inflamasi dan antioksidan [7,10]. Senyawa tersebut bekerja sebagai anti-inflamasi melalui beberapa mekanisme antara lain penghambatan sitokin pro-inflamasi, penargetan kompleks protein inflamasi sebagai pemicu penting peradangan terkait DM dan perbaikan sensitivitas insulin [7,8]. Sedangkan antioksidan mencegah komplikasi DM dengan menetralkan radikal bebas yang diproduksi berlebihan pada kondisi hiperglikemik kronis [6,9]. Senyawa fitokimia yang memiliki efek hipoglikemik berperan mencegah komplikasi vascular akibat DM dihubungkan dengan toksisitas dan efek samping yang rendah.

1.2 Pernyataan masalah

Diabetes mellitus (DM) masih menjadi permasalahan kesehatan di berbagai negara penjuru dunia. Angka kejadian DM di Indonesia sekitar 20,4 juta jiwa pada tahun 2024 dengan prevalensi 11,3 % dan diperkirakan meningkat hingga 28,6 juta jiwa pada tahun 2045 [11]. Jumlah pasien DM di Indonesia menempati posisi kelima dunia pada tahun 2021. DM adalah penyakit kronis yang menimbulkan komplikasi multiorgan dan menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi. Indonesia berada diposisi keenam dunia untuk kematian akibat DM dengan jumlah 236 ribu [12]. Diantara kasus DM hampir 90-95% merupakan Diabetes mellitus tipe 2 (DMT-2).

Tatalaksana DM dengan pemberian Oral Anti Diabetik (OAD) dan insulin sering menunjukkan reaksi obat yang tidak diinginkan seperti gangguan saluran cerna, hipoglikemia, peningkatan berat badan, *flu like symptoms* dan *skin reaction* [13]. Penggunaan kombinasi OAD untuk optimalisasi terapi DMT-2 seringkali meningkatkan resiko efek samping dan toksisitas obat [1]. Berdasarkan permasalahan tersebut

maka diperlukan kandidat obat yang memiliki *multiple target* untuk pengendalian DMT-2 dan komplikasinya. Fenomena tersebut mendorong pencarian sumber alternatif pengobatan DMT-2 dengan aktifitas anti-inflamasi dari bahan alam.

1.3 Rumusan Masalah

DMT-2 dan komplikasinya sebagian besar ditandai oleh inflamasi kronik tingkat rendah dan sistemik. Respon inflamasi merupakan salah satu faktor penting yang mendorong patogenesis DM dan komplikasinya. Fitokonstituen bioaktif yang memiliki potensi anti-inflamasi sangat menjanjikan untuk pengobatan DM. Tinjauan ini secara kritis menilai apakah fitokonstituen anti-inflamasi memiliki potensi dalam pengendalian DM dan komplikasinya.

BAB II

PENGEMBANGAN ILMU MASA DEPAN

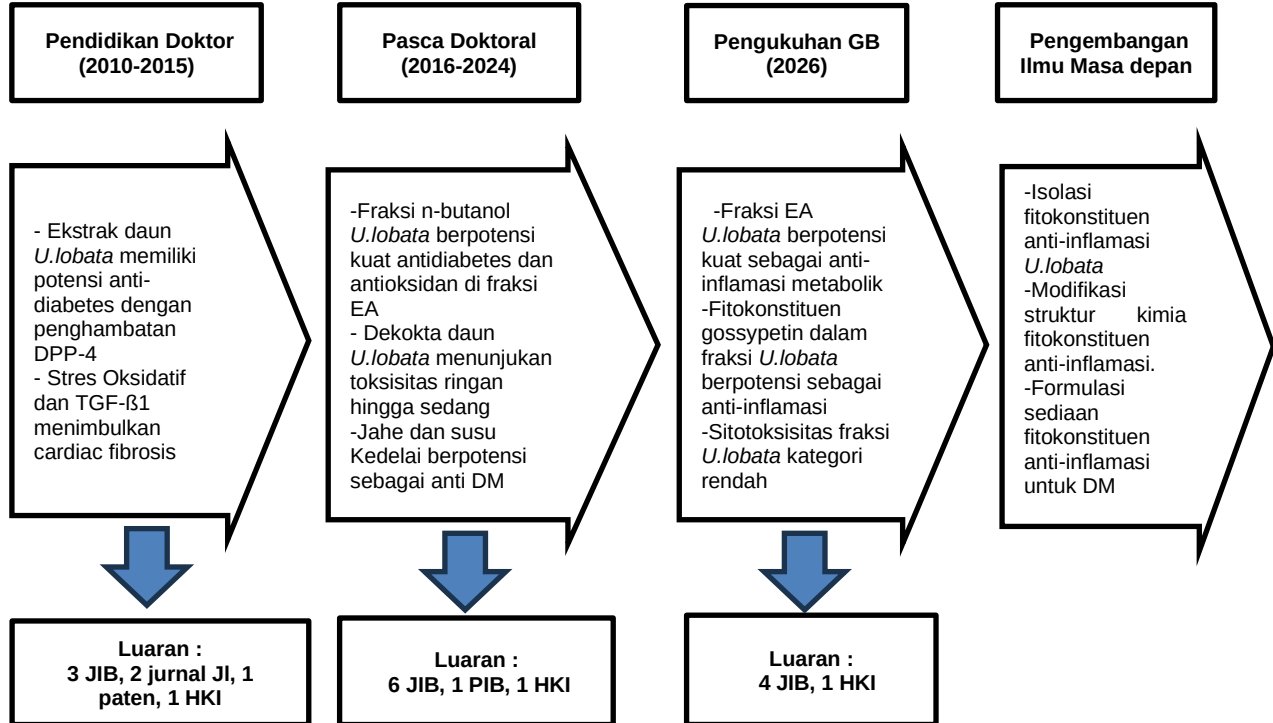
Penulis menempuh pendidikan S-3 di Program Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (PDIK-FKUB) dan *Sandwich-Like PhD Program* di *Departement of Cardiovascular Sciences, Faculty of Medicine, KU Leuven (Catholic University of Leuven)*, Belgium. Penelitian disertasi di PDIK-FKUB mengangkat topik potensi antidiabetes ekstrak daun Pulutan (*Urena lobata*) dengan penghambatan DPP-4 secara *in vitro*, *in silico* dan *in vivo*. Sedangkan topik riset di KU Leuven tentang peran stress oksidatif dan TGF- β 1 terhadap cardiac fibrosis. Total jumlah publikasi selama studi S-3 sebanyak 4 jurnal internasional bereputasi dan 1 jurnal internasional.

Pasca S-3 penulis mengeksplorasi riset dengan melakukan fraksinasi ekstrak daun Pulutan menggunakan pelarut non-polar hingga polar. Kemudian beberapa sampel fraksi dilakukan pengujian aktifitas antidiabetes, antioksidan, imunomodulator, dan toksisitas baik umum maupun khusus dengan pendekatan studi *in vitro*, *in vivo* dan *in silico*. Fraksi yang potensial dilakukan profiling metabolit untuk mengetahui senyawa aktif yang berperan secara farmakologi dengan studi bioinformatika.

Pada saat ini penulis mengangkat topik anti-inflamasi dari daun Pulutan berdasarkan riset secara *in vitro* menggunakan kultur sel hepatosit yang diinduksi IL-1 β . Profiling metabolit dari fraksi yang potensial sebagai anti-inflamasi dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa aktif. Fitokonstituen yang teridentifikasi ditambahkan dengan protein target yang terlibat dalam proses inflamasi kemudian dianalisa. Fitokonstituen anti-inflamasi yang potensial diharapkan mampu bekerja mengendalikan DM dan komplikasinya.

Pada masa mendatang dilakukan riset sub-fraksinasi dan isolasi fitokonstituen anti-inflamasi dari daun Pulutan dengan metode yang tepat. Selanjutnya fitokonstituen tersebut diuji secara *in vivo* pada tikus model DM dan diamati biomarker pengendalian DM dan komplikasinya. Uji toksisitas fitokonstituen anti-inflamasi dilakukan untuk menilai keamanan senyawa tersebut mengingat penggunaannya dalam jangka waktu panjang. Modifikasi struktur kimia fitokonstituen aktif dilakukan untuk meningkatkan potensi anti-inflamasi dan menurunkan efek samping. Fitokonstituen anti-inflamasi selanjutnya

diformulasi menjadi sediaan oral untuk pilihan terapi DM dan komplikasinya.



Gambar 1. Peta jalan riset untuk pengembangan ilmu masa depa

BAB III

FITOKONSTITUEN ANTI-INFLAMASI UNTUK TERAPI DIABETES MELLITUS DAN KOMPLIKASINYA

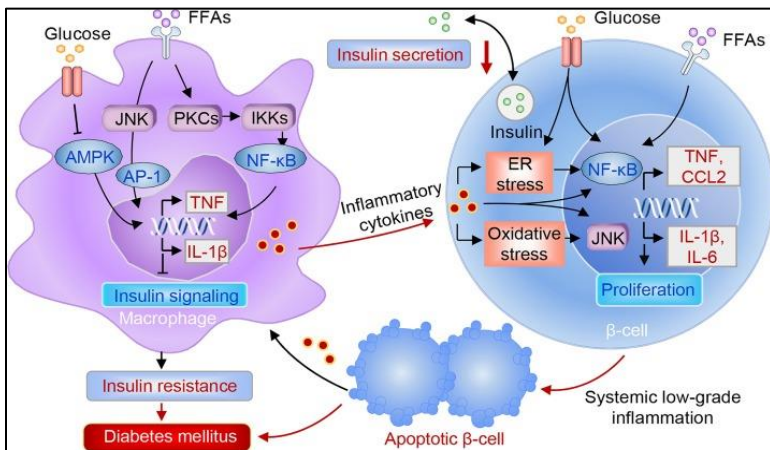
3.1 Autoimun dimediasi inflamasi sebagai modulator penting perkembangan DMT-1

Prevalensi Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMT-1) pada anak dan remaja meningkat tajam baik di negara maju maupun berkembang selama sepuluh tahun terakhir dan sekarang mencapai 5 % dari seluruh pasien DM [14]. Respon autoimun akibat interaksi faktor genetik dan lingkungan bertindak sebagai mediator utama dalam gangguan terhadap sel β pankreas dan sekresi insulin [15]. Infiltrasi pulau langerhans sel β pankreas oleh sel imun efektor seperti sel T CD4⁺, CD8⁺, makrofag, sel dendritik dan sel B telah terbukti meningkat secara dramatis pada DMT-1 [16]. Sel T sitotoksik berperan penting dalam memulai dan memperkuat perkembangan DMT-1. Monosit dan makrofag yang diisolasi dari pasien DMT-1 menunjukkan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi dan seiring dengan studi pada hewan coba yang menunjukkan peningkatan nyata dalam kadar sitokin pro-inflamasi yang beredar seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α [17]. Sitokin pro-inflamasi memediasi kerusakan sel β pankreas melalui efek sitotoksik. Sel β pankreas memiliki banyak reseptor spesifik untuk berbagai sitokin dan secara signifikan berkontribusi pada peningkatan kerentanan terhadap sitotoksitas yang diinduksi sitokin dan kematian sel [18].

3.2 Inflamasi metabolik kunci perkembangan DMT-2

DMT-2 merupakan tipe DM yang paling banyak mencakup sekitar 90% dari semua kasus [19]. DMT-2 telah didokumentasikan sebagai faktor risiko ketiga yang paling umum pada saat ini yang disesuaikan dengan kecacatan di seluruh dunia [20]. Pengeluaran medis terkait DMT-2 di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah diprediksi meningkat hingga tiga kali lebih besar daripada untuk populasi umum [21]. Patogenesis DMT-2 bersifat multifaktorial. Resistensi insulin perifer menyebabkan peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan konsumsi glukosa oleh otot rangka dan jaringan adiposa. Hal ini bersamaan dengan disfungsi sel β yang nyata akhirnya menyebabkan hiperglikemia [22]. Peningkatan kadar glukosa dan asam lemak bebas dapat memicu aktivasi respons inflamasi pada sel-sel pulau pankreas, yang berkontribusi pada peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi. Pada tahap awal, IL-1 β yang berasal dari

makrofag dapat merangsang sekresi insulin sebagai kompensasi terhadap resistensi insulin dan mendorong proliferasi sel β . Namun, bila kondisi ini berlangsung lama atau berlebihan, IL-1 β akan menstimulasi produksi berbagai macam sitokin dan kemokin seperti IL-6, IL-8, IL-33. Keadaan ini akan merekrut sel makrofag dan sel imun ke pulau Langerhans dan selanjutnya memulai siklus ganas autostimulasi IL-1 β [23]. Selain itu, sel makrofag dapat menghasilkan IL-1 β dan faktor sitotoksik dalam jumlah tinggi yang dikombinasikan dengan jalur molekuler sehingga terjadi penurunan massa sel β dan gangguan fungsi sekresi insulin seperti tampak pada **Gambar 2** [24,25].



