



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS FARMASI

Gedung Nanizar Zaman Joenoes, Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo, Surabaya 60115 Telp. 031-5933150 Fax. 031-5935249
Website : <http://ff.unair.ac.id> – Email : info@ff.unair.ac.id

SURAT KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOMOR:13/UN3.1.5/2021

tentang

PENETAPAN TIM PENGUJI UJIAN DISERTASI TERBUKA
MAHASISWA PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU FARMASI
SEMESTER GASAL TAHUN 2020/2021

DEKAN FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

- Menimbang** : a. Bahwa untuk penyelenggaraan Ujian Disertasi Terbuka Mahasiswa Program Studi Doktor Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, perlu dibentuk Tim Penguji Ujian Disertasi Terbuka.
b. Bahwa untuk keperluan tersebut di atas perlu diterbitkan Surat Keputusan Dekan.
- Mengingat** : 1. Undang-Undang Republik Indonesia nomor 20 tahun 2003, tentang Sistem Pendidikan Nasional
2. Undang-Undang nomor 14 tahun 2005, tentang Guru dan Dosen
3. Undang – Undang nomor 12 tahun 2012, tentang Pendidikan Tinggi
4. Peraturan Pemerintah nomor 57 tahun 1954, tentang Pendirian Universitas Airlangga
5. Keputusan Menteri PTIP nomor 64 tahun 1965, tentang Pendirian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
6. Peraturan Pemerintah nomor 30 tahun 2006 tentang Penetapan Universitas Airlangga sebagai Badan Hukum Milik Negara
7. Peraturan Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga nomor 12/P/MWA-UA/2008, tentang Anggaran Rumah Tangga Universitas Airlangga
8. Peraturan Rektor Universitas Airlangga nomor 42 Tahun 2016 tentang Organisasi dan Tata Kerja Universitas Airlangga;
9. Keputusan Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga Nomor 3/H3.MWA/K/2020 tentang Pengangkatan Rektor Universitas Airlangga Periode 2020-2025;
10. Keputusan Rektor Universitas Airlangga No. 726/UN3/2020, tentang Pengangkatan Dekan Fakultas, Direktur Sekolah Pascasarjana dan Direktur Rumah Sakit Universitas Airlangga Periode 2020-2025;
11. Keputusan Rektor Universitas Airlangga nomor 1476/H3/KR/2009 tanggal 23 November 2009, tentang Pembukaan Program Studi Doktor Ilmu Farmasi pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga
12. Keputusan Rektor Universitas Airlangga nomor 13/H3/PR/2011 tanggal 20 Juni 2011, tentang Pengelolaan Pendidikan Program Magister dan Program Doktor Universitas Airlangga



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS FARMASI

Gedung Nanizar Zaman Joenoes, Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo, Surabaya 60115 Telp. 031-5933150 Fax. 031-5935249
Website : <http://ff.unair.ac.id> – Email : info@ff.unair.ac.id


LANJUTAN

13. Keputusan Rektor Universitas Airlangga nomor 20/H3/PR/2012 tanggal 05 Januari 2012, tentang Pelimpahan Pengelolaan Penyelenggaraan Pendidikan Program Doktor dari Program Pascasarjana ke Fakultas di Lingkungan Universitas Airlangga
14. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 21 Tahun 2014 tanggal 30 Juni 2014, tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga.

MEMUTUSKAN

- Menetapkan : Mengangkat Tim Penguji Ujian Disertasi Terbuka Mahasiswa Program Studi Doktor Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Semester Gasal Tahun 2020/2021 dengan Susunan Ketua dan Anggota seperti tercantum dalam lampiran Surat Keputusan ini;
- Pertama
- Kedua : Tim Penguji Ujian Disertasi Terbuka bertugas:
1. Memeriksa dan menilai Naskah Disertasi yang diajukan oleh Calon Doktor sesuai dengan Pedoman Penilaian Disertasi Terbuka.
 2. Melaksanakan ujian Disertasi Terbuka sesuai dengan Pedoman Pelaksanaan Ujian Disertasi Terbuka.
 3. Melaksanakan evaluasi ujian Disertasi Terbuka
- Ketiga : Biaya terkait dengan Surat Keputusan ini dibebankan pada RKAT Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Keempat : Surat Keputusan ini berlaku untuk Semester Gasal Tahun 2020/2021 dengan ketentuan apabila dikemudian hari terdapat kekeliruan dan atau kekurangan akan diperbaiki sebagaimana mestinya.

Ditetapkan : DI SURABAYA
Pada tanggal 8 Februari 2021
Dekan


Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D
NIP. 19701022-199512 1 001

Tembusan Yth. :

- KPS. Doktor Ilmu Farmasi
- Kabag. Akademik Fakultas Farmasi Unair
- Ketua Departemen di Lingkungan Fakultas Farmasi Unair
- Kasubag Keuangan & SDM Fakultas Farmasi Unair
- Arsip



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS FARMASI

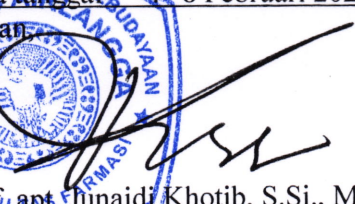
Gedung Nanizar Zaman Joenoes, Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo, Surabaya 60115 Telp. 031-5933150 Fax. 031-5935249
Website : <http://ff.unair.ac.id> – Email : info@ff.unair.ac.id

LAMPIRAN SURAT KEPUTUSAN
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Nomor : 13/UN3.1.5/2021
Tanggal : 8 Februari 2021

PENETAPAN TIM PENGUJI UJIAN TERBUKA DISERTASI
MAHASISWA PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU FARMASI
SEMESTER GASAL TAHUN 2020/2021

NO	NAMA PENGUJI	STATUS	NAMA/ NIM YANG DIUJI	JUDUL DISERTASI
1.	Prof. Dr. apt. Djoko Agus Purwanto, M.Si	Ketua	Nuri Nim.051317097301	Mekanisme Aksi Anti- Obesitas Isolat Tilirosida Dari Daun Jati Belanda (G.Ulmifolia Lam.): Studi Inhibisi Terhadap Lipase Pankreas dan Adipogenesis.
2.	Prof. Dr. apt. Sukardiman, MS	Anggota		
3.	Prof. Dr. apt. Bambang Prajogo EW, MS	Anggota		
4.	Prof. Dr. apt. Siswandono, MS	Anggota		
5.	Prof. Dr. apt. Suko Hardjono, MS	Anggota		
6.	Prof. Dr. apt. Suharjono, MS	Anggota		
7.	Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D	Anggota		
8.	apt. Ari Satia Nugraha, SF., GDipSc., MSc- res., Ph.D.	Anggota		
9.	Dr. apt. Wiwied Ekasari, M.Si	Anggota		
10.	apt. Rr. Retno Widyowati, S.Si., M.Pharm., Ph.D	Anggota		

Ditetapkan : DI SURABAYA
Pada tanggal : 8 Februari 2021
Dekan



Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D
NIP. 19701022 199512 1 001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

FAKULTAS FARMASI

Gedung Nanizar Zaman Joenoes, Kampus C UNAIR Jl. Mulyorejo, Surabaya 60115

Telp. 031-5933150, Fax. 031-5935249

Website : <http://www.ff.unair.ac.id>; Email : info@ff.unair.ac.id

Nomor : 219/UN3.1.5/PPd/2021

5 Februari 2021

Lamp. : 1 (satu) buku

Perihal : **Undangan Penyanggah Ujian Terbuka**

An. NURI

Kepada, Yth :

apt. Rr. Retno Widyowati, S.Si., M.Pharm., Ph.D

Sukolilo Park Regency F - 11

Jl. Keputih Tegal Timur

Surabaya

Dengan Hormat,

Sehubungan dengan selesainya Penulisan Penelitian Disertasi dari Mahasiswa Program Doktor Program Studi Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas nama **NURI**, maka bersama ini kami mengharap kehadiran Saudara sebagai Penyanggah Ujian Doktor Terbuka yang akan diselenggarakan pada:

Hari, tanggal : **Senin, 8 Februari 2021**

Pukul : 09.00-12.00 Wib

Tempat : Online Work From Home (WFH)

Link Zoom : Meeting ID 916 7566 6116, Passcode 866708

Atas perhatian dan kehadiran Bapak/Ibu, kami sampaikan terima kasih



Dekan

Prof. apt. Junaidi Khotib, M.Kes., Ph.D

NIP. 19701022 199512 1 001

Catatan :

1. Dimohon hadir 10 menit sebelum acara dimulai
2. Promotor, Ko Promotor, Tim Penyanggah dan Und Akademik menggunakan Pakaian Sipil Lengkap (Jas)
3. Khusus Undangan Akademik Mahasiswa Unair menggunakan Jas Almamater

RINGKASAN DISERTASI

**MEKANISME AKSI ANTI-OBESITAS TILIROSIDA
HASIL ISOLASI DARI DAUN JATI BELANDA (*Guazuma
ulmifolia* Lamk.): STUDI INHIBISI TERHADAP LIPASE
PANKREAS DAN ADIPOGENESIS**



NURI

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

RINGKASAN DISERTASI

**MEKANISME AKSI ANTI-OBESITAS TILIROSIDA
HASIL ISOLASI DARI DAUN JATI BELANDA (*Guazuma
ulmifolia* Lamk.): STUDI INHIBISI TERHADAP LIPASE
PANKREAS DAN ADIPOGENESIS**



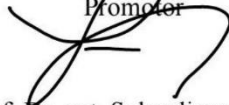
**NURI
NIM. 051317097301**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

Naskah Ringkasan Disertasi ini telah disetujui
Pada tanggal: 8 Februari 2021

Oleh:
Promotor



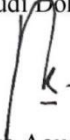
Prof. Dr. apt. Sukardiman, M.S.
NIP. 196301091988101001

Ko-promotor



Prof. Dr. apt. Bambang Prajogo E.W., M.S.
NIP. 195612171985031004

Mengetahui,
Ketua Program Studi Doktor Ilmu Farmasi



Prof. Dr. apt. Djoko Agus Purwanto, M.Si.
NIP. 195908051987011001

Disertasi ini telah diuji pada Ujian Disertasi Tertutup

Tanggal 30 Desember 2020

=====

PANITIA PENGUJI UJIAN DISERTASI TERTUTUP

Ketua : Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S.

- Anggota :
1. Prof. Dr. apt. Sukardiman, M.S.
 2. Prof. Dr. apt. Bambang Prajogo E.W., M.S.
 3. Prof. Dr. apt. Muhamad Zainuddin
 4. Dr. apt. Ika Puspita Sari, M.Si.
 5. Dr. apt. Aty Widyawaruyanti, M.Si.
 6. Apt. Suciati, S.Si., M.Phil., Ph.D
 7. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Nomor : 207/UN3.1.5/2020
Tanggal : 30 Desember 2020

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan hidayahNya sehingga kami dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini, sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Doktor Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Dengan selesainya disertasi ini, perkenankan penulis menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada:

Prof. Dr. apt. Sukardiman, M.S., promotor yang dengan tulus dan penuh kesabaran serta perhatian telah banyak memberikan bimbingan, wawasan, arahan, saran, nasehat, koreksi, dorongan semangat dan segenap ilmunya yang sangat bermanfaat kepada penulis, sejak penulis mulai mengikuti pendidikan S3 sampai dengan selesainya penyusunan naskah disertasi ini. Banyak pelajaran berharga yang penulis dapatkan dari beliau, terutama tentang ketekunan dan kesabaran dalam menghadapi setiap permasalahan.