Gambar 2. Peran inflamasi sistemik kronik tingkat rendah atau inflamasi metabolik dalam patogenesis DMT-2 (dikutip dari Kong *et al.*, 2021)

3.3 Komplikasi Diabetes Mellitus

DM yang tidak terkontrol dengan baik menimbulkan komplikasi multiorgan. Komplikasi DM mulai dari penyakit jantung, stroke, penyakit ginjal, kerusakan saraf, kerusakan mata, masalah pencernaan, disfungsi ereksi, masalah kulit, kerentanan tinggi terhadap infeksi, hingga masalah gigi. Perkembangan komplikasi DM merupakan hasil interaksi dari berbagai faktor, di antaranya inflamasi metabolik merupakan pemain kunci. Inflamasi yang berlebihan mempercepat kerusakan jaringan secara serius melalui modulator

pro-inflamasi yang diatur oleh faktor transkripsi nuklir, yaitu faktor nuklir-kappa-B (NF- κ B) [26] (**Gambar 2**). Secara khusus, inflamasi akibat DM merupakan pemicu perkembangan kerusakan vaskular, yang memainkan peran penting dalam memediasi perkembangan komplikasi mikrovaskular, termasuk nefropati diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati diabetik [27,28]. Inflamasi kronis tingkat rendah yang disebabkan DM menjadi fokus penelitian yang bertujuan untuk memahami patogenesis komplikasi mikrovaskular pada DMT-2 (**Gambar 3**).

3.3.1 Nefropati diabetik

Nefropati diabetik atau penyakit ginjal diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular kronis yang paling umum dan penyebab utama gagal ginjal stadium akhir pada pasien DM [29,30]. Insiden nefropati diabetik pada pasien DMT-1 dan DMT-2 berturut-turut sekitar 40–50% dan 30%. Penyakit ginjal diabetik menyebabkan beban penyakit global yang berat [31]. Secara klinis ditandai dengan proteinuria progresif dengan penurunan laju filtrasi glomerulus yang signifikan dan keduanya menunjukkan penurunan fungsi nefron ginjal [32]. Hiperglikemia dan hipertensi terkait DM berperan penting dalam perkembangan patofisiologis beberapa kejadian penyakit ginjal, termasuk hiperfiltrasi glomerulus, hipertrofi glomerulus, glomerulosklerosis, dan inflamasi tubulointerstisial [33,34]. Inflamasi kronis telah terbukti sebagai kunci dalam patogenesis nefropati diabetik. Sebagian besar sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α , berhubungan erat dengan tingkat keparahan penyakit ginjal diabetik. Strategi terapi yang menargetkan respon inflamasi dan sitokin pro-inflamasi telah terbukti bermanfaat pada hewan model penyakit ginjal diabetik [35,36], sehingga menawarkan wawasan tentang target terapi baru.

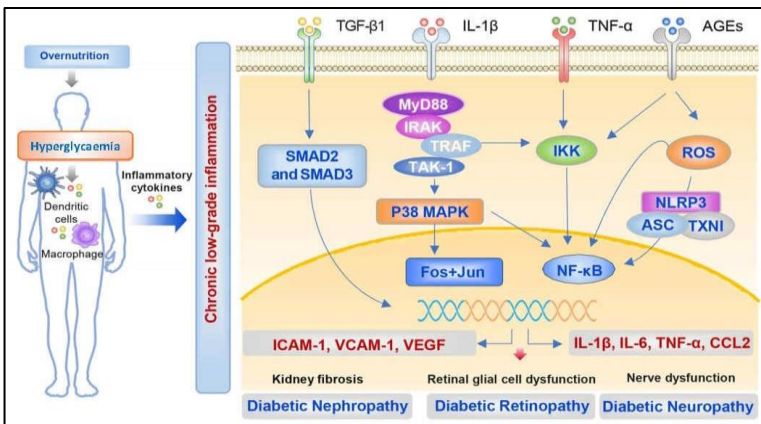
3.3.2 Retinopati diabetik

Retinopati diabetik merupakan penyebab utama kebutaan pada pasien DM [37]. Perkiraan prevalensi global retinopati diabetik dengan konsekuensi perkembangan komplikasi yang mengancam penglihatan kurang lebih 34% pada subjek dengan semua tipe DM [38]. Berbagai faktor risiko telah terbukti berkaitan dengan retinopati diabetik, termasuk durasi DM yang lebih lama, kontrol glukosa darah yang buruk, dan hipertensi yang berkelanjutan. Aktivasi respon inflamasi merupakan konsekuensi umum dari faktor risiko ini yang mendorong perkembangan retinopati diabetik [26]. Berbagai macam sitokin dan kemokin pro-inflamasi sebagai akibat dari respon imun bawaan memainkan peran penting dalam patogenesis retinopati

diabetik dengan mengaktifkan NF- κ B dan mediator pro-inflamasi lainnya, sehingga menyebabkan perubahan struktur dan disfungsi retina.

3.3.3 Neuropati diabetik

Neuropati diabetik adalah komplikasi kronis berat yang mempengaruhi lebih dari 50% pasien DM [39]. Neuropati diabetik terjadi secara selektif pada sistem saraf sensorik dan otonom. Perkembangan neuropati diabetik berkaitan dengan hiperglikemia, defisiensi atau resistensi insulin [40] dan dislipidemia [41]. Neuropati diabetik mendorong perkembangan komplikasi vaskular yang ditandai dengan peningkatan aktivitas jalur poliol, aktivasi protein kinase C, dan peningkatan inflamasi. Patogenesis neuropati diabetik meliputi atrofi aksonal, demielinasi, regenerasi yang terhambat, dan hilangnya serabut saraf [42]. Cedera pada saraf perifer berkontribusi pada peningkatan produksi sitokin inflamasi seperti TNF- α dalam sirkulasi sebagai petanda inflamasi.

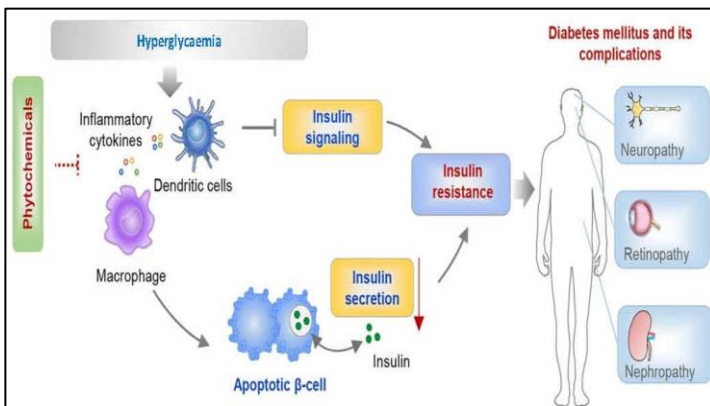


Gambar 3. Peran inflamasi kronik dan sistemik yang diinduksi hiperglikemia terhadap komplikasi DM (dikutip dari Kong *et al.*, 2021 dengan modifikasi)

3.4 Fitokonstituen anti-inflamasi dengan potensi terapi DM dan komplikasinya

Fitokonstuien merupakan senyawa kimia dalam tanaman yang memiliki flavonoid, stilben, dan alkaloid telah terbukti sebagai

senyawa alami anti-inflamasi utama dengan potensi pengembangan lebih lanjut sebagai terapi baru untuk DM dan komplikasinya. Inflamasi metabolik yang mendasari patogenesis DM dan komplikasinya ditandai dengan peningkatan produksi berbagai sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β dan kemokin seperti ligan motif C-C kemokin-2 dan 5 secara dramatis. Senyawa alami yang berasal dari tumbuhan dengan efek anti-inflamasi dan wawasan mekanistik tentang potensinya untuk pengobatan diabetes dan komplikasinya.



Gambar 4. Fitokonstituen anti-inflamasi menghambat perkembangan DM dan komplikasinya (dikutip dari Kong *et al.*, 2021 dengan modifikasi)

3.4.1 Alkaloid

3.4.1.1 Berberin (BBR)

Berberin (2,3-metilendioksi-9,10-dimentoksiptoberberin klorida) adalah alkaloid turunan isoquinoline yang awalnya diisolasi dari *Rhizoma coptidis* (Huanglian) dan *Cortex phellodendri* (Huangbai) yang telah banyak digunakan untuk pengobatan gastroenteritis dan diare [43]. Berberin memiliki efek pleiotropik yang bermanfaat, termasuk dalam penghambatan diferensiasi adiposit, penurunan kadar kolesterol lipoprotein densitas rendah dalam darah, dan penghambatan peradangan [44]. Pada hewan model diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ), pemberian Berberin secara signifikan menurunkan kadar biomarker inflamasi kronis protein C reaktif, asam lemak bebas, kolesterol, dan triasilgliserol dalam darah dengan menghambat aktivitas dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) dan protein

tirosin fosfatase-1B (PTP-1B). Berberin memiliki potensi mengurangi resistensi insulin sehingga mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa [45]. Berberin secara efektif menghambat sinyal RhoA/ROCK dan menurunkan aktivitas fraktor transkripsi NF- κ B, disertai dengan penurunan produksi molekul adhesi intraseluler-1 (ICAM-1), faktor pertumbuhan transformasi beta-1 (TGF- β 1) dan fibronektin pada model nefropati diabetik. Pada tikus db/db diabetes, pemberian Berberin secara signifikan mengurangi peningkatan regulasi beberapa gen pro-inflamasi di jaringan adiposa, seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, iNOS dan COX-2. Berberin secara bermakna mencegah stres oksidatif dengan menghambat produksi spesies oksigen reaktif (ROS) pada sel mesangial glomerulus yang distimulasi oleh glukosa tinggi secara *in vitro* [46]. Pada tikus diabetes non-obesitas dengan fenotipe mirip DMT-1, Berberin mencegah peradangan kronis spontan di limpa, hati, dan ginjal dengan mengatur ekspresi sitokin pro-/anti-inflamasi atau Th1/Th2 [47]. Penelitian Purnomo dkk tahun 2024 membuktikan pemberian ekstrak methanol dan dekokta akar kuning (*Fibraurea tinctoria*) yang kaya kandungan senyawa Berberin secara signifikan menurunkan peningkatan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi glukosa atau maltosa melalui uji test toleransi glukosa atau maltosa. Sedangkan fraksi etil asetat akar kuning (*Fibraurea tinctoria*) menunjukkan potensi menghambat aktifitas alfa-glukosidase paling kuat sebagai anti diabetes dibandingkan ekstrak dan fraksi yang lain [data belum dipublikasi].

3.4.2 Non-flavonoid polifenol

3.4.2.1 Resveratrol (RSV)

Resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene), suatu fitoaleksin polifenolik yang terdapat pada tanaman seperti anggur, plum, kacang tanah dan kacang-kacangan [48]. Senyawa ini telah banyak dipelajari untuk pengobatan berbagai penyakit karena sifat farmakologisnya yang beragam, seperti anti-diabetes, anti-obesitas, anti-kanker, neuroprotektif, dan kardioprotektif [49,50]. Pemberian Resveratrol jangka panjang telah terbukti mengurangi aktivasi NF- κ B dan meningkatkan mediator pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan COX-2 pada tikus dengan diabetes yang diinduksi STZ [51,52,53]. Resveratrol mengurangi peradangan retina, sehingga memperbaiki retinopati diabetik. Pada kondisi hiperglikemia, Resveratrol mengurangi ekspresi TGF- β , faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), IL-6, dan IL-8 pada sel retina yang bergantung pada dosis sehingga berperan dalam perkembangan retinopati diabetik [54]. Pada tikus model retinopati diabetik yang diinduksi STZ, Resveratrol

secara signifikan mengurangi kerusakan retina terutama melalui stimulasi pada ekspresi paraoksonase-1 dan inhibisi pada ox-DLD, AGE retina, dan sitokin inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , MCP-1 dan VEGF [55]. Resveratrol secara signifikan membalikkan defosforilasi AMP-activated protein kinase (AMPK) retina, inaktivasi sirtuin 1 (SIRT1), dan fosforilasi NF- κ B pada tikus diabetes yang diinduksi STZ. Adhesi leukosit pada retina yang diinduksi diabetes serta ekspresi ICAM-1 dan VEGF berkurang setelah pemberian Resveratrol [56]. Selain itu, Resveratrol memberi proteksi terhadap cedera iskemia/reperfusi serebral pada tikus diabetes, terutama dengan mengurangi stres oksidatif dan peradangan [57]. Resveratrol telah menunjukkan potensi terapeutik dalam model eksperimental penyakit ginjal diabetik karena efek anti-inflamasinya. Resveratrol memperbaiki disfungsi ginjal yang terkait erat dengan penurunan produksi sitokin pro-inflamasi IL-1 β di ginjal tikus diabetes [58]. Pemberian Resveratrol secara oral secara signifikan menghambat peningkatan kadar TNF- α , IL-1 β , IL-6 dan subunit NF- κ B p65 di ginjal tikus model diabetes, sehingga memperbaiki kerusakan ginjal yang dimediasi peradangan [59]. Selain itu, Resveratrol dilaporkan berperan sebagai pencegah komplikasi vaskular yang diinduksi diabetes. Suplementasi diet dengan Resveratrol secara signifikan menurunkan kadar glukosa dan lipid dalam darah pada tikus db/db diabetes. Efek Resveratrol pada profil metabolik sistemik disertai dengan perlindungan vaskular yang diberikan melalui penghambatan ekspresi ICAM-1, molekul adhesi sel vaskular endotel-1 (VCAM-1) dan protein kemoatraktan monosit-1 (MCP-1) di aorta [60]. Efek Resveratrol pada diabetes dan komplikasinya dibuktikan pada model hewan pengerat dan primata yang diberi diet tinggi lemak dan tinggi gula. Terdapat perbaikan pada gangguan metabolik setelah pemberian resveratrol selama 2 tahun, dibuktikan dengan pemulihan ukuran adiposit, peningkatan regulasi SIRT1, dan peningkatan sensitivitas insulin pada jaringan adiposa putih visceral [61]. Secara keseluruhan, Resveratrol telah menunjukkan manfaat pleiotropik dalam pengobatan model eksperimental DM dan komplikasi mikrovaskular terkait di mata dan ginjal, sebagian besar melalui modulasi respon inflamasi.

3.4.2.2 Emodin (EMO)

Emodin (1,3,8-trihidroksi-6-metilantrakuinon), suatu polifenol yang berasal dari *Rheum palmatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Polygonum multiflorum*, dan *Cassia obtusifolia*, dikenal sebagai komponen bioaktif dari herbal pencahar. Emodin juga memiliki efek anti-tumor dan anti-

inflamasi [62]. Emodin memiliki potensi dalam regulasi metabolisme glukosa, dibuktikan dengan data *in vitro* yang menunjukkan peningkatan penyerapan dan konsumsi glukosa pada miotube C2C12 dan adiposit 3T3-L1 melalui pengaturan jalur AMPK. Selain itu, emodin meningkatkan glikolisis, tetapi menghambat lipolisis yang berhubungan erat dengan penurunan fosforilasi perilipin yang signifikan pada adiposit 3T3-L1. Secara mekanistik, Emodin menghambat aktivasi jalur NF- κ B dan ERK pada miotube C2C12 dan adiposit 3T3-L1 [63]. Emodin terbukti memberi proteksi terhadap peradangan vaskular dan disfungsi endotel yang disebabkan oleh DM. Pada kondisi DM, kadar glukosa tinggi memicu ekspresi berlebihan ligan kemokin (motif C-C) 5 (CCL5), suatu kemokin yang berkontribusi pada perekrutan sel pro-inflamasi dan kerusakan dini pada sel endotel pembuluh darah. Emodin melindungi sel endotel dari apoptosis dan peradangan vaskular yang disebabkan oleh glukosa tinggi dengan menghambat ekspresi CCL5 dan fosforilasi ERK 1/2 dan p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) [64]. Emodin merupakan agen terapeutik potensial untuk diabetes dan gangguan endotel.

3.4.2.3 Asam Ellagik (EA)

Asam ellagic (2,3,7,8-tetrahydroxy-chromeno) adalah produk dari tanin terhidrolisis yang terdapat dalam buah beri, delima, dan buah kering [65]. Asam ini disarankan untuk pengobatan berbagai penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular [66] dan penyakit neurodegeneratif [67], terutama dengan aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan antikanker [68]. Data terbaru mendukung Asam ellagik sebagai senyawa antidiabetes yang penting. Pada tikus model DMT-2 pemberian asam ellagik secara signifikan memperbaiki kondisi hiperglikemia, resistensi insulin, dan nefropati diabetik dengan menghambat aktivasi NF- κ B. Efek ini terkait erat dengan penghambatan inflamasi yang signifikan yang dibuktikan dengan penurunan kadar serum sitokin pro-inflamasi IL-1 β , IL-6, dan TNF- α [69]. Efek Asam ellagik disertai dengan perbaikan kondisi hiperglikemia, modulasi status inflamasi yang signifikan dan perbaikan kehilangan neuron [70]. Secara khusus, pemberian Asam ellagik secara signifikan mengurangi cedera ginjal yang disebabkan oleh hiperglikemia dengan menghambat jalur high mobility group box 1-toll-like receptor 4-NF- κ B [71], yang selanjutnya mendukung efek anti-inflamasi sebagai salah satu mekanisme kunci yang mendasari efek perlindungan Asam ellagik pada diabetes dan berbagai komplikasinya.

3.4.3 Flavonoid polifenol

3.4.3.1 *Epigallocatechin gallate (EGCG)*

Epigallocatechin gallate (EGCG) adalah fitokonstituen yang ditemukan dalam teh hijau cranberry, stroberi, blackberry, kiwi, ceri, pir, persik, apel, alpukat dan hazelnut [72]. EGCG memiliki banyak manfaat kesehatan antara lain pengurangan inflamasi, penurunan berat badan dan kadar kolesterol dalam darah serta perlindungan kardiovaskular [73]. EGCG adalah agen anti DM potensial yang telah terbukti meningkatkan penyembuhan luka pada tikus DM yang diinduksi STZ dengan penurunan mediator pro-inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α dan IL-6 dan penghambatan sinyal Notch dan akumulasi makrofag di lokasi luka [74]. EGCG menghambat peningkatan VCAM-1 dan ICAM-1 yang diinduksi glukosa tinggi pada ginjal tikus dengan nefropati diabetik dan sel mesangial dengan aktivasi faktor nuklir E2 atau NRF2 yang berfungsi sebagai pengatur utama stres oksidatif dan inflamasi [75,76]. EGCG menunjukkan efek perbaikan resistensi insulin dengan menghambat inflamasi dan stress oksidatif [77].

3.4.3.2 *Curcumin (CUR)*

Kurkumin [1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1-6-heptadin-3,5-dion] adalah senyawa polifenol yang ditemukan di rimpang kunyit (*Curcuma longa*). Kurkumin merupakan bahan aktif dari kunyit yang terbukti memiliki aktifitas anti-inflamasi, antihepatotoksik, dan hipokolesterolemia [78]. Kurkumin dalam makanan dapat memperbaiki intoleransi glukosa dan resistensi insulin pada tikus ob/ob yang mengalami obesitas akibat diet tinggi lemak dan kekurangan leptin. Manfaat metabolik Kurkumin disertai dengan penurunan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa putih, peningkatan produksi adiponektin di jaringan adiposa, dan penurunan aktivitas NF- κ B di hati [79]. Pada tikus db/db model diabetes hasil rekayasa genetika, Kurkumin menunjukkan efek yang kuat pada regulator inflamasi NF- κ B dan modulator metabolik AMPK dan reseptor pengaktif proliferasi peroksisom gamma (PPAR- γ) [80]. Pemberian Kurkumin selama dua belas minggu mengurangi lesi histologis dan fibrosis serta menghambat ekspresi gen pro-inflamasi pada ginjal tikus dengan nefropati diabetik yang diinduksi STZ. Selain itu, Kurkumin mengurangi fosforilasi caveolin-1 Tyr (14) dan menurunkan ekspresi reseptor toll-like 4 (TLR4) baik pada ginjal tikus maupun podosit yang distimulasi glukosa tinggi. Terdapat penghambatan inflamasi ginjal melalui blokade fosforilasi caveolin-1 Tyr (14) dan aktivasi TLR4 sebagai mekanisme kunci Kurkumin dalam mengurangi nefropati diabetik [81]. Selain itu, Kurkumin memperbaiki

disfungsi sel β pankreas dengan menghambat respons inflamasi dan sinyal stres seluler di retikulum endoplasma dan mitokondria untuk mencegah apoptosis [82]. Pemberian Kurkumin memperbaiki inflamasi vaskular yang disebabkan diabetes dengan menekan produksi ROS yang berlebihan dan interaksi antara leukosit dan endotelium [83]. Data ini mendukung Kurkumin sebagai kandidat terapi baru untuk DMT2 dan komplikasinya dengan penghambatan inflamasi.

3.4.3.3 *Genistein (GEN)*

Genistein (4',5,7-trihydroxyisoflavone) adalah isoflavon yang sebagian besar berasal dari kacang-kacangan [84]. Awalnya, genistein terbukti sebagai penghambat tirosin kinase dengan menekan oksidasi glukosa yang distimulasi insulin tergantung dosis dan memblokir efek penghambat insulin pada lipolisis yang distimulasi isoproterenol. Genistein tidak secara langsung menekan autofosforilasi tirosin reseptor insulin yang dipicu insulin atau fosforilasi tirosin substrat seluler [85]. Genistein memblokir penyerapan glukosa yang diinduksi insulin pada adiposit 3T3-L1 [86]. Sementara itu, ia menekan translokasi GLUT4 yang dipicu insulin pada adiposit matang yang berdiferensiasi dari sel MC3T3-G2/PA6 tikus [87]. Pada tikus diabetes non-obesitas jantan dengan fenotipe mirip DMT-1, pemberian genistein secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah. Genistein memiliki aktifitas tambahan sebagai anti-inflamasi yang disertai dengan perubahan β -diversitas dalam mikrobiota usus [88]. Pemberian Genistein subkutan mengurangi peradangan pankreas dan kerusakan jaringan pada tikus model diabetes yang diinduksi diet tinggi lemak dan/atau defisiensi estrogen [89]. Sementara itu, pemberian Genistein pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan memperbaiki morfologi pankreas dan usus yang terkait erat dengan penekanan respons inflamasi, dibuktikan dengan penurunan kadar sirkulasi IL-6, TNF- α dan protein C-reaktif [90]. Selain itu, Genistein menunjukkan efek perlindungan ginjal dengan modulasinya pada respon inflamasi yang diinduksi diabetes pada ginjal. Pemberian Genistein meredam sitokin pro-inflamasi pada ginjal diabetes, termasuk MCP-1, COX-2 dan TNF- α [91].

3.4.3.4 *Quercetin (QRC)*

Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxy-flavone) adalah flavonoid polifenolik yang terdapat pada apel, teh hitam, beri, anggur merah, dan bawang [92]. Quercetin terbukti mengurangi stres oksidatif dan memberikan efek perlindungan pada sel β pankreas yang cedera akibat induksi sitokin [93]. Pemberian Quercetin menunjukkan efek

inhibisi nyata pada pelepasan IL-1 β dan IL-18 dari ginjal tikus, sehingga mencegah perkembangan nefropati diabetik [94]. Peran renoprotektif ini terkait erat dengan penghambatan aktivasi badan inflamasi atau inflammasome NLRP3 yang berperan sebagai pemain kunci dalam regulasi pematangan IL-1 β dan IL-18 [95]. Lebih lanjut, pemberian Quercetin memperbaiki diabetes dan kerusakan oksidatif jantung pada tikus, dibuktikan dengan penurunan kadar glukosa darah dan penghambatan yang signifikan terhadap penanda inflamasi dan stres oksidatif di jantung [96]. Secara klinis, penyembuhan luka berlangsung lama akibat neuropati perifer sehingga menghadirkan tantangan dalam manajemen klinis pada pasien DM. Pada tikus model DM, pemberian Quercetin meningkatkan penyembuhan luka dengan memodulasi respon inflamasi melalui peningkatan transisi makrofag M1 ke M2 [97,98]. Hasil ini menunjukkan manfaat utama Quercetin terletak di efek modulasinya pada inflamasi sistemik dan atau lokal.

3.4.3.5 Gossypetin (GPE)

Gossypetin adalah senyawa fitokimia golongan flavonoid yang teridentifikasi pada ekstrak daun *Urena lobata* (*U.lobata*) berdasarkan analisa dengan LC-MS/MS [99,100]. Ekstrak daun *U.lobata* berpotensi sebagai antidiabetes dengan menghambat aktifitas DPP-4 dan alfa-glukosidase [99,101]. Senyawa fitosterol dalam daun *U.lobata* diprediksi mengendalikan aktifitas tersebut pada uji *in silico* [99,101]. Potensi anti-inflamasi ditunjukkan pula oleh ekstrak dan fraksi daun *U.lobata* dengan menghambat produksi nitric oksida (NO) pada kultur hepatosit yang diinduksi IL-1 β seperti pada **Tabel 1** [100,102]. Fraksi etil asetat daun *Urena lobata* terbukti memiliki aktifitas anti-inflamasi dan antioksidan lebih kuat dibandingkan bentuk ekstrak kasar dan fraksi lain [100]. Fraksi etil asetat memiliki senyawa gossypin berdasarkan analisa dengan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dan senyawa gossypetin dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Kedua senyawa yang teridentifikasi dalam daun *U.lobata* tersebut memiliki efek anti-inflamasi. Potensi anti-inflamasi ekstrak etanol *U.lobata* lebih lemah dibandingkan fraksi etil asetat dalam menekan produksi NO demikianpula dalam menetralkan radikal bebas atau sebagai antioksidan. Hal ini dikarenakan pada ekstrak kasar mengandung senyawa fitokonstituen yang lebih kompleks dalam jumlah dan kemurnian yang rendah [100,103]. Fraksi n-butanol daun *U.lobata* juga menunjukkan aktifitas tinggi sebagai antidiabetes dengan menghambat alfa-glukosidase dibandingkan dengan bentuk ekstrak dan fraksi lain [103]. Efek multitarget dari fitokonstituen dan interaksi sinergistiknya akan

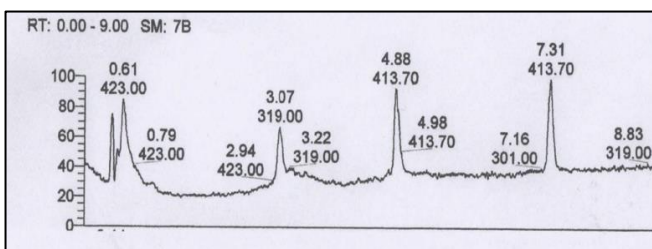
meningkatkan potensi dalam menghambat progresifitas DM dan komplikasinya.

Tabel 1. Penghambatan NO dari ekstrak dan fraksi daun *U.lobata*

Sampel	n	IC ₅₀ (µg/mL)
Ekstrak Metanol	3	138.40 ± 9.20
Fraksi Etil asetat	3	74.90 ± 3.40
Gossypin (GPI)*	3	57.60 ± 2.50
Gossypetin (GPE)*	3	105.80 ± 3.10

*: standar pembandingan

Hasil profiling dengan LC-MS/MS ekstrak daun *U.lobata* mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder ditunjukkan dalam kromatogram pada **Gambar 5** [100]. Diantaranya adalah Mangiferin, Stigmasterol, β -sitosterol dan Gossypetin seperti tampak pada **Tabel 2**. Berdasarkan penelitian Purnomo dkk tahun 2019, profiling metabolit sekunder dengan metode KLT pada fraksi etil asetat daun *U.lobata* teridentifikasi senyawa Gossypetin dengan aktifitas anti-inflamasi. Sedangkan analisa dengan KCKT, fraksi etil asetat daun *U.lobata* mengandung senyawa Gossypin yaitu turunan dari Gossypetin dengan penambahan gugus glukosa ditunjukkan pada **Gambar 6** dan **Tabel 3** [100]. Penambatan molekul Gossypetin dan Gossypin dengan iNOS menunjukkan afinitas yang tinggi sehingga mengkonfirmasi potensinya sebagai anti-inflamasi pada **Tabel 4** [102]. Demikianpula dari prediksi nilai konstanta inhibisi Gossypetin menunjukkan penghambatan yang kuat terhadap iNOS meskipun lebih lemah dibandingkan Stigmasterol dan β -sitosterol.