Prof. Dr. apt. Bambang Prajogo E.W., M.S., ko-promotor yang dengan tulus dan penuh kesabaran telah banyak memberikan bimbingan, wawasan, arahan, saran, nasehat, koreksi, dan dorongan semangat agar penulis segera menyelesaikan pendidikan S3. Dari beliau penulis banyak mendapatkan pelajaran tentang kedisiplinan dan keharusan untuk membuat rencana dan bagaimana seharusnya melaksanakan rencana tersebut.

Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S., Prof. Dr. apt. Muhamad Zainuddin, Dr. apt. Ika Puspita Sari, M.Si., Dr. apt. Aty Widyawaryanti, M.Si., Apt. Suciati, S.Si., M.Phil., Ph.D. dan Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si. selaku panitia penguji disertasi tertutup yang dengan tulus telah memberikan saran, koreksi dan arahan yang sangat bermanfaat kepada penulis, sejak awal pelaksanaan penelitian sampai dengan selesainya penyusunan naskah disertasi ini.

Rektor Universitas Jember, Dr. Ir. Iwan Taruna, M.Eng. dan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Apt. Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., yang telah memberikan izin kepada penulis untuk menempuh pendidikan Progam Doktor.

Pemerintah Republik Indonesia cq. Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi yang telah memberikan beasiswa dan dana hibah Doktor kepada penulis untuk biaya selama pendidikan dan penyelesaian disertasi.

Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, yang telah mengizinkan penulis untuk mengikuti pendidikan pada Program Studi Doktor Ilmu Farmasi di Universitas Airlangga hingga selesai.

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. apt. Junaidi Khotib, M.Kes., Ph.D., yang telah mengizinkan dan memberi kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan Doktor Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Ketua Program Studi Doktor Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Prof. Dr. apt. Djoko Agus Purwanto, M.Si. yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan doktor ilmu farmasi.

Kepada istriku Dyah Ervi Sri Sukeksi dan buah hatiku (Radhi, Rania, dan Ruzain), ayah sampaikan terima kasih atas dorongan, kesabaran dan do'a yang diberikan terus-menerus.

Teman-teman sesama mahasiswa S3 di Program Studi Doktor Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Dr. apt. Sahat Saragih, M.Si., Dr. apt. Suzana, M.Si., Dra. apt. Endang Susilowati, M.Si., Dr. apt. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Dr. apt. Tri Widiandani, S.Si., Sp.FRS., Dr. Misgiati, dan Dr. apt. Agriana RH., S.Si., M.Si. terimakasih atas kebersamaannya.

Dan semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu-persatu, yang telah banyak membantu penulis untuk penyelesaian pendidikan doktor.

Surabaya, 8 Februari 2021

Penulis

ABSTRACT

MECHANISM OF ACTION FOR ANTI-OBESITY OF TILIROSIDE FROM JATI BELANDA (*guazuma ulmifolia* Lamk.) LEAVES: INHIBITION STUDY ON PANCREATIC LIPASE AND ADIPOGENESIS

Nuri

Pancreatic lipase and adipogenesis inhibition are two of the anti-obesity mechanisms. Inhibition of pancreatic lipase causes a decrease in the hydrolysis of fat into free fatty acids and glycerol so that the absorption of fat decreases. Adipogenesis inhibition results in reduced proliferation and differentiation of preadipocytes.

G. ulmifolia Lamk. leaves have been used traditionally to treat obesity. One of the essential compounds in *G. ulmifolia* Lamk. leaves is tiliroside, which is classified as flavonol. Some evidence suggests that flavonols can inhibit pancreatic lipase and adipogenesis. This study aimed to isolate the tiliroside and test its inhibition of pancreatic lipase *in silico* and *in vitro* as well as adipogenesis inhibition *in vitro*.

The compound isolated from *G. ulmifolia* Lamk. Leaves was identified as kaempferol-3- β -D-(6"-O-*p*-coumaroil)-glucopyranoside or tiliroside based on identification results using HPLC-DAD, LC-MS/MS, and proton NMR 400 MHz. This compound could inhibit the proliferation and differentiation of preadipocytes *in vitro*. The results of the *in silico* lipase inhibition test using AutoDock 1.5.6 showed that the free energy binding estimation of tiliroside with lipase was lower than orlistat, which was -3.44 and -1.11 kcal/mol, respectively. So that the tiliroside bond with lipase was more stable. It was predicted that lipase inhibition activity of tiliroside was greater than orlistat.

The results of lipase inhibitory activity test *in vitro* showed that extract and fractions of chloroform, ethyl acetate, and water had lipase inhibition activity with IC₅₀ values respectively 526.697 \pm 93.306, 471.416 \pm 55.317, 250.292 \pm 14,117, 765,266 \pm 102.3209 μ g/mL. Likewise, tiliroside and orlistat have IC₅₀ values of 41.615 \pm 6.717 μ g/mL (0.07 \pm 0.011mM) and 160.363 \pm 10.176 (0.323 \pm 0.020 mM), respectively. These results are consistent with the *in silico* lipase inhibition test.

Based on these results, it can be suggested that the compound isolated from *G. ulmifolia* Lamk. leaves identified as kaempferol-3- β -D-(6"-O-*p*-cumaroil)-glucopyranoside. This compound could inhibit the

proliferation and differentiation of preadipocytes and inhibit lipase activity. *In silico*, the inhibition of lipase activity was caused by the bonding between the tiliroside and the amino acids in the lipase enzyme, which are His30, Ile33, Leu34, Leu36, and Ser 37.

Key words: tiliroside, inhibition, pancreatic lipase, adipogenesis

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	iii
Penetapan Panitia Penguji	iv
Ucapan Terima Kasih	v
<i>Abstract</i>	vii
DAFTAR ISI	ix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Jati belanda (<i>Guazuma ulmifolia</i> Lamk.).....	6
2.2 Obesitas.....	8
2.3 Flavonoid.....	18
2.4 Tilirosida.....	20
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	22
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	22
3.2 Hipotesis Penelitian.....	23
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	24
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	24
4.2 Tahapan Penelitian	24
4.3 Analisis Statistik.....	24
BAB 5 DATA DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN	26
5.1 Ekstraksi, Fraksinasi, dan Subfraksinasi	26
5.2 Isolasi dan Identifikasi Isolat	28
5.3 Aktivitas Inhibisi Proliferasi dan Diferensiasi	33
5.4 Aktivitas Inhibisi Lipase <i>In silico</i>	34
5.5 Aktivitas Inhibisi Lipase <i>In vitro</i>	37
BAB 6 PEMBAHASAN.....	38
BAB 6 PENUTUP.....	45
6.1 Kesimpulan.....	45
6.2 Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
RIWAYAT HIDUP.....	55

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tanaman obat telah menjadi sumber bahan dalam pengobatan berbagai penyakit selama beberapa ribu tahun (Fitzgerald *et al.*, 2020). Tidak kurang dari 85% penduduk dunia menggunakan tanaman obat sebagai sumber utama untuk menjaga kesehatan (Pešić, 2015). Dalam beberapa dekade terakhir, semakin banyak masyarakat yang menggunakan tanaman obat untuk mencegah maupun mengobati penyakit serta untuk menjaga kesehatan. Pemakaian obat-obatan dari tanaman ini dapat bertahan selama ribuan tahun karena telah teruji manfaat dan keamanannya pada manusia. Alasan lainnya adalah murah, toleransibilitas yang tinggi, efek samping sedikit, serta dapat diperbarui (Chandrika *et al.*, 2016).

Indonesia dikenal memiliki kekayaan biodiversitas tanaman dan beberapa diantaranya merupakan tanaman obat. Terdapat sekitar 6000 spesies tanaman yang digunakan untuk mencegah dan mengobati penyakit (Elfahmi *et al.*, 2014). Penggunaan tanaman obat ini sudah dikenal sejak kerajaan Hindu-Jawa, sekitar abad ke-5 Masehi (Sutarjadi *et al.*, 2002). Sampai saat ini masyarakat Indonesia terutama di daerah pedesaan masih menggunakan tanaman obat untuk mengobati penyakit. Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan 24,6% masyarakat memanfaatkan tanaman obat keluarga. Industri obat tradisional juga menunjukkan pertumbuhan 25-30% per tahun (Elfahmi *et al.*, 2014).

Salah satu tanaman yang digunakan untuk pengobatan tradisional adalah jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.). Daun *G. ulmifolia* Lamk. telah digunakan secara tradisional untuk menurunkan berat badan (obesitas) dan mengurangi kadar lemak yang berlebihan (hiperlipidemia) (Mardiswojo dan Rajakmangunsudarso, 1985). Beberapa hasil penelitian mendukung penggunaan tersebut. Pemberian serbuk efervesen dengan dosis yang setara dengan 250 mg ekstrak/kg berat badan dapat menurunkan berat badan mencit obesitas secara signifikan (Sumaiyah *et al.*, 2018). Secara *in vitro* ekstrak etanol daun jati belanda dapat menghambat aktivitas enzim lipase (Iswantini *et al.*, 2011). Selain itu, ekstrak daun jati belanda memiliki aktivitas anti-

adipogenesis dengan cara menekan ekspresi faktor transkripsi C/EBP α dan PPAR γ (Hidayat *et al.*, 2016).

Ekstrak daun *G. ulmifolia* Lamk. mengandung senyawa-senyawa asam klorogenat, asam kafeat, prosianidin B-2, prosianidin B-5, prosianidin C-1, katekin, kampferol, rutin, kuersetin, kuersitrin, luteolin, apigenin, kumarin, tilirosida, kafein, teobromin, kolistin, kolatanin (Damor *et al.*, 2018; Morais *et al.*, 2017; Calixto Junior *et al.*, 2016; Depkes RI, 2008). Di antara senyawa-senyawa tersebut, ada beberapa senyawa yang termasuk dalam kelompok flavonoid. Salah satu senyawa flavonoid tersebut adalah tilirosida. Senyawa ini termasuk kelompok flavonoid sub kelompok flavonol dan menjadi marker daun *G. ulmifolia* Lamk. (Depkes, 2008).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa flavonol tertentu dapat menghambat aktivitas enzim lipase. Sebagai contoh, rutin menunjukkan hambatan terhadap lipase pankreas dengan IC₅₀ 258 μ M (Itoh *et al.*, 2019). Sedangkan galangin dapat menghambat aktivitas enzim lipase dengan IC₅₀ sebesar 48,2 mg/mL (Kumar dan Alagawadi, 2013). Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa beberapa flavonol menunjukkan aktivitas inhibisi lipase, yaitu galangin, kaemferol, mirisetin, dan isokuersitrin dengan nilai IC₅₀ antara 25 – 337,5 μ M (Buchholz dan Melzig, 2015)

Senyawa flavonol juga dapat menekan adipogenesis. Hasil studi menunjukkan bahwa kuersetin dengan konsentrasi 200 μ M dapat menghambat proliferasi dan diferensiasi kultur preadiposit *Rattus norvegicus* strain Wistar. Hambatan ini diperantarai oleh penurunan ekspresi C/EBP- α (Ratnawati *et al.*, 2014). Demikian juga mirisetin, dengan konsentrasi 30 μ M dapat menghambat diferensiasi adiposit melalui penurunan ekspresi PPAR γ dan C/EBP α (Bin and Choi, 2012).