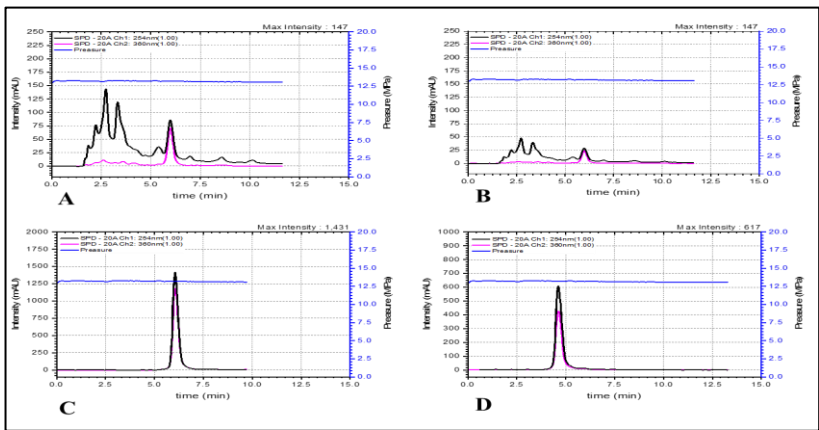


Gambar 5. Kromatogram fitokonstituen ekstrak daun *U.lobata* dengan LC-MS/MS

Table 2. Identifikasi fitokonstituen ekstrak daun *U.lobata* dianalisa dengan LC-MS/MS

Fitokonstituen	Berat Molekul	Hasil Identifikasi
Mangiferin	423	(++)
Quercetine	303	(-)
Kaempferol	286	(-)
Hypolaetin	302	(-)
Gossypetin	318	(+)
Luteolin	286	(-)
Apigenin	270	(-)
β-Sitosterol	415	(+)
Stigmasterol	413	(+++)

Keterangan.... (-) : negatif, (+) : lemah, (++) : sedang, (+++) : kuat



Gambar 6. Kromatogram *Urena lobata* yang diidentifikasi KCKT. (A. Fraksi etil asetat, B. Deklorofilasi fraksi, C. Gossypin, D. Gossypetin)

Table 3. Fitokonstituen target dalam fraksi Etil asetat daun *Urena lobata* yang diidentifikasi dengan KCKT

Sampel	Waktu tambat di 360 nm (min)	Kesimpulan
Fraksi etil asetat	6.022	(+) GPI
Gossypetin (GPE)*	4.613	-
Gossypin (GPI)*	6.044	-

*: reference standard

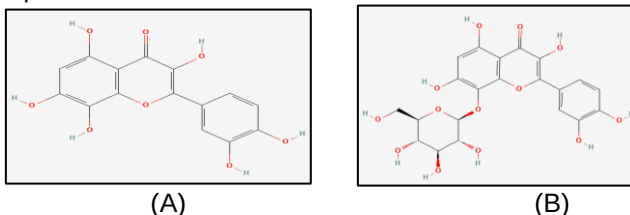
Table 4. Penambatan fitokonstituen ekstrak daun *U. lobata* dengan iNOS

Ligan	Est. Free Energy of Binding (Kcal/mol)	Est. Inhibition Constant Ki (μM)
Protopirin*	-12.60	0.0006
Chrysoeriol	-9.80	0.1773
Gossypin	-9.50	12780
Mangiferin	-9.40	36890
Gossypetin	-9.20	325.55
β-Sitosterol	-10.80	0.0119
Stigmasterol	-10.60	0.0167

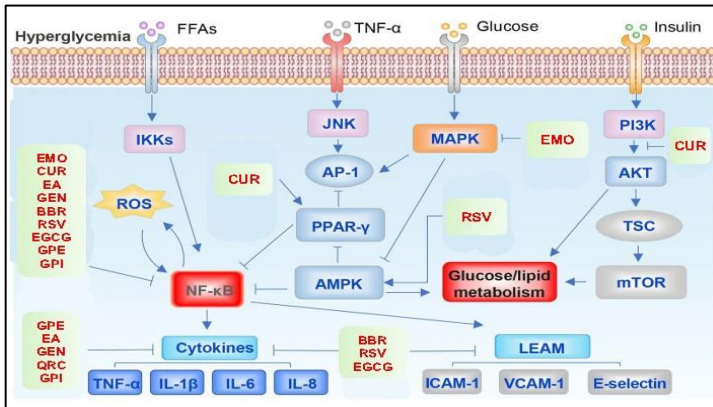
* = standar pembanding

Gossypetin adalah aglikon dari Gossypin yaitu bentuk glikosida yang tidak mengandung gugus gula. Sementara glikosida adalah senyawa gula yang berikatan dengan kelompok non gula dengan atom oksigen atau nitrogen tampak pada **Gambar 7**. Proses hidrolisis Gossypin dengan asam menghasilkan Gossypetin. Berdasarkan teori, bentuk aglikon lebih larut lemak dan lebih aktif secara farmakologi. Namun, pada riset Purnomo dkk tahun 2020 menunjukkan Gossypin lebih poten sebagai anti-inflamasi dibandingkan Gossypetin dalam menghambat produksi NO [100]. Hal ini dapat dijelaskan berdasarkan data lipofilitas Gossypin (log p=-0,83) lebih hidrofilik dibandingkan Gossypetin (log p=1,69) sehingga lebih mudah menembus membran sel dan berinteraksi dengan reseptor sehingga memiliki aktifitas yang lebih potensial [104]. Keamanan senyawa Gossypetin menunjukkan tingkat toksisitas ringan pada tikus yang diberikan pada rute oral maupun intraperitoneal [105].

Fitokonstituen anti-inflamasi bekerja menghambat progresifitas DM dan komplikasinya dengan beberapa mekanisme. Antara lain menghambat faktor transkripsi NF-κB, sitokine pro-inflamasi, adesi molekul, MAPK dan PI3K serta mengaktifkan AMPK dan PPAR-δ seperti pada **Gambar 8**.



Gambar 7. Struktur kimia fitokonstituen anti-inflamasi dalam daun *Urena lobata* (A. Gossypetin dan B. Gossypin)



Gambar 8. Sinyal inflamasi sebagai target fitokonstituen untuk tatalaksana DM dan komplikasinya (dikutip dari Kong *et al.*, 2021 dengan modifikasi), Keterangan : EMO = Emodin; CUR= Kurkumin; EA= Asam Elagik; GEN=Genistein; BBR=Berberin; RSV=Resveratrol; EGCG=Epigalo katekin galat; QRC=Quercetin; GPE=Gossypetin; GPI=Gossypin.

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan

1. Inflamasi yang bersifat sistemik, kronis, tingkat rendah atau dikenal dengan inflamasi metabolik berperan penting dalam perkembangan DM dan komplikasinya.
2. Fitokonstituen anti-inflamasi golongan alkaloid, non-flavonoid polifenol dan flavonoid polifenol berpotensi menghambat perkembangan DM dan komplikasinya dengan beberapa mekanisme kerja.
3. Gossypetin dan Gossypin merupakan flavonoid polifenol dalam daun *U.lobata* yang menunjukkan aktifitas anti-inflamasi dengan menghambat produksi nitric oksida.
4. Gossypetin dan Gossypin dalam daun *U.lobata* memiliki multi target sebagai anti-inflamasi, antidiabetes dan antioksidan sehingga berpotensi kuat dalam menghambat perkembangan DM dan komplikasinya.

4.2 Saran

1. Perlu dilakukan isolasi fitokonstituen anti-inflamasi dengan metode yang tepat untuk menghasilkan senyawa dengan kemurnian tinggi.
2. Perlu dilakukan modifikasi struktur kimia dari fitokonstituen anti-inflamasi sehingga dihasilkan senyawa yang aman dan potensial.
3. Perlu dilakukan formulasi sediaan oral dengan fitokonstituen anti-inflamasi sebagai terapi pilihan untuk menghambat perkembangan DM dan komplikasinya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 193–203.
2. G.S. Hotamisligil. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444 (2006), pp. 860-867
3. G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science (New York, N.Y.)*, 259 (1993), pp. 87-91
4. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2008; 26(2): 77–82.
5. K. Maedler, P. Sergeev, F. Ris, J. Oberholzer, H.I. Joller-Jemelka, G.A. Spinas, N. Kaiser, P.A. Halban, M.Y. Donath. Glucose-induced beta cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J. Clin. Invest.*, 110 (2002), pp. 851-860
6. Aruoma OI, Neergheen VS, Bahorun T, Jen LS. Free radicals, antioxidants and diabetes: Embryopathy, retinopathy, neuropathy, nephropathy and cardiovascular complications. *Neuroembryol Aging*. 2007; 4(3): 117–137.
7. R.M. Pollack, M.Y. Donath, D. LeRoith, G. Leibowitz. Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications. *Diabetes Care*, 39 (Suppl 2) (2016), pp. S244-252.
8. Chang, C.L.T et al., Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: Chemistry, Biology and potential application of selected plants and compounds. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. (2013) pp. 1-33.
9. Evans WC. *Trease and Evans Pharmacognosy* (15th edition). 2002. Elsevier. A Division of Reed Elsevier India Pvt. Limited.
10. Awika JM, Rooney LW. Sorghum Phytochemicals and their potential impact on human health. *Phytochemistry*. 65(2004) pp. 1199-122.
11. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 138 (2018) pp. 271–281.

12. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 183 (2022) pp.109-119.
13. Goodman, LS, A Gilman, et al. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2006
14. C.C. Patterson, G.G. Dahlquist, E. Gyurus, A. Green, G. Soltesz, E.S. Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study *Lancet* (London, England)., 373 (2009), pp. 2027-2033
15. J.L. Davies, Y. Kawaguchi, S.T. Bennett, J.B. Copeman, H.J. Cordell, L.E. Pritchard, P.W. Reed, S.C. Gough, S.C. Jenkins, S.M. Palmer, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes *Nature*, 371 (1994), pp. 130-136
16. M. Clark, C.J. Kroger, R.M. Tisch, Type 1 diabetes: a chronic anti-self Inflammatory response, *Front. Immunol.*, 8 (2017), p. 1898
17. J.E. Kanter, F. Kramer, S. Barnhart, M.M. Averill, A. Vivekanandan Gir i, T. Vickery, L.O. Li, L. Becker, W. Yuan, A. Chait, K.R. Braun, S. Potter Perigo, S. Sanda, T.N. Wight, S. Pennathur, C.N. Serhan, J.W. Heinicke, R.A. Coleman, K.E. Bornfeldt, Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1 .*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109 (2012), pp. E715-724.
18. M. BoniSchnetzler, S. Boller, S. Debr2ay, K. Bouzakri, D.T. Meie.raza k, J. Kerr-Conte, F. Pattou, J.A. Ehses, F.C. Schuit, M.Y. Donath, Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinol*.G.B.D.R.F. Collaborators Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 *Lancet* (London, England)., 388 (2016), pp. 1659-1724
19. C. Bommer, V. Sagalova, E. Heesemann, J. ManneGoehler, R. Atun, T. Barnighausen, J. Davies, S. Vollmer. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care*, 41 (2018), pp. 963-970.
20. M. Stumvoll, B.J. Goldstein, T.W. van Haeften. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* (London, England)., 365 (2005), pp. 1333-1346.
21. M. BoniSchnetzler, J. Thorne, G. Parnaud, L. Marselli, J.A. Ehses, J. KerrConte, F. Pattou, P.A. Halban, G.C. Weir, M.Y. Donath. Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid

- expression in beta -cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and autostimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93 (2008), pp. 4065-4074.
22. S. WekslerZangen, I. Raz, S. Lenzen, A. Jorns, S. Ehrenfeld, G. Amir , A. Oprescu, Y. Yagil, C. Yagil, D.H. Zangen, N. Kaiser. Impaired glucose-stimulated insulin secretion is coupled with exocrine pancreatic lesions in the Cohen diabetic rat. *Diabetes*, 57 (2008), pp. 279-287
 23. L.A. Berchtold, M. Prause, J. Storling, T. Mandrup-Poulsen. Cytokines and pancreatic beta-cell apoptosis. *Adv. Clin. Chem.*, 75 (2016), pp. 99-158
 24. G. Jia, V.G. DeMarco, J.R. Sowers. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 12 (2016), pp. 144-153
 25. J.M. Forbes, M.E. Cooper. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol. Rev.*, 93 (2013), pp. 137-188
 26. L.P. Aiello, S.E. Bursell, A. Clermont, E. Duh, H. Ishii, C. Takagi, F. Mori, T.A. Ciulla, K. Ways, M. Jirousek, L.E. Smith, G.L. King. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes*, 46 (1997), pp. 1473-1480
 27. J.S. Cameron. The discovery of diabetic nephropathy: from small print to centre stage. *J. Nephrol.*, 19 (Suppl 10) (2006), pp. S75-87
 28. R. Saran, B. Robinson, K.C. Abbott, L.Y. Agodoa, P. Albertus, J. Ayanian, R. Balkrishnan, J. BraggGresham, J. Cao, J.L. Chen, E. Cope, S. Dharmarajan, X. Dietrich, A. Eckard, P.W. Eggers, C. Gaber, D. Gilen, D. Gipson, H. Gu, S.M. Hailpern, Y.N. Hall, Y. Han, K. He, H. Hebert, M. Helmut, W. Herman, M. Heung, D. Hutton, S.J. Jacobsen, N. Ji, Y. Jin, K. KalantarZadeh, A. Kapke, R. Katz, C.P. Kovesdy, V. Kurtz, D. Lavalee, Y. Li, Y. Lu, K. McCullough, M.Z. Molnar, M. MontezRath, H. et al., . US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.*, 69 (2017), pp. A7-a8
 29. L. Gnudi, R.J.M. Coward, D.A. Long, Diabetic Nephropathy. Perspective on novel molecular mechanisms. *Trends Endocrinol. Metab.*, 27 (2016), pp. 820-830
 30. F. Persson, P. Rossing. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int. Suppl.* (2011), 8 (2018) (2011), pp. 2-7
 31. R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel, H.A. Neil, D.R. Matthews. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 359 (2008), pp. 1565-1576
 32. H. Sternlicht, G.L. Bakris. Management of Hypertension in Diabetic Nephropathy: How Low Should We Go? *Blood Purif.*, 41 (2016), pp. 139-143

33. J.F. Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.*, 19 (2008), pp. 433-442.
34. G. Hasegawa, K. Nakano, M. Sawada, K. Uno, Y. Shibayama, K. Ienaga, M. Kondo Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, 40 (1991), pp. 1007-1012
35. S.R. Flaxman, R.R.A. Bourne, S. Resnikoff, P. Ackland, T. Braithwaite, M.V. Cicinelli, A. Das, J.B. Jonas, J. Keeffe, J.H. Kempen, J. Leasher, H. Limburg, K. Naidoo, K. Pesudovs, A. Silvester, G.A. Stevens, N. Tahhan, T.Y. Wong, H.R. Taylor, S. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*, 5 (2017), pp. e1221-e1234
36. J.W. Yau, S.L. Rogers, R. Kawasaki, E.L. Lamoureux, J.W. Kowalski, T. Bek, S.J. Chen, J.M. Dekker, A. Fletcher, J. Grauslund, S. Haffner, R.F. Hamman, M.K. Ikram, T. Kayama, B.E. Klein, R. Klein, S. Krishniah, K. Mayurasakorn, J.P. O'Hare, T.J. Orchard, M. Porta, M. Rema, M.S. Roy, T. Sharma, J. Shaw, H. Taylor, J.M. Tielsch, R. Varma, J.J. Wang, N. Wang, S. West, L. Xu, M. Yasuda, X. Zhang, P. Mitchell, T.Y. Wong, G. Meta-Analysis for Eye Disease Study. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35 (2012), pp. 556-564
37. C.A. Abbott, R.A. Malik, E.R. van Ross, J. Kulkarni, A.J. Boulton. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*, 34 (2011), pp. 2220-2224
38. B. Kim, E.L. Feldman. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.*, 23 (2012), pp. 133-141.
39. T.D. Wiggan, K.A. Sullivan, R. PopBusui, A. Amato, A.A. Sima, E.L. Feldman. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*, 58 (2009), pp. 1634-1640
40. A.A. Sima, V. Bril, V. Nathaniel, T.A. McEwen, M.B. Brown, S.A. Lattimer, D.A. Greene. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. *N. Engl. J. Med.*, 319 (1988), pp. 548-555.
41. M. Ikram. A review on the chemical and pharmacological aspects of genus *Berberis*. *Planta Med.*, 28 (1975), pp. 353-358
42. S. Habtemariam. Berberine pharmacology and the gut microbiota: a hidden therapeutic link. *Pharmacol. Res.*, 155 (2020), Article 104722
43. Y. Chen, Y. Wang, J. Zhang, C. Sun, A. Lopez. Berberine improves glucose homeostasis in streptozotocin-induced diabetic rats in association with multiple factors of insulin resistance. *ISRN Endocrinol.*, 2011 (2011), Article 519371
44. X. Xie, X. Chang, L. Chen, K. Huang, J. Huang, S. Wang, X. Shen, P. Liu, H. Huang. Berberine ameliorates experimental diabetes-induced

- renal inflammation and fibronectin by inhibiting the activation of RhoA/ROCK signalling. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 381 (2013), pp. 56-65
45. W.-H. Chueh, J.-Y. Lin. Protective effect of isoquinoline alkaloid berberine on spontaneous inflammation in the spleen, liver and kidney of non-obese diabetic mice through downregulating gene expression ratios of pro-/anti-inflammatory and Th1/Th2 cytokines. *Food Chem.*, 131 (2012), pp. 1263-1271
 46. K.B. Harikumar, B.B. Aggarwal. Resveratrol: a multitargeted agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle*, 7 (2008), pp. 1020-1035
 47. M.G. Novelle, D. Wahl, C. Dieguez, M. Bernier, R. de Cabo. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? *Ageing Res. Rev.*, 21 (2015), pp. 1-15
 48. H. Cao, J. Ou, L. Chen, Y. Zhang, T. Szkudelski, D. Delmas, M. Dagli a, J. Xiao. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: human Study and Clinical Trial. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 59 (2019), pp. 3371-3379
 49. F.G. Soufi, D. Mohammad-Nejad, H. Ahmadi. Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress - nuclear factor kappaB - apoptosis pathway. *Pharmacol. Rep.*, 64 (2012), pp. 1505-1514
 50. F.G. Soufi, M. Vardiyani, R. Sheervalilou, M. Mohammadi, M.H. Somi. Long-term treatment with resveratrol attenuates oxidative stress pro-inflammatory mediators and apoptosis in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Gen. Physiol. Biophys.*, 31 (2012), pp. 431-438
 51. F. Ghadiri Soufi, E. Arbabi-Aval, M. Rezaei Kanavi, H. Ahmadi. Anti-inflammatory properties of resveratrol in the retinas of type 2 diabetic rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 42 (2015), pp. 63-68
 52. J.N. Losso, R.E. Truax, G. Richard. Trans-resveratrol inhibits hyperglycemia-induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells. *J. Agric. Food Chem.*, 58 (2010), pp. 8246-8252
 53. Y. Chen, J. Meng, H. Li, H. Wei, F. Bi, S. Liu, K. Tang, H. Guo, W. Liu . Resveratrol exhibits an effect on attenuating retina inflammatory condition and damage of diabetic retinopathy via PON1. *Exp. Eye Res.*, 181 (2019), pp. 356-366
 54. S. Kubota, Y. Ozawa, T. Kurihara, M. Sasaki, K. Yuki, S. Miyake, K. Noda, S. Ishida, K. Tsubota. Roles of AMP-activated protein kinase in diabetes-induced retinal inflammation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 52 (2011), pp. 9142-9148
 55. O. Prabhakar. Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 386 (2013), pp. 705-710
 56. C.C. Chang, C.Y. Chang, Y.T. Wu, J.P. Huang, T.H. Yen, L.M. Hung. Resveratrol retards progression of diabetic nephropathy through modulations of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and AMP-activated protein kinase. *J. Biomed. Sci.*, 18 (2011), p. 47

57. P. Palsamy, S. Subramanian. Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2-Keap1 signaling. *Biochim. Biophys. Acta*, 1812 (2011), pp. 719-731
58. R. Guo, B. Liu, K. Wang, S. Zhou, W. Li, Y. Xu. Resveratrol ameliorates diabetic vascular inflammation and macrophage infiltration in db/db mice by inhibiting the NF-kappaB pathway. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 11 (2014), pp. 92-102
59. Y. Jimenez-Gomez, J.A. Mattison, K.J. Pearson, A. Martin-Montalvo, H.H. Palacios, A.M. Sossong, T.M. Ward, C.M. Younts, K. Lewis, J.S. Allard, D.L. Longo, J.P. Belman, M.M. Malagon, P. Navas, M. Sanghvi, R. Moaddel, E.M. Tilmont, R.L. Herbert, C.H. Morrell, J. M. Egan, J.A. Baur, L. Ferrucci, J.S. Bogan, M. Bernier, R. de Cabo. Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet. *Cell Metab.*, 18 (2013), pp. 533-545.
60. D. Shrimali, M.K. Shanmugam, A.P. Kumar, J. Zhang, B.K. Tan, K.S. Ahn, G. Sethi. Targeted abrogation of diverse signal transduction cascades by emodin for the treatment of inflammatory disorders and cancer. *Cancer Lett.*, 341 (2013), pp. 139-149
61. J. Xue, W. Ding, Y. Liu. Anti-diabetic effects of emodin involved in the activation of PPARgamma on high-fat diet-fed and low dose of streptozotocin-induced diabetic mice. *Fitoterapia.*, 81 (2010), pp. 173-177
62. X. Zhang, R. Zhang, P. Lv, J. Yang, Y. Deng, J. Xu, R. Zhu, D. Zhang, Y. Yang. Emodin up-regulates glucose metabolism, decreases lipolysis, and attenuates inflammation in vitro. *J. Diabetes*, 7 (2015), pp. 360-368
63. Y. Gao, J. Zhang, G. Li, H. Xu, Y. Yi, Q. Wu, M. Song, Y.M. Bee, L. Huang, M. Tan, S. Liang, G. Li. Protection of vascular endothelial cells from high glucose-induced cytotoxicity by emodin. *Biochem. Pharmacol.*, 94 (2015), pp. 39-45
64. C. Ceci, P.M. Lacal, L. Tentori, M.G. De Martino, R. Miano, G. Graziani. Experimental evidence of the antitumor, Antimetastatic and antiangiogenic activity of ellagic acid. *Nutrients*, 10 (2018)
65. J.B.R. Jordao, H.K.P. Porto, F.M. Lopes, A.C. Batista, M.L. Rocha. Protective effects of ellagic acid on cardiovascular injuries caused by hypertension in rats. *Planta Med.*, 83 (2017), pp. 830-836
66. F. Firdaus, M.F. Zafeer, E. Anis, M. Ahmad, M. Afzal. Ellagic acid attenuates arsenic induced neuro-inflammation and mitochondrial dysfunction associated apoptosis. *Toxicol. Rep.*, 5 (2018), pp. 411-417
67. V. Baradaran Rahimi, M. Ghadiri, M. Ramezani, V.R. Askari. Anti-inflammatory and anti-cancer activities of pomegranate and its constituent, ellagic acid: Evidence from cellular, animal, and clinical studies. *Phytother. Res.*, 34 (2020), pp. 685-720

68. A. Gratas-Delamarche, F. Derbre, S. Vincent, J. Cillard. Physical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflammatory loop. *Free Radic. Res.*, 48 (2014), pp. 93-108
69. Y. Farbood, M. Rashno, S. Ghaderi, S.E. Khoshnam, A. Sarkaki, K. R ashidi, M. Rashno, M. Badavi. Ellagic acid protects against diabetes-associated behavioral deficits in rats: possible involved mechanisms. *Life Sci.*, 225 (2019), pp. 8-19
70. B. Zhou, Q. Li, J. Wang, P. Chen, S. Jiang. Ellagic acid attenuates streptozocin induced diabetic nephropathy via the regulation of oxidative stress and inflammatory signalling. *Food Chem. Toxicol.*, 123 (2019), pp. 16-27
71. J.M. Harnly, R.F. Doherty, G.R. Beecher, J.M. Holden, D.B. Haytowitz , S. Bhagwat, S. Gebhardt. Flavonoid content of U.S. fruits, vegetables, and nuts. *J. Agric. Food Chem.*, 54 (2006), pp. 9966-9977
72. S. Legeay, M. Rodier, L. Fillon, S. Faure, N. Clere. Epigallocatechin Gallate: A Review of Its Beneficial Properties to Prevent Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 7 (2015), pp. 5443-5468
73. Y.W. Huang, Q.Q. Zhu, X.Y. Yang, H.H. Xu, B. Sun, X.J. Wang, J. Sh eng. Wound healing can be improved by (-)-epigallocatechin gallate through targeting Notch in streptozotocin-induced diabetic mice. *FASEB J.*, 33 (2019), pp. 953-964
74. S.G. Han, S.S. Han, M. Toborek, B. Hennig. EGCG protects endothelial cells against PCB 126-induced inflammation through inhibition of AhR and induction of Nrf2-regulated genes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 261 (2012), pp. 181-188
75. W. Sun, X. Liu, H. Zhang, Y. Song, T. Li, X. Liu, Y. Liu, L. Guo, F. Wa ng, T. Yang, W. Guo, J. Wu, H. Jin, H. Wu. Epigallocatechin gallate upregulates NRF2 to prevent diabetic nephropathy via disabling KEAP1. *Free Radic. Biol. Med.*, 108 (2017), pp. 840-857
76. Q. Zhang, H. Yuan, C. Zhang, Y. Guan, Y. Wu, F. Ling, Y. Niu, Y. Li. Epigallocatechin gallate improves insulin resistance in HepG2 cells through alleviating inflammation and lipotoxicity. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 142 (2018), pp. 363-373
77. S.A. Nouredin, R.M. El-Shishtawy, K.O. Al-Footy. Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. *Eur. J. Med. Chem.*, 182 (2019), Article 111631
78. S.P. Weisberg, R. Leibel, D.V. Tortoriello. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology*, 149 (2008), pp. 3549-3558
79. L.M. Jimenez-Flores, S. Lopez-Briones, M.H. Macias Cervantes, J. Ramirez-Emiliano, V. Perez-Vazquez, A. PPARgamma. NF-kappaB and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver. *Molecules*, 19 (2014), pp. 8289-8302
80. L.N. Sun, Z.Y. Yang, S.S. Lv, X.C. Liu, G.J. Guan, G. Liu. Curcumin prevents diabetic nephropathy against inflammatory response via