Berdasarkan hasil-hasil penelitian tersebut, senyawa tilirosida diduga memiliki peran pada aktivitas anti-obesitas daun *G. ulmifolia* Lamk. Aktivitas tersebut melalui mekanisme menekan adipogenesis dan menghambat aktivitas enzim lipase. Penekanan adipogenesis dapat mengurangi terbentuknya jaringan lemak. Sedangkan hambatan terhadap enzim lipase dapat mengurangi absorpsi lemak di dalam saluran pencernaan.

Mekanisme hambatan lipase merupakan strategi terpenting dalam pencegahan dan pengobatan obesitas karena dapat mengurangi penyerapan lemak tanpa mempengaruhi sistem susunan saraf pusat (Birari and Bhutani, 2007). Demikian juga hambatan terhadap pembentukan sel lemak baru (adipogenesis). Hambatan adipogenesis terjadi di dalam calon sel lemak, yakni mempengaruhi perbanyakan dan pematangan sel lemak. Selain kedua mekanisme tersebut, ada mekanisme lain untuk pengobatan obesitas, misalnya dengan cara mengurangi nafsu makan. Stimulasi sistem saraf simpatis menyebabkan aktivasi reseptor β 1-, β 2-, β 3- dan α -adrenergik dan selanjutnya mengakibatkan penurunan nafsu makan. Tetapi stimulasi reseptor adrenergik ini juga mengakibatkan peningkatan tekanan darah, peningkatan denyut jantung (reseptor β 1), peningkatan kontraksi otot polos, dan tremor (reseptor β 2) (Vermaak *et al.*, 2011). Efek-efek ini merupakan hal yang tidak diinginkan.

Untuk memprediksi aktivitas tilirosida dalam menghambat lipase pankreas dapat dilakukan secara *in silico*. Hal ini dapat dilakukan dengan cara *molecular docking*, yaitu teknik komputasi untuk mempelajari konfigurasi kompleks antarmolekul dari satu molekul yang lebih kecil (ligan atau obat) dengan molekul yang lebih besar (reseptor atau enzim). Skor tertentu (biasanya disebut *docking score*) diberikan ke setiap orientasi ligan yang terikat di situs aktif. Skor ini kemudian dapat digunakan untuk mengevaluasi potensi afinitas ligan-protein, yang pada akhirnya mengarah pada prediksi aktivitas biologis suatu ligan terhadap protein tertentu (Tripathi *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini diisolasi senyawa tilirosida yang terdapat dalam daun *G. ulmifolia* Lamk. dan diuji pengaruhnya terhadap adipogenesis dan enzim lipase pankreas. Isolasi dilakukan dalam beberapa tahap, yaitu fraksinasi, sub fraksinasi dan isolasi senyawa tilirosida. Uji hambatan proliferasi dan diferensiasi preadiposit oleh isolat tilirosida dilakukan secara *in vitro*. Sedangkan uji hambatan lipase dilakukan *in silico* dan *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan beberapa permasalahan penelitian berikut ini.

- (1) Apakah isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dapat menghambat proliferasi dan diferensiasi preadiposit?
- (2) Apakah isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dapat menghambat aktivitas enzim lipase secara *in silico*?
- (3) Apakah isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dapat menghambat aktivitas enzim lipase secara *in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

Secara umum tujuan penelitian ini adalah untuk mengisolasi senyawa tilirosida yang dapat menghambat aktivitas lipase serta proliferasi dan diferensiasi adiposit. Sedangkan secara khusus, penelitian ini bertujuan untuk:

- (1) Membuktikan aktivitas isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dalam menghambat proliferasi dan diferensiasi preadiposit.
- (2) Membuktikan aktivitas isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dalam menghambat aktivitas enzim lipase secara *in silico*.
- (3) Membuktikan aktivitas isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dalam menghambat aktivitas enzim lipase secara *in vitro*.

1.4 Manfaat penelitian

Secara teoritis dan praktis, hasil penelitian ini diharapkan memiliki manfaat sebagai berikut.

1.4.1 Manfaat teoritis

- (1) Memberikan informasi ilmiah bahwa senyawa tilirosida yang terdapat dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. berperan sebagai antiobesitas.
- (2) Memberikan informasi ilmiah tentang mekanisme kerja senyawa tersebut melalui hambatan terhadap aktivitas enzim lipase serta proliferasi dan diferensiasi adiposit.

1.4.2 Manfaat praktis

- (1) Daun *G. ulmifolia* Lamk. yang mengandung senyawa aktif tilirosida dapat digunakan sebagai sediaan herbal terstandar.
- (2) Senyawa tilirosida yang diisolasi dari ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dapat digunakan untuk bahan aktif sediaan antiobesitas yang bekerja dengan cara menghambat enzim lipase dan menekan adipogenesis.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.)

Habitus *G. ulmifolia* Lamk. berupa pohon dengan tinggi ± 20 m. Batangnya keras, bulat, permukaan kasar, banyak alur, berkayu, bercabang, hijau keputih-putihan. Daun tunggal, bulat telur, permukaan kasar, tepi bergerigi, ujung runcing, pangkal berlekuk, pertulangan menyirip, berseling, panjang 4-22,5 cm, lebar 2-10 cm, warna hijau. Bunga tunggal, bulat, tumbuh di ketiak daun, tangkai 1-1,5 cm, hijau muda (Gambar 2.1). Buah bulat, keras, permukaan berduri, hitam. Biji kecil-kecil, keras, diameter ± 2 mm, coklat muda. Akar tunggang warna putih kecoklatan (Sherley, 2008).



Gambar 2.1. Daun *G. ulmifolia* Lamk. (a), daun yang telah dikeringkan (b), dan daun kering yang telah dihaluskan (c).

2.1.1 Klasifikasi, sinonim, dan nama daerah

Guazuma ulmifolia Lamk. memiliki sinonim *Guazuma tomentosa* Kunth. dan diklasifikasikan sebagaimana berikut ini (LIPI, 2015).

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Dilleniidae
Bangsa	: Malvales
Suku	: Sterculiaceae
Marga	: <i>Guazuma</i>
Jenis	: <i>Guazuma ulmifolia</i> Lmk.

Nama daerah *G. ulmifolia* Lamk. adalah jati belanda (Melayu), jati londo (Jawa Tengah). *G. tomentosa* adalah sinonim dari *G. ulmifolia* Lamk.

2.1.2 Kandungan kimia dan bioaktivitas

Daun *G. ulmifolia* Lamk. mengandung senyawa-senyawa alkaloid, tannin, saponin, flavonoid, terpenoid, glikosida, dan steroid (Patil and Biradar, 2013). Hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Iswantini *et al.* (2011) pada simplisia, ekstrak air dan ekstrak etanol daun jati belanda menunjukkan bahwa senyawa yang dominan adalah flavonoid dan tanin.

Menurut Sharma dan Prasad (2014) daun *G. ulmifolia* Lamk. mengandung oktakosanol, taraxerol, friedelin, Karyopilen, Katekin, β -sitosterol, kamferol, farnesol, precocene, asam kaurenoat, procyanidin B-2, procyanidin B-5, procyanidin C-1, selain itu juga mengandung tilirosida (Depkes RI, 2008).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Adnyana *et al.*, (2013) menunjukkan bahwa ekstrak air daun *G. ulmifolia* Lamk. dengan dosis 50 mg/kg bb dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit diabetes secara signifikan (57%) dibandingkan kelompok kontrol negatif. Ekstrak tersebut dengan dosis yang sama juga dapat menghambat peningkatan kadar kolesterol total dan LDL tikus Wistar hiperlipidemia (Sukandar *et al.*, 2009). Hal yang sama juga ditunjukkan pada hasil penelitian Sari *et al.*, (2013), ekstrak air dan ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dosis 59,6 dan 69,1 mg/kg bb mampu menurunkan kadar kolesterol total tikus Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak masing-masing sebesar 17 dan 23%. Ekstrak air daun *G. ulmifolia* Lamk. memberikan efek antidiabetes dengan merangsang penyerapan glukosa pada kedua sel adiposit sensitif dan resisten insulin tanpa menginduksi adipogenesis (Alonso-Castro dan Salazar-Olivo, 2008). Ekstrak diklorometana dan etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. memiliki potensi sebagai hepatoprotektor pada tikus Wistar yang diinduksi dengan CCl₄. Senyawa flavonoid dan tannin yang terdapat didalamnya dapat bertindak sebagai hepatoprotektor (Sharma dan Prasad, 2013). Ekstrak etanol daun dan bunga *G. ulmifolia* Lamk. dapat melindungi mukosa lambung terhadap efek merugikan dari NSAID terutama oleh mekanisme anti-inflamasi dan peredaman radikal

bebas (Berenguer *et al.*, 2007). Fraksi prosianidin yang diperoleh dari ekstrak aseton kulit batang *G. ulmifolia* Lamk. memiliki sifat antihipertensi yang bertahan sampai 50 jam pada dosis tunggal 10 mg/kg berat badan, yang disebabkan oleh vasodilatasi aktif (Magos *et al.*, 2008).

2.5 Obesitas

Obesitas dan *overweight* diartikan sebagai akumulasi lemak berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan. Obesitas dan *overweight* merupakan penyebab utama terjadinya penyakit kronis yang berhubungan dengan diet, meliputi diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskular, hipertensi dan stroke, serta bentuk-bentuk kanker tertentu. Kondisi tersebut memiliki konsekuensi bagi kesehatan, mulai dari kondisi kronis yang dapat mengurangi kualitas hidup sampai peningkatan risiko kematian dini (WHO, 2003; WHO, 2015).

Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah indeks sederhana dari berat dan tinggi badan yang biasa digunakan untuk mengklasifikasikan kurus, *overweight* dan obesitas pada orang dewasa. IMT didefinisikan sebagai berat dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi dalam meter (kg/m^2). Klasifikasi kurus, *overweight* dan obesitas berdasarkan IMT secara internasional adalah sebagai berikut (Tabel 2.3).

Tabel 2.1 Klasifikasi obesitas berdasarkan IMT.