- reversing caveolin-1 Tyr14 phosphorylation influenced TLR4 activation. *Int.Immunopharmacol.*, 23 (2014), pp. 236-246
81. K. Rashid, P.C. Sil. Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular stress induced inflammation and apoptosis in diabetic rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 282 (2015), pp. 297-310
 82. N. Wongeakin, P. Bhattarakosol, S. Patumraj. Molecular mechanisms of curcumin on diabetes-induced endothelial dysfunctions: txnip, ICAM-1, and NOX2 expressions. *Biomed Res. Int.*, 2014 (2014), Article 161346
 83. P.B. Kaufman, J.A. Duke, H. Brielmann, J. Boik, J.E. Hoyt. A comparative survey of leguminous plants as sources of the isoflavones, genistein and daidzein: implications for human nutrition and health. *J. Altern. Complement. Med.*, 3 (1997), pp. 7-12
 84. A. Abler, J.A. Smith, P.A. Randazzo, P.L. Rothenberg, L. Jarett. Genistein differentially inhibits postreceptor effects of insulin in rat adipocytes without inhibiting the insulin receptor kinase. *J. Biol. Chem.*, 267 (1992), pp. 3946-3951
 85. M. Bazuine, P.J. van den Broek, J.A. Maassen. Genistein directly inhibits GLUT4-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 326 (2005), pp. 511-514
 86. M. Nomura, T. Takahashi, N. Nagata, K. Tsutsumi, S. Kobayashi, T. Akiba, K. Yokogawa, S. Moritani, K. Miyamoto. Inhibitory mechanisms of flavonoids on insulin-stimulated glucose uptake in MC3T3-G2/PA6 adipose cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 31 (2008), pp. 1403-1409
 87. G. Huang, J. Xu, D.E. Lefever, T.C. Glenn, T. Nagy, T.L. Guo. Genistein prevention of hyperglycemia and improvement of glucose tolerance in adult non-obese diabetic mice are associated with alterations of gut microbiome and immune homeostasis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 332 (2017), pp. 138-148
 88. H. Yousefi, A. Alihemmati, P. Karimi, M.R. Alipour, P. Habibi, N. Ahm adiasl. Effect of genistein on expression of pancreatic SIRT1, inflammatory cytokines and histological changes in ovariectomized diabetic rat. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 20 (2017), pp. 423-429
 89. K. Rehman, M.B. Ali, M.S.H. Akash. Genistein enhances the secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) via downregulation of inflammatory responses. *Biomed. Pharmacother.*, 112 (2019), Article 108670
 90. A.A. Elmarakby, A.S. Ibrahim, J. Faulkner, M.S. Mozaffari, G.I. Liou, R. Abdelsayed. Tyrosine kinase inhibitor, genistein, reduces renal inflammation and injury in streptozotocin-induced diabetic mice. *Vascul. Pharmacol.*, 55 (2011), pp. 149-156
 91. A.J. Larson, J.D. Symons, T. Jalili. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: review of efficacy and mechanisms. *Adv. Nutr.*, 3 (2012), pp. 39-46
 92. X. Dai, Y. Ding, Z. Zhang, X. Cai, Y. Li. Quercetin and quercitrin protect against cytokineinduced injuries in RINm5F beta-cells via the

- mitochondrial pathway and NF-kappaB signalling. *Int. J. Mol. Med.*, 31 (2013), pp. 265-271
93. H. Yang, T. Yang, C. Heng, Y. Zhou, Z. Jiang, X. Qian, L. Du, S. Mao, X. Yin, Q. Lu. Quercetin improves nonalcoholic fatty liver by ameliorating inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism in db/db mice. *Phytother. Res.*, 33 (2019), pp. 3140-3152
 94. C. Wang, Y. Pan, Q.Y. Zhang, F.M. Wang, L.D. Kong. Quercetin and allopurinol ameliorate kidney injury in STZ-treated rats with regulation of renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation. *PLoS One*, 7 (2012), Article e38285
 95. J. Roslan, N. Giribabu, K. Karim, N. Salleh. Quercetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the heart of streptozotocin-nicotinamide-induced adult male diabetic rats. *Biomed. Pharmacother.*, 86 (2017), pp. 570-582
 96. O.M. Ahmed, T. Mohamed, H. Moustafa, H. Hamdy, R.R. Ahmed, E. Aboud. Quercetin and low level laser therapy promote wound healing process in diabetic rats via structural reorganization and modulatory effects on inflammation and oxidative stress. *Biomed. Pharmacother.*, 101 (2018), pp. 58-73
 97. J. Fu, J. Huang, M. Lin, T. Xie, T. You. Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization. *J. Surg. Res.*, 246 (2020), pp. 213-223.
 98. Purnomo Y. Soeatmadji DW. Sumitro SB. Widodo MA. Anti-diabetic potential of *Urena lobata* leaf extract through inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.*, 8 (2015), pp. 645-649.
 99. Purnomo Y, Nishizawa M. Dechloro Dechlorophyllized *Urena lobata* Leaf Fraction Inhibits Nitric Oxide Production in IL-1 β -induced Rat Hepatocytes. *Trop J Nat Prod Res.*, 4(2025), pp.1492-1495.
 100. Purnomo Y, Makdasari J, Fatahillah FI. J Basic Clin Physiol Pharmacol. Inhibitory Activity of *Urena lobata* Leaf Extract on Alpha-amylase and Alpha-glucosidase: In vitro and In silico Approach. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 32(4): 889-94. 4(2021), pp. 889–894.
 101. Purnomo Y, Tilagza A. Inhibitory potential of Pulutan (*Urena lobata*) leaf extract on inducible nitric oxide synthase as anti-inflammatory agent: in vitro and in silico approaches. *Trop J Nat Prod Res.* 8(2024), pp. 8195-8201.
 102. Purnomo, Y, Tilagza A, Mirza, Mustopa. *In-vitro* and *In-silico* Assessment of the Antidiabetic and Antioxidant Potential of *Urena Lobata* Leaf Fractions. *Trop J Nat Prod Res.* 8(2025), pp. 8195-8201.
 103. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997; 1-3(1997), pp. 3-26.

104. Purnomo Y, Aini N, Noerhayati E. Acute toxicity level of Pulutan (*Urena lobata*) leaf extract on *Danio rerio* and its analysis by in silico study. Res J Pharm Tech., 6(2022), pp. 2477-2482.

UCAPAN TERIMA KASIH

Atas segala rahmat dan berkah Allah SWT yang diberikan kepada saya diantaranya pemberian amanah sebagai Guru Besar ini. Saya bersyukur kepada Allah SWT yang telah mengenalkan saya kepada dunia pendidikan hingga mencapai level jabatan akademik tertinggi. Pada awalnya saya tidak mengira bahwa minat saya pada dunia pendidikan dan kesehatan ini bisa membawa saya ke kehidupan sosial dan jejaring akademik yang sedemikian luas baik di tingkat nasional maupun internasional.

Capaian ini tentu tidak terlepas dari dukungan berbagai pihak. Terima kasih saya kepada :

1. Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Riset dan Teknologi Prof. Brian Yulianto, PhD atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk memangku jabatan Guru Besar dalam bidang ilmu Biomedik Farmasi.
2. Ketua Lembaga Layanan Dikti Wilayah VII Surabaya Prof. Dyah Sawitri, SE, MM dan staf atas bantuan dalam memproses ajuan Guru Besar saya.
3. Dewan Pembina, Dewan Pengawas, dan Pengurus Yayasan Universitas Islam Malang atas doa dan dukungannya dalam pengajuan usulan jabatan Guru Besar saya.
4. Rektor dan Wakil Rektor Universitas Islam Malang yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam proses pengusulan kenaikan pangkat Guru Besar.
5. Dekan dan Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang atas segala dukungan dan dorongannya dalam pengajuan usulan jabatan Guru Besar saya.
6. Rekan-rekan Kaprodi, Sekprodi dan Dosen di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang atas segala dukungan, bantuan dan kebersamaannya.
7. Tenaga kependidikan di tingkat prodi Farmasi dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah memberikan bantuan dalam pengajuan Jabatan Fungsional Akademik.
8. Bagian Personalia BAUK Universitas Islam Malang yang telah memberikan bantuan dalam pengajuan Jabatan Fungsional Akademik.

9. Tim Penilai Angka Kredit (PAK), Integritas Akademik dan Badan Pertimbangan Senat Universitas Islam Malang yang telah menyetujui usulan kenaikan Jabatan Guru Besar saya.
10. Seluruh guru saya dari pendidikan dasar, menengah dan atas yang telah memberikan ilmu, pengetahuan dan ajaran yang bermanfaat.
11. Seluruh dosen dari jenjang S-1, profesi apoteker, S-2 dan S3 atas segala didikan dan ilmu pengetahuan yang diberikan.
12. Dra. Sri Poedjiarti, MS, Apt (almh) dan Drs. IGK Artawan, Apt (alm) selaku pembimbing skripsi atas segala ilmu, bimbingan dan arahan yang diberikan.
13. Prof. dr. M. Aris Widodo, MS, Sp.FK, PhD (alm) dan Prof. dr. Djoko Wahono Soeatmadji, Sp.PD, KEMD yang telah membimbing saya sejak S-2 hingga S-3 di FKUB serta Prof. Drs. Sutiman Bambang Sumitro, SU, DSc selaku ko-promotor atas segala didikan, arahan dan saran yang diberikan.
14. Prof. Dr. Paul J Lijnen, FAHA dan Dr. John S Prihadi, FESC, Cardiologist, selaku supervisor program Sandwich-Like PhD di Faculty of Medicine, KU Leuven, Belgium atas segala ilmu, bantuan dan bimbingannya.
15. Dr. dr. Karyono Mintaroem, MS, Sp.PA dan Prof. Dr. drh. Aulanni'am DES sebagai penguji disertasi di PDIK FKUB atas segala arahan dan saran yang diberikan.
16. Prof. Widodo, M.Si, PhD.Med.Sc dari Universitas Brawijaya atas bantuan dan motivasi yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program Post Doctoral di Ritsumeikan University, Kusatsu, Shiga, Japan.
17. Prof. Mikio Nishizawa, MD, PhD dan Prof. Eri Mukai, PhD dari College of Life Science, Ritsumeikan University, Kusatsu, Shiga, Japan atas kesediaan menerima saya sebagai *visiting scientist* dalam rangka kolaborasi riset dan publikasi.
18. Dr. Apon Zaenal Mustopa, MS dari Pusat Riset Rekayasa Genetika Badan Riset Inovasi Nasional (BRIN) Cibinong atas kesediaan menerima saya sebagai Periset Tamu dalam rangka kolaborasi riset dan publikasi.
19. Prof. Dr. apt. Mangestuti Agil, M.Si dan Prof. Dr. apt. Siswandono, M.Si atas kepercayaan yang diberikan sebagai penguji luar mahasiswa S-3 beliau di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
20. Prof. Dr. Ahmad Taufiq, S.Pd, M.Si dari Universitas Negeri Malang atas bimbingan dan arahan yang diberikan dalam pengajuan usulan Guru Besar saya.

21. Pemerintah Republik Indonesia melalui Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi yang telah memberikan pendanaan Beasiswa BPPS, BPDN, program *Sandwich-Like PhD, short course* atau *non degree training* di luar negeri dan penelitian serta pengabdian masyarakat sehingga meningkatkan ilmu pengetahuan dan ketrampilan.
22. Rekan-rekan kolaborasi riset eksternal Yuniar Ponco Prananto, S.Si, M.Sc, PhD dan Dinia Rizqi Dwijayanti, S.Si, M.Si, D.Sc dari Universitas Brawijaya, Dr. Elvianto Dwi Daryono, ST, MT dari Institut Teknologi Nasional Malang, dr. Retno Indrawati dari Laboratorium Herbal Materia Medika.
23. Rekan-rekan tim riset internal Prof. Dr. Nour Athiroh, M.Kes, Prof. Dr. Ir. Eko Noerhayati, MT, Dr.dr Doti Wahyuningsih, M.Kes, dr. Noeraini, M.Kes, dr. Rahma Triliana, M.Kes, PhD, Dr. Gatra Ervi Jayanti, M.Si, drh. Zainul Fadli, M.Kes, apt. Andri Tilaqza, M.Farm, apt. Nugroho Wibisono, M.Si, Ike Widyaningrum, S.Farm, M.Farm, Dian Novita Wulandari, S.Farm, M.Imun, Denis Mery Mirza, S.Farm. M.Farm
24. Ketua Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) Kota Malang dan pengurus atas bantuan, arahan dan dukungan selama saya menjalankan praktek keprofesian dan akademisi.
25. Rekan-rekan Perkumpulan Pelajar Indonesia (PPI) Leuven dan Shiga atas segala saran, arahan dan bantuan mulai persiapan hingga penyelesaian program *Sandwich-Like PhD* di KU Leuven, Belgium dan post doctoral di Ritsumeikan University, Kusatsu, Japan.
26. Teman-teman sejak S-1 dan profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, S-2 dan S-3 Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya atas jalinan silaturahmi hingga saat ini.
27. Teman-teman dari sekolah dasar, menengah dan atas serta perguruan tinggi atas kebersamaan selama masa perjuangan menuntut ilmu yang penuh suka cita, dan jalinan silaturahmi hingga sekarang.
28. Mahasiswa S-1 yang ikut mensukseskan penelitian-penelitian saya, dan mendukung peta jalan riset saya, sekaligus mendukung peta jalan riset tingkat prodi, fakultas, dan Universitas Islam Malang.
29. Keluarga saya, kakak, kakak ipar Ir. Kuswidyastuti & Ir. Elang Hendradi (alm), Ir. Sutarto (alm) & Ir. Indra Wardani, Tatik Rusmiati, SH & Ir. Yoko Sudarmono, Mamik Elisnawati SE & Frinaldi SE dan keponakan tercinta yang selama ini selalu

membersamai saya dalam suka dan duka serta kepada keluarga besar R. Moch. Sajoeti dan keluarga besar Darmowijoto atas segala bantuan, dukungan dan doa terbaik untuk saya.

30. Orang tua saya, Bapak H. Roespandi (alm.) dan Ibu Hj. Sutarti (almh), yang telah berjuang mendidik dan mengasuh dengan penuh kasih sayang serta tiada henti mendoakan saya. Hanya Allah SWT yang dapat membalas semuanya. Mengingat pesan Bapak bahwa "beliau hanya mampu memberikan bekal pendidikan hingga sarjana kepada anak-anaknya karena ilmu ini akan selalu menjaga pemilikinya dan tidak akan bisa diambil oleh orang lain". Pencapaian gelar tertinggi ini saya persembahkan untuk Ibu dan Bapak semoga menjadi tambahan amal jariyah untuk beliau.

Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih atas dukungan dan doanya selama ini. Semoga amal kebajikan kita semua mendapat ridho Allah SWT. Dengan rendah hati penulis menyadari bahwa buku orasi ilmiah ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak. Akhir kata semoga buku ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan kesejahteraan umat manusia. Amin.

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Data Pribadi

Nama : Dr.apr. Yudi Purnomo, M.Kes
NIDN / NPP : 0730047301 / 205.02.00005
Tempat/Tanggal Lahir : Malang, 30 April 1973
Agama : Islam
Alamat Rumah : Permata Gryasanta Blok N-501 Malang
Email : yudi.purnomo@unisma.ac.id
Instansi : Fakultas Kedokteran UNISMA
Alamat kantor : Jl. MT Haryono 193 Malang

B. Pendidikan Formal :

Pendidikan	Tempat	Tahun
Sarjana	Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya	1997
Apoteker	Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya	1998
Magister	Program Studi Biomedik Pasca Sarjana Universitas Brawijaya, Malang	2006
Doktoral	Program Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang-sandwich KU Leuven, Belgium	2015
Post Doktoral	College of Life Science, Ritsumeikan University, Kusatsu, Shiga, Japan	2019

C. Pelatihan / Non Degree Training

Topik	Tempat/Penyelenggara	Tahun
Pelatihan Apoteker Saintifikasi JAMU, Kementerian Kesehatan RI	B2P2TOOT Tawangmangu-Solo	2013
Short Course of Traditional Chinese Medicines	Guang'anmen Academy and Hospital, Beijing-China.	2014
Pelatihan Pemanfaatan Hasil Penelitian, Pengabdian kepada	Kemenristek-Dikti, Malang	2015

Masyarakat dan Kreativitas Mahasiswa yang berpotensi Paten		
China ASEAN Traditional Medicine Training Program & Field Study on Disease Prevention and Treatment	Guang'anmen Academy and Hospital, Beijing-China.	2016
Traditional Medicine Training Course for Senior Youth Health Professional	Guiyang University of Chinese Medicine, Guizhou-China	2017
Transgenic and knockout mouse technology and disease models course	National Taiwan University-Hospital, Taipei-Taiwan	2017
Training of nutrigenomic and epigenetic application on dyslipidemia.	Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, Yogyakarta	2018
Vaccine Development : From Bench to Bedside	INBIO-Indonesia	2023
Pelatihan Pemeriksaan Apoptosis dengan Metode Immunofluorescence dan Colorimetry	Fakultas Kedokteran - KMK Universitas Gajah Mada , Yogyakarta	2024
Workshop Metabolomik	Pusat Studi Bioteknologi, Pasca Sarjana Universitas Gajah Mada, Yogyakarta	2025
Pelatihan Auditor Halal	Badan Nasional Sertifikasi Profesi dan Lembaga Sertifikasi Profesi PT.LSP Halal Indonesia	2025
Workshop Network Pharmacology Analysis	Institut Pertanian Bogor	2025

D. Riwayat Penelitian

No.	Tahun	Judul Penelitian	Jabatan	Pendanaan
1	2025	Potensi imunostimulan daun Pulutan (<i>Urena lobata</i>)	Ketua	DP2M– DIKTI (Skim PF)

		dan analisis senyawa fitokonstituen dengan pendekatan studi in vitro dan in silico		
2	2024	Sediaan Obat Herbal Terstandar Anti-Diabetes Berbasis Daun Pulutan (<i>Urena Lobata</i>)	Ketua	DP2M– DIKTI (Skim Hlbah Prototipe)
2.	2020-2022	Efek Ekstrak Biji Kedelai dan Rimpang Jahe untuk menghambat sindrom metabolik pada tikus model diabetes	Ketua	DP2M– DIKTI (Skim PDUPT)
3.	2020-2022	Potensi anti inflamasi ekstrak dan fraksi daun Pulutan pada sel makrofage	Anggota	DP2M– DIKTI (Skim PDUPT)
4	2019-2021	_Kombinasi herbal Benalu sebagai sediaan produk fitofarmaka suatu kandidat alternatif obat antihipertensi alami tradisional Indonesia	Anggota	DP2M– DIKTI (Skim PTUPT)
5.	2016-2018	Toksistas ekstrak daun Pulutan pada	Ketua	DP2M– DIKTI (Skim PSN)

		ikan zebra (Danio rerio)		
6.	2014	Potensi anti diabetes Ekstrak Daun Pulutan dengan penghambatan Enzim DPP-4	Ketua	DP2M– DIKTI (Skim Penelitian Disertasi Doktor)
7.	2006	Pemanfaatan ekstrak daun Ubi Jalar Ungu Sebagai Bahan Tabir Surya	Ketua	DP2M– DIKTI (Skim Dosen Pemula)

E. Riwayat sebagai Plenary / Invited Speaker

No	Tahun	Judul Presentasi	Nama Forum Ilmiah	Tingkat
1	2025	Mikroplastik dan kontaminan dalam the serta dampaknya bagi kesehatan	Webinar “Ngobrol Yuk: Mitos dan Fakta Teh yang Perlu Kamu Tahu!” PPTK-Gamboeng	Nasional
2	2024	Standarisasi Obat Tradisional Indonesia (Jamu)	Seminar Nasional Universitas Ma Chung	Nasional
3	2023	Urena lobata inhibit toxicity of Malathion	Malang Internasional Conference on Herbal and Toxicant	Internasional
4	2023	Natural Vaccine Adjuvants and Immunopotentiator derived from Indonesia Biodiversity	Friday Scientific Sharing Seminar-BRIN	Nasional

5	2022	Manfaat Pulutan sebagai antioksidan pada gangguan kardiovaskular	Seminar Nasional Program Penelitian Kebijakan MBKM dan Pengabdian Masyarakat berbasis Hasil Penelitian	Nasional
---	------	--	--	----------

F. Riwayat sebagai Visiting Scientist / Visiting Researcher

No	Tahun	Nama PT	Nama Negara	Tingkat
1.	2019	College of Life Science, Ritsumeikan University, Kusatsu, Shiga	Japan	International
2.	2023	Badan Riset Inovasi Nasional Indonesia (BRIN) KST Ir. Sukarno, Cibinong	Indonesia	Nasional
3.	2024	College of Life Science, Ritsumeikan University, Kusatsu, Shiga	Japan	International

G. Riwayat Publikasi Ilmiah di Jurnal Internasional Bereputasi

No	Tahun	Judul Artikel	Nama Jurnal	Status Penulis
1	2026	Unveiling the anti-inflammatory potential of Urena lobata: Insights into nitric oxide suppression and protein targets	Trend in Sciences (Scopus- Q2)	First author

2	2026	The combination of Soybean (<i>Glycine max</i>) seed extract and Ginger (<i>Zingiber officinale</i>) rhizome as new antidiabetic agents	Food Research (Scopus- Q3)	First and corresponding author
3	2025	<i>In-vitro</i> and <i>In-silico</i> Assessment of the Antidiabetic and Antioxidant Potential of <i>Urena Lobata</i> Leaf Fractions.	Tropical Journal and Natural Product Research (Scopus- Q3)	First and corresponding author
4	2025	The Effective Process of Waste Cooking Oil Biodiesel Production by Interesterification With Reaction Using Curcumin Biocatalyst	Eastern-European Journal of Enterprise Technologies (Scopus- Q2)	Co author
5	2025	Medium Optimization for Recombinant Human Papillomavirus Type 52 L1 Protein Production in <i>Pichia pastoris</i> GS115 Platform	HAYATI Journal of Biosciences (Scopus- Q3)	Co author
6	2025	Molecular Docking Studies of Phytochemical substances of Soybean (<i>Glycine max</i>) seed and Ginger (<i>Zingiber officinale</i>) rhizome	Research Journal of Pharmacy and Technology (Scopus- Q2)	First and corresponding author

		on Aldose Reductase and NADPH Oxidase-1 that plays a role in Diabetic complication		
7	2025	Dechlorophyllized <i>Urena lobata</i> Leaf Fraction Inhibits Nitric Oxide Production in IL-1 β -Induced Rat Hepatocytes	Tropical Journal and Natural Product Research (Scopus- Q3)	First and corresponding author
8	2024	The influence of the combination of methanolic extract <i>Scurrula atropurpurea</i> (Blume) and <i>Dendrophthoe pentandra</i> on rat liver function and structure	Farmakoekonomika: Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology (Scopus- Q3)	Co-author
9	2024	Inhibitory activity of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) leaf extract on inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) as anti-inflammatory: in vitro and in silico approach	Tropical Journal and Natural Product Research (Scopus- Q3)	First and corresponding author

10	2024	<i>In silico</i> study on the immunopotentiating activity of terpenoids from the leaves of <i>Hibiscus tiliaceus</i> as a candidate for vaccine adjuvants	South Africa Journal of Botany (Scopus- Q1)	First and corresponding author
11	2023	Anti inflammatory potency of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) Leaf fractions by Protein Denaturation Inhibition assay	Research Journal of Pharmacy and Technology (Scopus-Q2)	First and corresponding author
12	2023	Synthesis, characterization, and antibacterial activity of anion-depended Cu(II)-Niacinamide complexes	Kuwait Journal of Science (Scopus-Q2)	Co author
13	2023	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitory Activity of Indonesian Anti-Diabetic Herbs: <i>Carica Papaya</i> , <i>Tithonia diversifolia</i> , <i>Urena lobata</i>	Research Journal of Pharmacy and Technology (Scopus-Q2)	First and corresponding author
14	2022	The Effect of Tea Epiphyte (<i>Scurrula atropurpurea</i> Bl. Dans) and Mango Epiphyte (<i>Dendrophthoe petandra</i>) Combination on CD4, CD8, IL-10, and TNF- α Levels	Biomedical and Pharmacology Journal (Scopus-Q3)	Co author

		in Hypertension Rats		
15	2022	Analgetik and anti-inflammatory activity of <i>Urena Lobata</i>) Leaf Extract	Indonesia Journal of Pharmacy (Scopus-Q3)	First and corresponding author
16	2022	Anti-atherogenic Effects of Soybean (<i>Glycine max</i>) Seed and Ginger (<i>Zingiber officinale</i>) Rhizome Extracts on Type 2 Diabetic Rat Model	Tropical Journal and Natural Product Research (Scopus-Q3)	First and corresponding author
17	2022	Acute Toxicity Level of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) Leaf Extract on Zebrafish (<i>Danio rerio</i>) and its Analysis by <i>In Silico</i> Study	Research Journal of Pharmacy and Technology (Scopus-Q3)	First and corresponding author
18	2021	Molecular Docking of Soybean (<i>Glycine max</i>) Seed and Ginger (<i>Zingiber officinale</i>) Rhizome Components as Anti-Diabetic Through Inhibition of Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4) and Alpha-Glucosidase Enzymes	Tropical Journal and Natural Product Research (Scopus-Q3)	First and corresponding author
19	2021	Inhibitory activity of <i>Urena lobata</i> leaf extract on alpha-amylase and alpha-	Journal of Basic and Clinical Physiology	First and corresponding author

		glucosidase: in vitro and in silico approach	and Pharmacology (Scopus-Q3)	
20	2021	Effect of Pulutan (<i>Urena Lobata</i>) Leaf Extract on Blood Glucose Level, Hemoglobin and Body Growth of Zebra Fish (<i>Danio Rerio</i>) Exposed to Malathion	Tropical Journal and Natural Product Research (Scopus-Q3)	First and corresponding author
21	2019	Effect of ascorbic acid, α -tocopherol and its combination on human umbilical vein endothelial cells permeability exposed to high concentration of glucose	Rusian Open Medical Journal (Scopus-Q3)	First and corresponding author
22	2018	Inhibitory activity of <i>Urena lobata</i> leaf extract on dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4): is it different in vitro and in vivo?	International Journal of Phytomedicines and Related Industries (Scopus Q-3)	First and corresponding author
23	2017	Incretin effect of <i>Urena lobata</i> leaf extract on structure and function of rats islet β -cells	Journal of Traditional and Complementary Medicine (Scopus Q-2)	First and corresponding author
24	2015	Anti-hyperglycemic effect of <i>Urena lobata</i> leaf extract by inhibition of dipeptidyl peptidase IV on diabetic rat.	International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research	First and corresponding author

			(Scopus Q-3)	
25	2015	Anti-diabetic potential of <i>Urena lobata</i> leaf extract through inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity.	Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine (Scopus Q-2)	First and corresponding author
26	2013	Oxidative stress and Transforming Growth Factor -B1-induced Cardiac Fibrosis.	Cardiovascular & Haematology Disorders- Drug Targets (Scopus Q-2)	First author