Klasifikasi	IMT (kg/m^2)
<i>Underweight</i>	<18.50
Sangat kurus	<16.00
Kurus	16.00 - 16.99
Agak kurus	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99
<i>Overweight</i>	≥ 25.00
Praobesitas	25.00 - 29.99
Obesitas	≥ 30.00
Obesitas kelas I	30.00 - 34.99
Obesitas kelas II	35.00 - 39.99
Obesitas kelas III	≥ 40.00

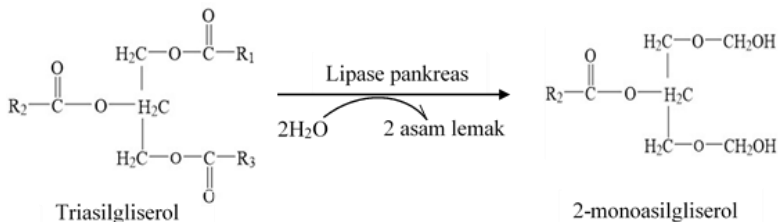
2.5.1 Metabolisme lipid

Lipid merupakan sekelompok molekul organik heterogen yang tidak larut dalam air (hidrofobik). Karena sifatnya yang tidak larut dalam air, lipid tubuh umumnya ditemukan terpisah-pisah, seperti dalam membran atau tetesan triasilgliserol dalam adiposit putih. Asupan rata-rata harian lipid oleh orang dewasa sekitar 81 gram. Lebih dari 90% asupan lipid adalah triasilgliserol.

Pencernaan lipid dimulai di lambung, dikatalisis oleh lipase lingual yang berasal dari kelenjar di bagian belakang lidah. Molekul triasilgliserol, terutama yang mengandung asam lemak dengan panjang rantai pendek atau menengah (kurang dari 12 karbon, seperti yang ditemukan dalam lemak susu), adalah target utama enzim ini. Triasilgliserol yang sama ini juga terdegradasi oleh lipase lambung yang disekresikan oleh mukosa lambung. Kedua enzim ini relatif stabil terhadap asam, dengan pH optimal dari pH 4 hingga pH 6. Tetapi degradasi triasilgliserol oleh lipase lingual dan lipase lambung relatif sedikit yakni 10-30% (Liu *et al.*, 2020).

Di duodenum terjadi proses emulsifikasi lipid. Emulsifikasi ini meningkatkan luas permukaan tetesan lipid hidrofobik sehingga enzim pencernaan yang bekerja pada antarmuka tetesan dapat bekerja secara efektif. Emulsifikasi dilakukan dengan dua mekanisme komplementer, yaitu penggunaan sifat deterjen pada garam empedu, dan pencampuran mekanis akibat gerakan peristaltik.

Triasilgliserol didegradasi oleh lipase pankreas yang secara spesifik memutus asam lemak pada karbon 1 dan 3. Hasil proses hidrolisis ini adalah campuran 2-monoasilgliserol dan asam lemak bebas (Gambar 2.2).



Gambar 2.2 Hidrolisis triasilgliserol oleh lipase pankreas.

Proses penyerapan lemak di pengaruhi oleh garam empedu. Pada saat konsentrasi garam empedu ini cukup tinggi di dalam air maka akan mempunyai kecendrungan membuat misel. Misel ini terbentuk karena setiap molekul garam empedu tersusun dari sebuah inti sterol yang sangat larut lemak dan satu gugus polar yang sangat larut air. Inti sterol ini membentuk gumpalan lemak kecil di tengah misel dan gugus polar garam empedu yang menonjol keluar untuk menutupi permukaan misel.

Partikel-partikel ini mendekati tempat penyerapan lipid, yaitu *brush border* sel-sel epitel usus untuk di absorpsi ke sel mukosa. Setelah itu garam empedu akan di lepaskan untuk dipakai kembali dalam proses pengangkutan berikutnya.

Campuran lipid yang diserap oleh sel mukosa bermigrasi ke retikulum endoplasma tempat biosintesis lipid berlangsung. Asam lemak pertama-tama diubah menjadi bentuk teraktivasi oleh *fatty acyl-CoA synthetase* (tiokinase). 2-monoasilgliserol yang diserap oleh sel mukosa diubah menjadi triasilgliserol oleh kompleks enzim monoasilgliserol asiltransferase dan diasilgliserol asiltransferase.

Triasilgliserol yang baru disintesis ulang bersifat sangat hidrofobik dan menggumpal dalam lingkungan berair. Oleh karena itu, perlu dikemas sebagai partikel tetesan lipid yang dikelilingi oleh lapisan tipis yang terdiri dari fosfolipid, kolesterol tidak teresterifikasi, dan molekul protein khusus yaitu apolipoprotein B-48. Lapisan ini menstabilkan partikel dan meningkatkan kelarutannya, sehingga mencegah terjadinya penggabungan beberapa partikel. Partikel dilepaskan dengan cara eksositosis dari enterosit ke pembuluh limfatik. Partikel-partikel ini di disebut kilomikron. Kilomikron mengikuti sistem limfatik dan kemudian dibawa ke aliran darah melalui vena subklavia kiri.

Triasilgliserol yang terkandung dalam kilomikron dipecah terutama di kapiler otot rangka dan jaringan adiposa. Triasilgliserol dalam kilomikron didegradasi menjadi asam lemak bebas dan gliserol oleh lipoprotein lipase (Harvey, 2011).

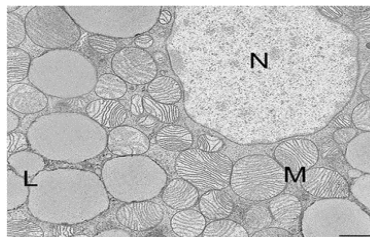
2.5.2 Jaringan adiposa

Jaringan adiposa terdapat pada semua spesies mamalia. Penyusun utama jaringan adiposa adalah sel-sel adiposit. Selain itu juga terdiri atas

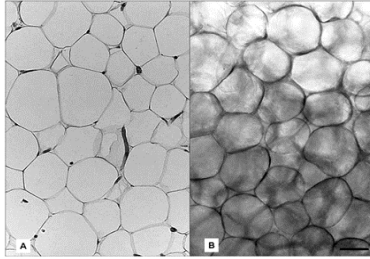
sel-sel prekursor adiposit (preadiposit), pembuluh darah, sel-sel kekebalan, dan sel-sel saraf. Massa jaringan adiposa berkisar 2-3% dari berat badan pada atlet yang dikondisikan dengan sangat baik sampai 60-70% dari berat badan pada orang yang sangat gemuk. Nilai normal massa jaringan adiposa 9-18% pada laki-laki dan 14-28% pada wanita. Pada penderita obesitas, massa jaringan adipose melebihi 22% dari berat badan pada laki-laki dan 32% pada wanita. Ada dua depo utama jaringan adiposa pada mamalia, yaitu depo subkutan dan depo visceral yang terletak di dalam dada dan perut (Hausman *et al.*, 2001; Fantuzzi dan Mazzone, 2007).

Jaringan adiposa berwarna putih dan coklat. Kedua jaringan adiposa ini memiliki fungsi yang pada dasarnya antagonis, jaringan adiposa putih (*White Adipose Tissue* = WAT) berfungsi untuk menyimpan energi yang berlebih dalam bentuk trigliserida, sedangkan jaringan adiposa coklat (*Brown Adipose Tissue* = BAT) berfungsi khusus dalam pembuangan energi melalui produksi panas untuk mempertahankan suhu tubuh normal.

Secara morfologi, jaringan adiposa coklat berbentuk poligonal atau elipsoid, dengan diameter maksimum antara 15 – 50. Organel yang paling penting adalah mitokondria yang jumlahnya banyak dan berukuran besar sebagaimana Gambar 2.3 (Fantuzzi and Mazzone, 2007). Sedangkan adiposit putih berbentuk bulat dan berukuran antara 20 – 160 μm (Gambar 2.4).

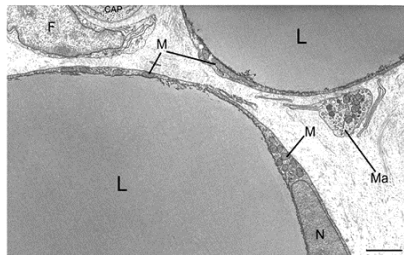


Gambar 2.3 Jaringan adiposa coklat tikus di bawah mikroskop elektron. Mitokondria banyak dan berukuran besar, L = tetesan lipid, N = inti, M = mitokondria.



Gambar 2.4 Jaringan adiposa putih manusia di bawah mikroskop cahaya. (A) difiksasi dengan formalin dan ditanam pada parafin, (B) difiksasi dengan formalin tanpa ditanam pada paraffin.

Dalam adiposit putih, sebagian besar sel ditempati oleh tetesan lipid dan sitoplasma hanya terlihat sebagai pinggiran tipis, mitokondria terlihat memanjang (Gambar. 2.5).

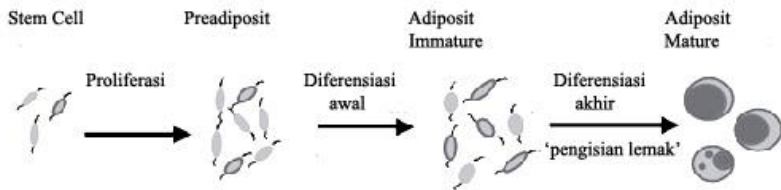


Gambar 2.5 Jaringan adiposa putih menciit di bawah mikroskop elektron. Mitokondria (M) kecil dan memanjang dan sitoplasma yang tipis terletak di mengelilingi tetesan besar lipid unilokular, F = fibroblas, CAP = lumen kapiler, Ma = makrofag, N = inti; L = tetesan lipid.

Adiposit matang merupakan komponen utama jaringan adiposa, selain memiliki fungsi dalam penyimpanan energi juga memiliki kemampuan untuk mensekresi hormon. Hormon-hormon ini dikenal sebagai adipokines, telah mengubah konsepsi fungsi biologis adiposa, bahwa mereka bukan hanya penyimpan dan pemasok energi, tetapi juga merupakan pusat pengatur metabolisme.

2.5.3 Adipogenesis

Pertumbuhan dan perkembangan jaringan adiposa meliputi hipertrofi seluler (peningkatan ukuran sel) dan hiperplasia (peningkatan jumlah). Hipertrofi merupakan hasil akumulasi kelebihan trigliserida dalam adiposit yang terjadi karena keseimbangan energi positif (asupan energi lebih banyak daripada pengeluarannya). Hiperplasia merupakan hasil perekrutan adiposit baru dari sel-sel preadiposit dalam jaringan adiposa, yang juga disebut adipogenesis. Proses utama yang terlibat dalam adipogenesis adalah proliferasi preadiposit dan diferensiasi sel-sel ini menjadi adiposit (Gambar 2.6).



Gambar 2.6 Proses adipogenesis yang melibatkan proliferasi populasi sel induk dan diferensiasi sel-sel ini menjadi adiposit matang.

Peningkatan jumlah sel adiposit yang berasal dari sel preadiposit disebut proliferasi. Sel-sel preadiposit diyakini akan ada sepanjang hidup. Diferensiasi adalah perubahan dari preadiposit yang secara morfologi seperti fibroblast menjadi sel sel adiposit matang yang penuh terisi lipid dan ditandai oleh perubahan morfologi dari fibroblastik menjadi sel unilokular. Diferensiasi juga ditandai dengan ekspresi dari serangkaian faktor transkripsi yang menghasilkan ekspresi gen terkait adiposa dan peningkatan kapasitas lipogenik sel (Hausman *et al.*, 2001).

Kultur sel adiposit 3T3-L1 telah digunakan untuk mempelajari proses diferensiasi preadiposit menjadi adiposit. Preadiposit 3T3-L1 yang konfluen dapat berdeferensiasi secara sinkron dengan menggunakan larutan adipogenik. Diferensiasi maksimal dicapai dengan perlakuan kombinasi insulin, glukokortikoid (deksametason = DEX), dan agen yang dapat meningkatkan cAMP intraseluler, yakni

metilisobutilxantin (MIX). Larutan adipogenik ini biasanya disingkat MDI.

Ekspresi gen adiposit selama proses diferensiasi secara berurutan sebagai berikut. Pada saat konfluen, sel-sel preadiposit mengekspresikan marker awal diferensiasi adiposit. Kontak sel-sel menginduksi ekspresi lipoprotein lipase. Satu jam setelah penambahan MDI, dapat diamati ekspresi *c-fos*, *c-jun*, *junB*, *c-myc* dan *C/EBP-β* and *C/EBP-δ*.

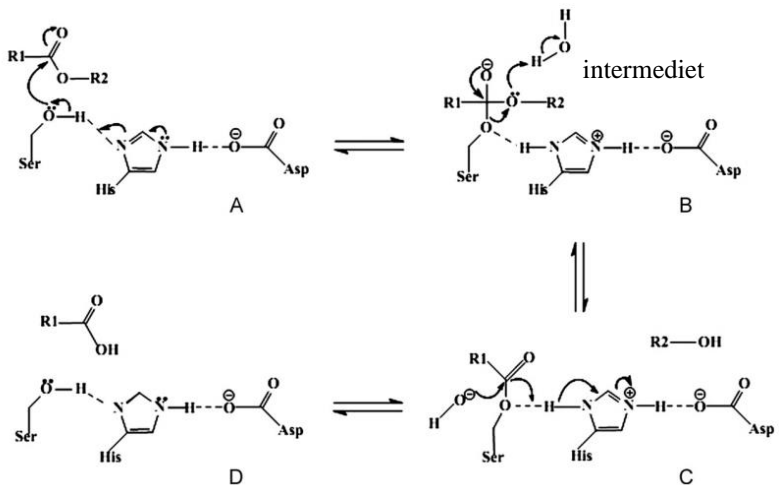
C/EBP-β and *C/EBP-δ* merupakan faktor transkripsi pertama yang diinduksi setelah preadiposit dipapar dengan larutan MDI. Kedua faktor transkripsi ini terlibat dalam mengarahkan proses diferensiasi. Ekspresi *C/EBP-β* dan *C/EBP-δ* menginduksi dan mempercepat adipogenesis dalam menanggapi inducer hormonal. *C/EBP-β* responsif terutama terhadap DEX, sedangkan *C/EBP-δ* responsif terutama terhadap MIX. Setelah MIX dan DEX dikeluarkan dari media kultur, ekspresi *C/EBP-δ* menghilang pada 48 jam berikutnya, sedangkan penurunan *C/EBP-β* lebih bertahap sedemikian rupa sehingga ekspresinya hilang pada hari kedelapan. Aktivitas *C/EBP-β* dan *C/EBP-δ* diperkirakan memediasi ekspresi *peroxisome proliferator-activated receptor γ* (*PPAR-γ*), yang diinduksi selama 2 hari dan maksimum 3- 4 hari setelah induksi diferensiasi. *C/EBP-β* dan *C/EBP-δ* juga memediasi ekspresi *C/EBP-α*, yang meningkat dari tidak terdeteksi menjadi terdeteksi 2 hari setelah stimulasi MDI dan ekspresi penuh 5 hari setelah inisiasi program diferensiasi. Sekali diaktifkan, *PPAR-γ* dan *C/EBP-α* saling mengatur satu sama lain untuk mempertahankan ekspresi gen mereka meskipun terjadi penurunan ekspresi *C/EBP-β* dan *C/EBP-δ*. *PPAR-γ* dan *C/EBP-α*, baik secara sendiri-sendiri atau bekerja sama, menginduksi transkripsi banyak gen adiposit yang mengkode protein dan enzim yang terlibat dalam menciptakan dan memelihara fenotip adiposit (Ntambi and Kim, 2000).

2.5.4 Lipase pankreas

Lipase, atau lebih tepatnya lipase triasilgliserol, suatu famili enzim pencernaan yang diklasifikasikan di bawah hidrolase serin (EC 3.1.1.3) adalah karboksilesterase yang mengkatalisis hidrolisis asilgliserol rantai panjang menjadi gliserol, asam lemak bebas, dan mono- dan diasilgliserol. Enzim ini bekerja pada antarmuka sistem dua

fase, di mana karakteristik substrat adalah agregat molekul ester, misel atau film monomolekuler yang berada pada media berair.

Sisi aktif lipase yang dikenal dengan triad katalitik lipase terdiri dari serin (Ser), histidin (His) dan aspartat (Asp). Mekanisme hidrolisis oleh enzim lipase terdiri atas beberapa langkah. Langkah pertama, interaksi residu bermuatan negatif Asp dengan residu His memungkinkan residu His untuk bertindak sebagai basa yang dapat menghilangkan proton dari gugus hidroksil situs aktif Ser (Gambar 2.7A). Akibatnya, nukleofilisitas residu Ser ditingkatkan dan menyerang gugus karbonil dari asilgliserol membentuk intermediet asil-enzim (Gambar 2.7B). Deasilasi dalam Gambar 2.7C dikendalikan oleh nukleofilisitas molekul yang mengisi antarmuka. Dalam proses ini nukleofil (misalnya H₂O) menyerang enzim terasilasi yang mengarah ke pelepasan produk (asam lemak) dan regenerasi situs katalitik (Gambar 2.7D).



Gambar 2.7 Mekanisme hidrolisis ikatan ester oleh lipase.

Lipase adalah enzim yang ditemukan dalam mikroorganisme, jaringan tumbuhan dan hewan. Porcine pancreatic lipase (PPL) adalah

salah satu lipase yang paling banyak digunakan dalam reaksi biotransformasi, karena lebih murah dibandingkan dengan lipase mikroba komersial dan hewan lainnya dan fakta bahwa lipase ini memiliki indeks kesamaan yang tinggi dengan lipase manusia, yakni 87% (Akhtar *et al.*, 2019). PPL adalah protein globular kecil yang terdiri dari rantai tunggal 449 asam amino, dengan berat molekul 50–52 kDa. Struktur tiga dimensi menunjukkan bahwa PPL memiliki dua domain. Domain N-terminal mengandung residu 1-336 dan triad katalitik Ser153, Asp177 dan His264. Domain C-terminal terdiri atas residu 337-449 yang berinteraksi secara eksklusif dengan colipase. PPL menunjukkan aktivitas tertinggi pada medium pH basa dalam kisaran 7,3-9,0. (Mendes *et al.*, 2012).

2.5.5 Antiobesitas

Pengobatan antiobesitas direkomendasikan untuk pasien tertentu, di antaranya yang telah melakukan modifikasi gaya hidup tetapi tidak berhasil. Saat ini terdapat beberapa obat antiobesitas yang diijinkan untuk penggunaan jangka panjang. Orlistat, suatu penghambat lipase pencernaan yang dapat mengurangi berat badan rata-rata 3 kg. Gangguan saluran cerna merupakan efek samping orlistat yang umum terjadi. Sibutramine, inhibitor monoamine-reuptake, merupakan penekan nafsu makan yang dapat mengurangi berat badan rata-rata 4-5 kg. Efek sampingnya berkaitan dengan peningkatan tekanan darah dan denyut nadi. Rimonabant, merupakan antagonis reseptor endokannabinoid yang pertama, dapat mengurangi berat badan rata-rata 4-5 kg dan meningkatkan lingkar pinggang dan konsentrasi HDL-kolesterol dan trigliserida (Padwal and Majumdar, 2007). Tetapi, kedua obat terakhir baru-baru ini telah ditarik dari peredaran. Rimonabant ditarik dari peredaran karena menyebabkan gangguan psikis yang serius, sedangkan sibutramine dapat menyebabkan serangan jantung dan stroke (Ioannides-demos *et al.*, 2011).

Obat antiobesitas adalah terapi tambahan yang potensial untuk modifikasi gaya hidup. Obat antiobesitas yang ideal memiliki tiga karakteristik penting. Pertama, harus dapat menurunkan berat badan yang secara klinis bermakna dan berkelanjutan serta dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan obesitas. Kedua,

memiliki rasio manfaat-risiko obat yang menguntungkan. Ketiga, keterjangkauan dan ketersediaan di masa depan (Padwal and Majumdar, 2007).

Produk alami, terutama tanaman obat, diyakini menyimpan agen antiobesitas potensial yang dapat bertindak melalui berbagai mekanisme baik dengan mencegah kenaikan berat badan atau menurunkan berat. Penghambatan enzim kunci yang dapat menghidrolisis dan memetabolisme lipid dan karbohidrat, mengganggu adipogenesis dan memodulasi faktor-faktornya atau menekan nafsu makan adalah beberapa pendekatan yang banyak ditargetkan untuk menggali potensi antiobesitas tanaman obat (Sahib *et al.*, 2012).

Hambatan pencernaan dan penyerapan lemak dari makanan oleh enzim lipase pankreas telah menjadi target dalam pengobatan obesitas. Hal ini dapat dimengerti, karena lipase pankreas adalah enzim yang bertanggung jawab untuk mencerna trigliserida menjadi mono dan digliserida dan asam lemak yang lebih kecil agar dapat diserap oleh tubuh. Para peneliti sepakat bahwa penghambatan lipase pankreas dapat mengurangi pencernaan lemak, sehingga dapat mengurangi penyerapan mereka. Hal ini mirip dengan pengurangan asupan kalori pada pasien obesitas yang membantu dalam mencegah kenaikan berat badan lebih lanjut. Lipoprotein lipase (LPL) juga menjadi target dalam pengobatan obesitas. Pada penderita obesitas terjadi peningkatan LPL, karena ia menghidrolisis trigliserida dan melepaskan asam lemak bebas dan karenanya meningkatkan penyimpanan trigliserida dalam jaringan adiposa. Penghambatan LPL diharapkan dapat mengurangi hidrolisis trigliserida dan melepaskan asam lemak bebas sehingga dapat membantu dalam mengendalikan obesitas.