H. Riwayat Publikasi di Proseding Internasional Bereputasi

No	Judul artikel ilmiah	Nama Proseding	Tahun
1	Antidiabetic Potency of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) Leaf Fraction and its Molecular Docking Analysis	BIO Web Conference	2025
2	Modulating effect of soybean (<i>Glycine max</i>) seed and ginger (<i>Zingiber officinale</i>) rhizoma on plasma protein profile of diabetic rat	AIP Publishing	2023
3	Sub chronic diagnosis of administration with <i>Scurrula atropurpurea</i> to blood biochemical analysis	IOP Publishing	2019

I. Riwayat Publikasi Ilmiah di Jurnal Nasional Terakreditasi

No	Tahun	Judul Artikel	Nama Jurnal	Status Penulis
1	2022	Aktifitas Analgesik Infusa dan Dekokta Daun Pulutan (<i>Urena lobata</i>)	Jurnal Wiyata : Penelitian Sains dan Kesehatan (Sinta-4)	Penulis Utama dan penulis koresponden
2	2022	Analisa kelengkapan dan Kesesuaian	Journal of Pharmaceutical Care	Penulis Utama dan penulis koresponden

		Pereseapan Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit Islam "X" Malang	Anwar Medika (Sinta- 4)	
3	2022	In silico study of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) leaf extract as anti inflammation and their ADME prediction	Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry (Sinta-3)	Penulis koresponden
4	2022	Efek Kombinasi Seftriakson dan Kloramfenikol pada Staphylococcus aureus Isolat dari Gangren Diabetik	Jurnal Farmasi Galenika (Sinta-3)	Penulis Utama dan penulis koresponden
5	2020	Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (<i>Abelmoschus manihot</i> (L.) medik) Terhadap Persentase Interleukin-10 (IL-10) dan Sel T Sitotoksik (CD ⁸⁺) Tikus Model Diabetes Tipe II	Jurnal Kesehatan Islam (Sinta-4)	Penulis koresponden
6	2020	Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (<i>Abelmoschus Manihot</i> (L.) medik) Terhadap Kadar Superoxide Dismutase dan Malondialdehyde Jaringan Ginjal Tikus Model Diabetes Melitus	Jurnal Kesehatan Islam (Sinta-4)	Penulis koresponden

7	2020	Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (<i>Abelmoschus Manihot</i> (L.) medik) Terhadap Kadar SOD dan MDA Pada Aorta Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2	Jurnal Kesehatan Islam (Sinta-4)	Penulis koresponden
8	2020	Potensi Toleransi Oral Glukosa Ekstrak Biji Kedelai (<i>Glycine max</i>), Rimpang Jahe (<i>Zingiber officinale</i>) Dan Kombinasinya Pada Tikus Model Diabetes	Jurnal Kesehatan Islam (Sinta-4)	Penulis Utama dan penulis koresponden
9	2018	Antidiabetic Effect of <i>Urena lobata</i> : Preliminary Study on Hexane, Ethanolic, and Aqueous Leaf Extracts	Jurnal Kedokteran Brawijaya (Sinta-2)	Anggota Penulis

J. Riwayat Menulis Buku

No	Tahun	Judul Buku	Nama dan Kota Penerbit	Status Penulis
1.	2021	Potensi antidiabetes ekstrak daun Pulutan (<i>Urena lobata</i>) dengan penghambatan enzim DPP-4: studi <i>in silico</i> , <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>	Intelgensia Media, Malang	Penulis Tunggal
2.	2022	Toksisitas dekokta daun Pulutan (<i>Urena lobata</i>) pada ikan zebra (<i>Danio rerio</i>)	Inara Publisher, Malang	Penulis Tunggal

3.	2023	Pengenalan Teknologi Pembuatan Model Hewan Transgenik dan Knockout	UI Publishing, Jakarta	Anggota Penulis (Penulis Bersama)
4.	2025	Farmakologi Oral Antidiabetes	Inara Publisher, Malang	Penulis Pertama (Penulis Bersama)
5.	2025	Obat Anti Nyeri dan Kewaspadaan Penggunaanya	Inara Publisher, Malang	Penulis Pertama (Penulis Bersama)

K. Riwayat Perolehan Kekayaan Intelektual

No.	Tahun	Jenis KI	Judul Invensi
1.	2025	Hak Cipta	Immunostimulant potency of <i>Urena lobata</i> leaf and its cytotoxicity on RAW 264.7 Cells
2.	2025	Hak Cipta	Edukasi khasiat Minuman Kesehatan Kunyit Asam dan Pembuatannya dalam beberapa metode
3	2024	Hak Cipta	Pembuatan Minuman Berbahan susu dengan Bahan Pewarna Bunga Telang
4	2024	Hak Cipta	Pembuatan Ekstrak Daun Pulutan (<i>Urena Lobata</i>) Sebagai Bahan Obat Herbal Terstandar Anti Diabetes
5	2022	Paten	Ekstrak air dan ekstrak etanol daun Pulutan (<i>Urena lobata</i>) sebagai anti-diabetes dengan penghambatan DPP-4
6	2021	Hak Cipta	Model Kombinasi Herbal Daun Benalu Teh dan Benalu Mangga sebagai Adjuvant Hipertensi (Studi preventif)
7	2019	Hak Cipta	Toksistas akut, sub kronik dan kronik dekokta daun Pulutan pada embrio, juvenile dan ikan zebra (<i>Danio rerio</i>) dewasa
8	2019	Hak Cipta	Efek anti diabetes ekstrak daun Pulutan dengan penghambatan enzim DPP-4 (studi <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>)

L. Riwayat Perolehan Penghargaan

No	Nama Penghargaan	Tahun	Nama Lembaga Pemberi	Tingkat
1.	Dosen dengan Karya Ilmiah berpengaruh di Bidang Kedokteran dan Kesehatan	2026	LPTNU	Nasional
2.	Publikasi Tertinggi di Jurnal Internasional Bereputasi (Scopus/Wos) Dosen Homepage Saintek di UNISMA	2025	Universitas Islam Malang	Lokal
3.	Best of Poster presenter on 4 th International Conference on Pharmacy and Advanced Pharmaceutical Science	2023	Faculty of Pharmacy, University of Gajah Mada	Internasional
4.	Publikasi Tertinggi kedua Jurnal Internasional Bereputasi (Scopus) Dosen Homepage Saintek di UNISMA	2023	Universitas Islam Malang	Lokal
5.	Runner up 2nd Poster presenter on 1 st International Conference on	2022	POKJA-TOOT, Faculty of Pharmacy, University of Jember	Internasional

	Medical Plant, 62 nd Meeting of Working Group on Medicinal Plant and Traditional Medicine			
6.	Travel Grant for China ASEAN Traditional Medicine Training Program & Field Study on Disease Prevention and Treatment	2016	Guang'anmen Academy & Hospital, Beijing and Health Ministry of China	Internasional
7.	Travel Grant for Poster Presenter 10th International Diabetes Federation- Western Pacific Region Congress	2014	International Diabetes Federation- Western Pacific Region Congress, Singapore	Internasional
8.	Runner up 2nd Oral presenter on Symposium of Traditional Complementary and Alternative Medicine	2014	Faculty of Medicine, Airlangga University	Nasional

M. Riwayat Presentasi Oral / Poster di Pertemuan Ilmiah

No	Judul artikel	Nama Pertemuan Ilmiah	Tempat & Waktu
1	The comparison of activity Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor between <i>Urena lobata</i> and <i>Tithonia diversifolia</i> leaf extract	The 10 th IDF-WPR Congress, 2014, 6 th AASD Scientific Meeting.	Suntec, Singapore, 2014

2	Inhibitor activity of <i>Urena lobata</i> leaf extract on Dipeptidyl peptidase (DPP-IV).	ASCEPT-MPGPCR Joint Scientific Meeting.	Melbourne, Australia, 2014.
3	The effect of <i>Urena lobata</i> leaf extract on Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) serum level by inhibition Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) on diabetic rats.	IUPHAR World Conference on Pharmacology of Natural and Traditional Medicine, National University of Singapore.	Singapore, 2015
4	The effect of <i>Urena lobata</i> leaves extract on insulin secretion and islet β -cells of diabetic rats.	The 3 rd International Symposium on Temulawak and Potential Plants for Jamu.	Bogor Agricultural University, Bogor 2015
5	Incretin effect of <i>Urena lobata</i> leaf extract on structure and function of islet β -cells pancreas.	The 4 th International Conference on Pharmacy Advanced Pharmaceutical Science	Faculty of Pharmacy, Gajah Mada University, Yogyakarta, 2015.
6	Hepatoprotector and anti hemolysis activity of tommato (<i>Lycopersicon pimpinellifilium</i>) fruit juice on rats induced alum	The 3 rd Natural Pigments Conference for South- East Asia (3rd NPSEA)	University of Ma Chung, Malang, 2016
7	Modulation of insulin on diabetic rat by <i>Urena lobata</i> leaf extract	The International Seminar on Pharmacology and Clinical Pharmacy	School of Pharmacy, Bandung Institute of Technology, 2016
8	Anti-bacterial activity of <i>Urena lobata</i> leaves extract and their	The 6 th International Eijkman Conference	Eijkman Institut for Molecular Biology Jakarta, 2017

	molecular docking on beta-lactamase		
9	Alpha-glucosida inhibitory activity of <i>Urena lobata</i> leaves extract and molecular docking of their phytosterol	77 th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences	Seoul, South Korea, 2017
10	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitory activity of Indonesian anti-diabetic herbs: <i>C.papaya</i> , <i>T. diversifolia</i> , <i>U. lobata</i>	International Seminar on Natural Product Medicine 2 (ISNPM-2)	School of Pharmacy, Bandung Institute of Technology, 2018
11	Inhibitor activity of pulutan (<i>Urena lobata</i>) leaf extract on the growth of zebra fish (<i>Danio rerio</i>) embryo	The 18 th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology	Kyoto-Japan 2018
12	Effect of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) Leaf extract on blood glucose level and hemoglobin in the zebra fish (<i>Danio rerio</i>) exposed by malathion	The 2 nd International Conference on Life Sciences and Technology	Malang State University, Malang, Indonesia, 2019
13	Anti Atherogenic Effect of Soybean (<i>Glycine Max</i>) Seed and Ginger (<i>Zingiber officinale</i>) Rhizoma on Diabetic Rat	The 5 th International Conference and Exhibition on the Medical Education and Research Institute.	Faculty of Medicine, Indonesia University, 2020
14	Effect of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) Leaves Extract on Glucosa Level and Body Growth of Zebrafish (<i>Denio rerio</i>) Exposed by Malathion	The 1 st International Conference of Pharmacy and Health Sciences, 3 rd Joint Conference UNAIR-USM	Faculty of Pharmacy, Airlangga University, 2020

15	Analgesic Effect of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) leaf extract: in vivo and in silico studies	The 3 rd International Conference on Life Sciences and Technology,	Malang State University, Malang, 2020
16	Inhibitory activity of Urena lobata leaf extract on alpha-amylase and alpha glucosidase: in vitro and in silico approach	The 1 st International Conference of Pharmacy and Health Sciences, 3 rd Joint Conference UNAIR-USM	Faculty of Pharmacy, Airlangga University, 2020
17	Anti-inflammatory activity of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) leaf extract and its fraction by protein denaturation inhibition test.	International Graduate Student on Pharmacuetical Sciences	Faculty of Pharmacy, UNAIR, Surabaya, 2021
18	Antioxidant activity of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) leaf fractions and analysis of their total phenol content	1 st International Conference on Medical Plant, 62 nd Meeting of Working Group on Medicinal Plant and Traditional Medicine	Faculty of Pharmacy, UNEJ, Jember, 2022
19	<i>In vitro</i> and <i>in silico</i> studies of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) leaf extract on inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) as potential anti-inflammatory	Asian Symposium on Medicinal Plants, Spices and Others Natural Product (ASOMPS-XVIII)	Sasana Budaya Ganesa, Bandung Institute of Technology, 2023
20	Pulutan (<i>Urena lobata</i>) leaf and its constituents inhibit nitric oxide production in interleukin (IL)-1 β treated hepatocyte: in vitro and in silico approach	8 th International Conference on Pharmacy and Advanced Pharmaceutical Science	Faculty of Pharmacy, UGM, Yogyakarta, 2023

21	Anti-diabetic activity of Pulutan (<i>Urena lobata</i>) leaf fractions by alpha-glucosidase Inhibition	International Seminar and Expo on Jamu and Biotechnology	Faculty of Pharmacy, University of Pajajaran, Bandung, 2024
22	Antidiabetic potency of Yellow root (<i>Fibraurea tinctoria</i>) extract and its analysis using bioinformatics study	2 nd Malang International Conference on Herbs and Toxicant	Faculty of Medicine, University of Islam Malang Malang, 2025
23	Potensi Ekstrak Daun Gedi (<i>Abelmoschus manihot</i> (L.) Medik) Terhadap Sel T CD-11 dan Interferon-gama Tikus Model Diabetes	Pertemuan Ilmiah Tahunan, Ikatan Apoteker Indonesia (PIT-IAI)	Ikatan Apoteker Indonesia, Makasar, 2025
24	Anti-biofilm activity of extract and fraction of yellow root (<i>Fibraurea tinctoria</i>) on <i>Staphylococcus aureus</i> (Studi <i>in vitro</i> and <i>in silico</i>)	Seminar Nasional Bioteknologi XI	Pusat Studi Bioteknologi, Pasca Sarjana, UGM, Yogyakarta, 2025