Saponin teh, satu penghambat lipase pankreas, dapat menekan kenaikan berat badan, berat jaringan adiposa, dan diameter adiposit tikus yang diberi diet tinggi lemak. Ekskresi triasilgliserol dalam feses juga ditingkatkan. *Salacia reticulata* adalah tanaman asal India yang biasa digunakan sebagai antiobesitas dan agen anti-diabetes. Ekstrak larut air panas *S. reticulata* dapat menghambat lipase pankreas, LPL, dan gliserofosfat dehidrogenase *in vitro*, tetapi tidak berpengaruh pada lipase sensitif hormon. Ekstrak biji anggur juga telah menghambat lipase pankreas dan LPL *in vitro*. Ekstrak biji anggur menghambat aktivitas

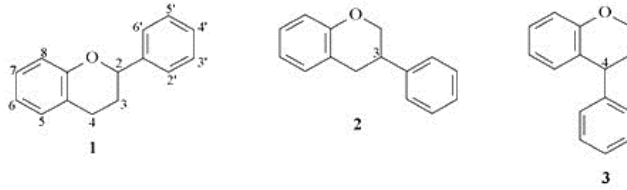
lipase pankreas tergantung pada dosis, dengan hambatan maksimum 80%. Pada konsentrasi 1 mg/mL, ekstrak biji anggur menghambat aktivitas LPL sebesar 30% (Sahib *et al.*, 2012).

Jaringan adiposa putih adalah cadangan energi utama pada manusia, kelebihan energi disimpan sebagai trigliserida. Pengendalian berat badan tergantung pada homeostasis atau keseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi. Ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi akan menyebabkan kenaikan berat badan. (Sahib *et al.*, 2012).

Kelebihan WAT dianggap sebagai penyebab utama terjadinya obesitas. Pertumbuhan jaringan adiposa melibatkan pembentukan adiposit baru dari sel preadiposit dan penambahan ukuran adiposit tersebut. Pengobatan yang mengatur ukuran dan jumlah adiposit, mengatur ekspresi sinyal yang terlibat dalam keseimbangan energi, dan hambatan atau rangsangan adipokines spesifik telah diusulkan untuk mengekspresikan bioaktivitas yang terkait dengan antiobesitas. Epigallocatekin galat (EGCG) teh hijau menunjukkan hambatan terhadap proliferasi dan diferensiasi pada preadiposit visceral manusia. Ekstrak *Momordica charantia*, *Centella asiatica*, dan *Morinda citrifolia* dapat menghambat proliferasi preadiposit 3T3-L1 yang bergantung dosis. Ekstrak *Momordica charantia* dan *Centella asiatica* juga dapat menghambat diferensiasi preadiposit yang bergantung dosis. Bioaktivitas terkait antiobesitas tersebut dikaitkan dengan dengan potensi efek sinergis flavonoid (Sahib *et al.*, 2012).

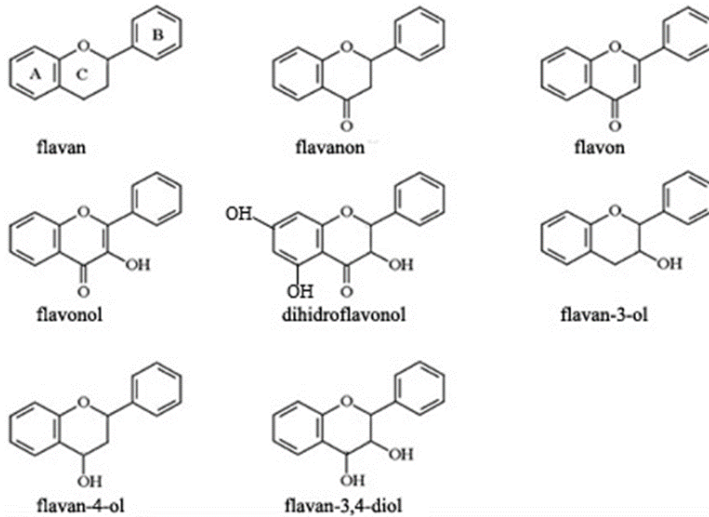
2.6 Flavonoid

Istilah flavonoid digunakan untuk mendeskripsikan sekumpulan senyawa alami yang meliputi kerangka karbon C6-C3-C6, atau lebih khusus fungsionalitas fenilbenzopiran. Berdasarkan pada posisi ikatan dari cincin aromatik ke bagian benzopiran (kroman), kelompok senyawa ini dapat dibagi menjadi tiga kelas, yakni flavonoid (2- fenilbenzopiran), isoflavonoid (3- fenilbenzopiran), dan neoflavonoids (4- fenilbenzopiran). Struktur kimia ketiga kelas tersebut sebagaimana Gambar 2.8 berikut ini.



Gambar 2.8 Struktur kimia senyawa-senyawa 1. flavonoid (2-fenilbenzopiran), 2. isoflavonoid (3-fenilbenzopiran), dan 3. neoflavonoids (4-fenilbenzopiran).

Kelompok senyawa ini berasal dari prekursor yang sama, yakni kalkon, dan oleh karena itu secara biogenetik dan struktural saling terkait. Berdasarkan tingkat oksidasi dan saturasi yang terdapat pada cincin C, flavonoid dapat dibagi menjadi beberapa kelompok, sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 2.9 berikut ini (Grotewold, 2006).

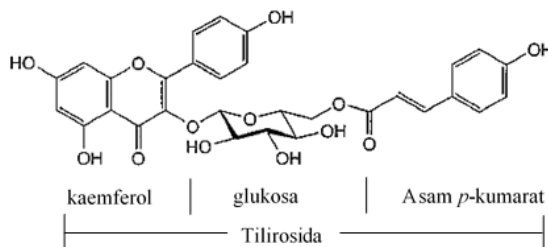


Gambar 2.9 Struktur kelompok flavonoid berdasarkan tingkat oksidasi dan saturasinya.

Flavan-3-ol merupakan kelompok terbesar dari flavonoid. Flavan-3-ol mendapat perhatian yang besar selama beberapa tahun terakhir karena kepentingan mereka sebagai unit penyusun proantianidin.

2.7 Tilirosida

Tilirosida merupakan glikosida flavonoid yang terdiri dari tiga bagian yaitu flavonoid, fenil propanoid, dan gula (Gambar 2.12). kaempferol-3-O- β -D-(6-O-trans- cinnamoyl) glucopyranoside



Gambar 2.10 Struktur tilirosida beserta bagian-bagiannya.

Glikosilasi dapat mengubah kelarutan, stabilitas dan toksisitas, serta mempengaruhi aktivitas biologis. Glikosilasi tidak hanya mencegah toksisitas aglikon fenilpropanoid tetapi juga dapat berkontribusi sebagai pelindung terhadap spesies oksigen reaktif. Bagian kumaroil memiliki peran dalam aktivitas antioksidan tilirosida, serta menunjukkan aktivitas sitoprotektif yang besar (Luhata and Luhata, 2017).

Tilirosida terkandung di beberapa tumbuhan yang dapat dimakan oleh manusia. Bagian tanaman seperti buah-buahan, daun, dan akar yang mengandung tilirosida banyak digunakan baik sebagai makanan maupun obat-obatan. Tilirosida memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antioksidan, antiobesitas, dan antidiabetes. Sampai saat ini, tilirosida telah diisolasi dan diidentifikasi dari 172 spesies tumbuhan yang berasal dari 35 familia yang berbeda, sebagian berasal dari familia Rosaceae dan Malvaceae.

Tilirosida memiliki berbagai aktivitas biologis. Aktivitas antioksidan tilirosida telah dilaporkan pada beberapa penelitian, yang sebagian besar menggunakan pengujian DPPH dan metode reduksi radikal superoksida. Nilai IC₅₀ tilirosida dalam pengujian DPPH bervariasi antara 6 sampai 606 µM. Pengujian dengan metode reduksi radikal superoksida menghasilkan IC₅₀ bervariasi dari 21,3 hingga 119,95 µM.

Beberapa penelitian melaporkan aktivitas anti-inflamasi dan analgesik tilirosida baik secara *in vivo* dan *in vitro*. Penelitian *in vitro* membuktikan bahwa tilirosida menghambat produksi NO, TNF-α, dan IL-12 dalam makrofag peritoneal murine secara signifikan dan bergantung pada dosis. Aktivitas antiinflamasi tilirosida lebih lemah dibandingkan epikatekin tetapi lebih kuat dibandingkan kuersetin. Tilirosida dapat menekan produksi PGE₂ dan menghambat ekspresi protein COX-2 pada konsentrasi 4 dan 6 µM.

Aktivitas antidiabetik dibuktikan dengan pemberian tilirosida secara oral ke mencit dan tikus diabetes dengan dosis berturut-turut 0,4 sampai 1,6 mg/kg dan 0,3 sampai 1,2 mg/kg, dapat menurunkan glukosa, trigliserida, kolesterol total, dan kadar lipoprotein densitas rendah. Pemberian tilirosida secara oral dengan dosis 25 mg/kg memberikan efek yang mirip dengan 2 mg/kg glibenklamid.

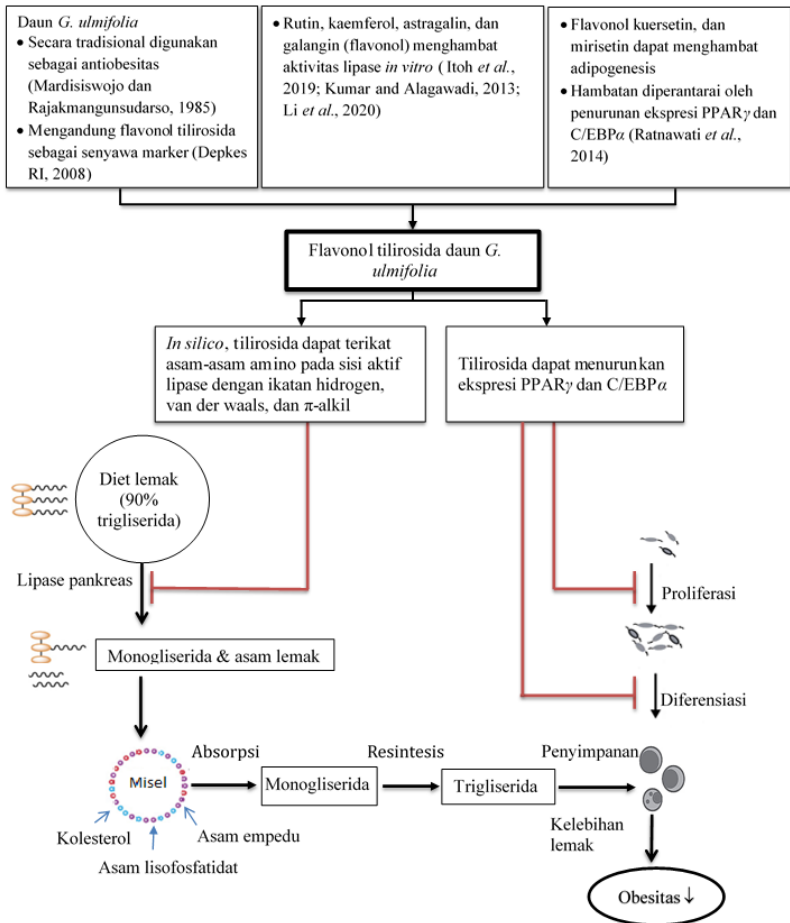
Tilirosida juga memiliki aktivitas antihipertensi. Pemberian tilirosida secara intraperitoneal dengan dosis 1, 5, dan 10 mg/kg berat badan pada tikus hipertensi mampu menurunkan tekanan darah sistolik yang tergantung dosis (Grochowski *et al.*, 2018).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Kerangka konseptual pada penelitian ini adalah sebagaimana tampak pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian tersebut di atas maka pada penelitian ini dapat dirumuskan suatu hipotesa sebagai berikut:

- (1) Isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dapat menghambat proliferasi dan diferensiasi adiposit.
- (2) Isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dalam menghambat enzim lipase secara *in silico*.
- (3) Isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dalam menghambat enzim lipase secara secara *in vitro*.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

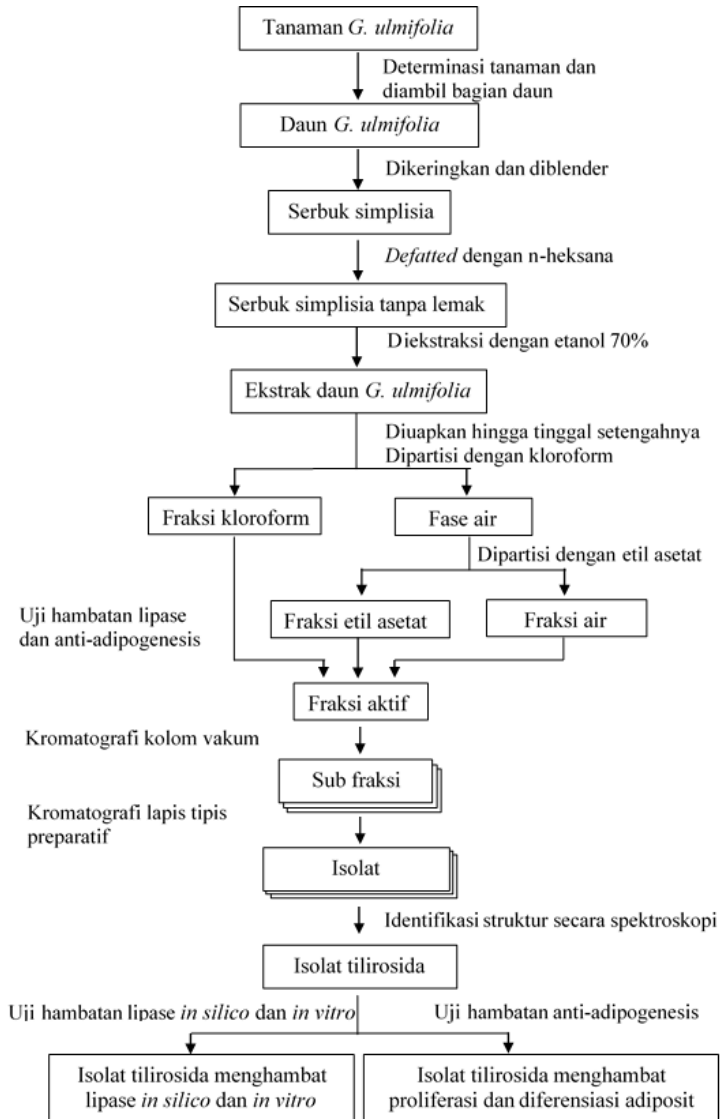
Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian *true experimental*, yakni *the post-test only control group design*. Enzim lipase pankreas (EC 3.1.1.3) digunakan untuk membuktikan adanya hambatan terhadap enzim lipase. Kultur primer preadiposit *Ratus norvegicus* digunakan untuk membuktikan adanya hambatan proliferasi dan diferensiasi preadiposit.

4.2 Tahapan Penelitian

Penelitian dilakukan dalam beberapa tahap, yaitu 1) pengumpulan dan determinasi tanaman, 2) ekstraksi daun *G. ulmifolia Lamk.* menggunakan pelarut etanol 70%, 3) fraksinasi ekstrak daun *G. ulmifolia Lamk.* secara partisi dengan pelarut kloroform dan etil asetat. Fraksi-fraksi yang dihasilkan diuji aktivitasnya dalam menghambat enzim lipase serta proliferasi dan diferensiasi preadiposit, 4) Fraksi aktif disubfraksinasi dengan kromatografi kolom, 5) isolasi senyawa flavonoid serta elucidasi struktur kimianya, 6) uji aktivitas senyawa flavonoid dalam menghambat lipase pankreas *in silico* dan *in vitro*, 7) uji aktivitas senyawa flavonoid dalam menghambat proliferasi dan diferensiasi preadiposit *in vitro*. Secara skematis kerangka operasional penelitian sebagaimana pada Gambar 4.1.

4.3 Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan hasil karena adanya perlakuan pada sampel. Analisis secara statistik dilakukan dengan perangkat lunak SPSS 16.0 *for windows*. Analisis statistik yang digunakan adalah regresi linier dan anova satu arah pada taraf kepercayaan 95%. Perbedaan dianggap signifikan jika nilai $p < 0,05$.



Gambar 4.1 Alur penelitian secara skematis

BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN

5.1 Ekstraksi, Fraksinasi, dan Subfraksinasi

Daun *G. ulmifolia* Lamk. yang telah dikeringkan dan dihaluskan, ditimbang sebanyak 800 gram. Selanjutnya daun tersebut dihilangkan lemaknya memakai pelarut n-heksana. Residu yang telah kering, diekstraksi memakai etanol 70% selama 24 jam. Setelah 24 jam ekstrak disaring dan filtrat yang dihasilkan diuapkan pelarutnya memakai penguap putar (*rotary evaporator*) sampai volumenya tinggal setengah. Kemudian filtrat yang sudah kental ini difraksinasi berturut-turut memakai kloroform dan etil asetat. Hasil fraksinasi tersebut sebagaimana Tabel 5.1 berikut ini.

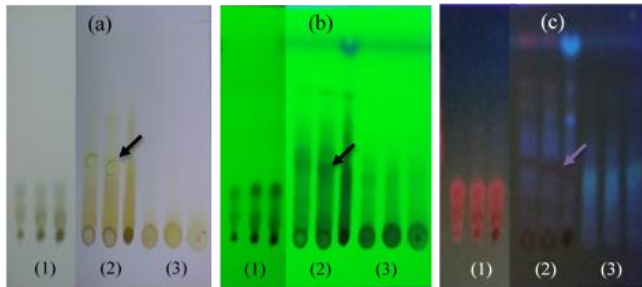
Tabel 5.1 Hasil fraksi daun *G. ulmifolia* Lamk.

Simplisia	Fraksi	Berat (g)	Rendemen (% simplisia)	Rendemen (% total)
Serbuk Daun	Kloroform	3,61	0,45	6,22
<i>Guazuma ulmifolia</i>	Etil asetat	5,98	0,75	10,31
Lamk. 800 g	Air	48,41	6,05	83,47
Total		58,00	7,25	100,00

Masing- masing fraksi dianalisis dengan cara kromatografi lapis tipis memakai fase diam silika gel GF₂₅₄ dan fase gerak kloroform, methanol, dan aquades dengan perbandingan 40:10:1. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui keberadaan senyawa flavonoid. Hasil analisis sebagaimana Gambar 5.1.

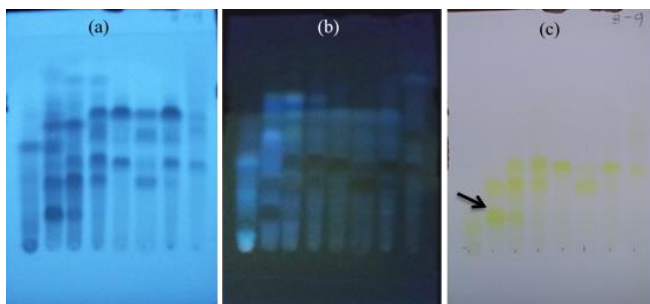
Gambar 5.1 menunjukkan bahwa fraksi etil asetat memiliki kandungan flavonoid. Oleh sebab itu, fraksi etil asetat dipisahkan lebih lanjut dengan cara kromatografi kolom vakum, diameter kolom 5 cm, tinggi kolom 5 cm, memakai fase diam silika gel dan fase gerak kloroform, methanol, dan aquades dengan perbandingan 40:10:1,

volume fase gerak setiap kali eluasi 80 ml. Fraksi etil asetat yang dipisahkan seberat 1300 mg.



Gambar 5.1 Profil kromatogram lapis tipis fraksi-fraksi daun *G. ulmifolia* Lamk. Pengamatan pada (a) cahaya tampak dengan reagen amonia (b) λ 254 nm (c) λ 365 nm (1) fraksi kloroform (2) fraksi etil asetat (3) fraksi residu, tanda panah menunjukkan flavonoid.

Pemisahan fraksi etil asetat menghasilkan 8 subfraksi dan di setiap subfraksi mengandung senyawa flavonoid yang ditandai terbentuknya warna kuning dengan penyemprotan pereaksi sitro-borat (tanda panah). Profil kromatogram lapis tipis kedelapan fraksi tersebut sebagaimana Gambar 5.2. Sedangkan berat masing-masing subfraksi sebagaimana Tabel 5.2.



Gambar 5.2 Profil kromatogram lapis tipis sub-subfraksi hasil pemisahan fraksi etil asetat. Pengamatan pada (a) λ 254 nm (b) λ 365

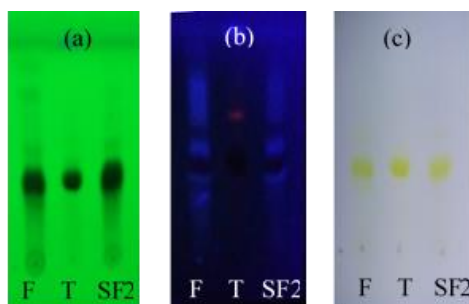
nm dan (c) cahaya tampak dengan pereaksi sitro-borat, warna kuning menunjukkan flavonoid (tanda panah).

Tabel 5.2 Hasil subfraksinasi fraksi etil asetat

Subfraksi	Berat (mg)	Rendemen (%)
1	18,4	1,6
2	359,6	30,3
3	185,8	15,7
4	319,2	26,9
5	35,0	2,9
6	27,6	2,3
7	151,7	12,8
8	89,6	7,5
Total	1186,87	100,0

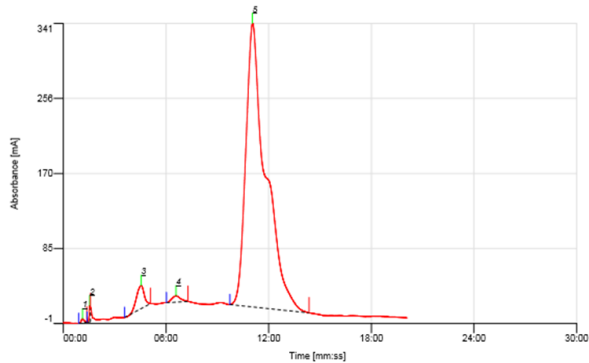
5.2 Isolasi dan Identifikasi Isolat

Sebelum dilakukan pemisahan, dibuat profil kromatogram lapis tipis fraksi etil asetat, subfraksi 2 dari fraksi etil asetat, dan standar tilirosida menggunakan fase diam silika gel GF₂₅₄ dan fase gerak kloroform, methanol, dan aquades dengan perbandingan 40:10:1. Profil kromatogram tersebut sebagaimana Gambar 5.3. Profil kromatogram tersebut menunjukkan bahwa senyawa tilirosida berada pada subfraksi 2.



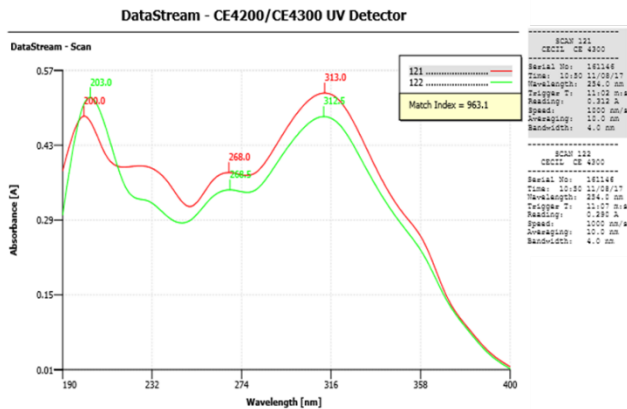
Gambar 5.3 Profil kromatogram lapis tipis fraksi etil asetat (F), tilirosida standar (T), subfraksi 2 (SF2). Pengamatan pada (a) λ 254 nm (b) λ 365 nm dan (c) cahaya tampak dengan penambahan pereaksi sitro-borat, flavonoid ditandai terbentuknya warna kuning.

Pemisahan 80 mg subfraksi 2 dengan cara kromatografi lapis tipis preparatif menghasilkan isolat sebanyak 8,3 mg. Hasil analisis isolat menggunakan HPLC menunjukkan bahwa puncak tunggal pada Rt 11 menit (Gambar 5.4).



Gambar 5.4 Kromatogram HPLC isolat menggunakan fase diam kolom RP-18 dan eluen metanol : aquades (1:1), kecepatan aliran eluen 1 ml/menit dan tekanan 130 bar, detektor DAAD dan diamati pada λ 254 nm.

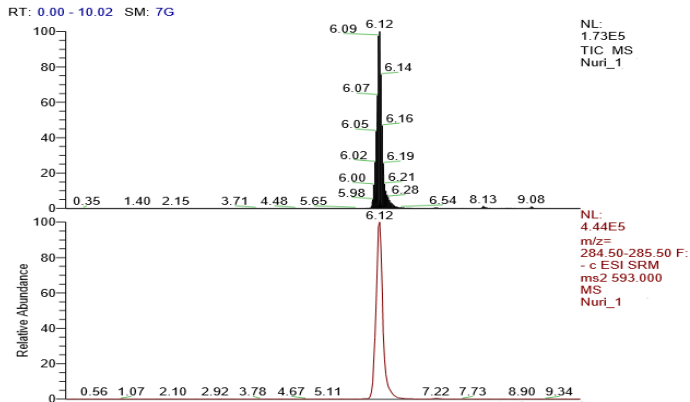
Pengamatan spektra UV-Vis *peak* pada Rt 11 menit ditunjukkan pada Gambar 5.5 berikut ini.



Gambar 5.5 Spektra UV-Vis *peak* isolat pada Rt 11 menit.

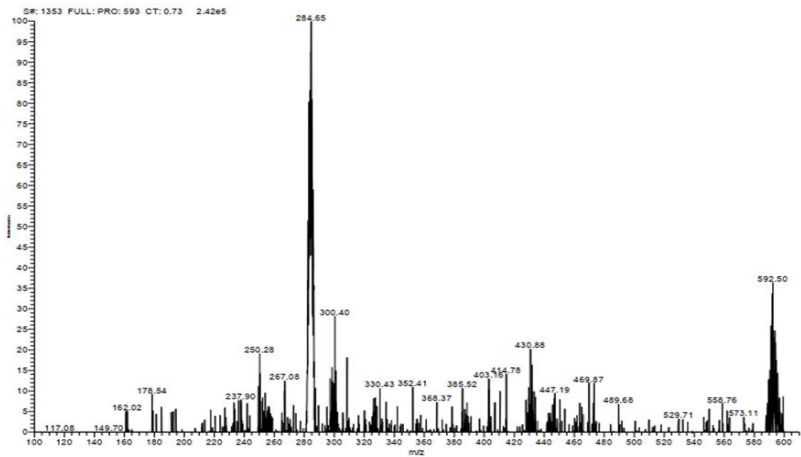
Gambar 5.5 menunjukkan adanya tiga panjang gelombang maksimum, yaitu 200 nm, 268 dan 313 nm. Pada spektra di atas, garis merah menunjukkan spektra pada Rt 11,02 menit, sedangkan garis hijau menunjukkan spektra pada Rt 11,07 menit. Kedua spektra tersebut hampir berhimpitan dengan *Match index* 963,1.

Hasil analisis isolat menggunakan LC MS/MS kolom C-18 dan fase gerak yang mengandung asetonitril dan air secara gradien selama 10 menit dengan kecepatan 300 $\mu\text{L}/\text{menit}$ menunjukkan bahwa isolat tersebut memiliki berat molekul 593,00. Berat molekul ini sesuai dengan berat molekul tilirosida. Tilirosida adalah senyawa glikosida flavonoid. Pecahan molekul dengan berat molekul 284,50 sesuai dengan aglikon tilirosida yakni kaemferol (Gambar 5.6).



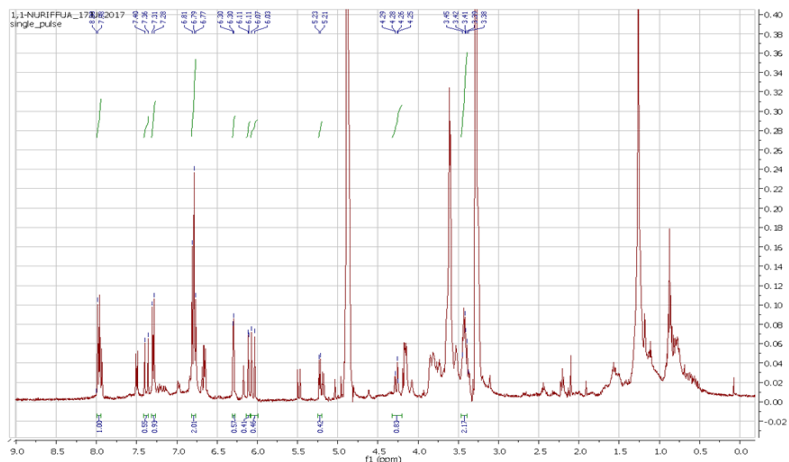
Gambar 5.6. Kromatogram LC MS/MS isolat dengan fase diam RP-18 dan fase gerak air dan asetonitril secara gradien dengan kecepatan aliran 0,3 mL/menit.

Gambar 5.7 menunjukkan spektrum MS isolat pada mode ion negatif yang menunjukkan adanya 2 fragmen utama dengan m/z 592,50 dan 284,65.



Gambar 5.7. Spektrum MS isolat.

Spektra proton resonansi magnetik inti isolat menggunakan NMR JEOL 400 MHz sebagaimana Gambar 5.8 di bawah ini, serta lampiran 2.



Gambar 5.8 Spektra proton ¹H NMR isolat

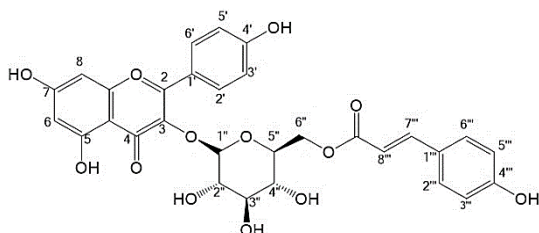
Sedangkan nilai geseran kimia dirangkum dalam Tabel 5.3. Nilai geseran kimia eksperimen memiliki kesesuaian dengan nilai geseran kimia yang terdapat dalam literatur (Douros *et al.*, 2018)

Tabel 5.3 Nilai geseran kimia ^1H NMR isolat, direkam dalam CD_3OD (400 MHz).

No. atom C	Tipe atom C	Integrasi	δH	
			J Eksperimen	J Literatur (Douros <i>et al.</i> , 2018)
Bagian Flavonoid				
2	C			
3	C			
4	C			
5	C			
6	CH	0,45	6.11 (d, $^2J = 2.0$ Hz)	6.14 (d, $J = 2.1$ Hz)
7	C			
8	CH	0,62	6.30 (d, $J = 2.0$ Hz)	6.37 (d, $J = 2.1$ Hz)
9	C			
10	C			
1'	C			
2'	CH	1,0	7.97 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.98 (d, $J = 8.8$ Hz)
6'			7.97 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.98 (d, $J = 8.8$ Hz)
3'	CH	2,67*	6.80 (d, $J = 8.8$ Hz)	6.77 (d, $J = 8.8$ Hz)
5'			6.80 (d, $J = 8.8$ Hz)	6.77 (d, $J = 8.8$ Hz)
4'	C			
Bagian Gula				
1''	CH	0,44	5.22 (d, $J = 6.8$ Hz)	5.20 (d, $J = 7.6$ Hz)
2'' - 5''	CH	1,3	3.38–3.45 (m)	3.35–3.51 (m)
6''a	HCH	0,37	4.29 (dd, $J = 12.0, 1.6$ Hz)	4.35 (dd, $J = 12.6, 2.0$ Hz)
6''b	HCH	0,37	4.26 (dd, $J = 12.0, 1.6$ Hz)	4.21 (dd, $J = 12.8, 6.8$ Hz)
Bagian Fenilpropanoid				
1'''	C			
2'''	CH	1.02	7.30 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.36 (d, $J = 9.2$ Hz)
6'''			7.30 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.36 (d, $J = 9.2$ Hz)
3'''	CH	2,67*	6.78 (d, $J = 8.8$ Hz)	6.77 (d, $J = 9.2$ Hz)
5'''			6.78 (d, $J = 8.8$ Hz)	6.77 (d, $J = 9.2$ Hz)
4'''	C			
7'''	C = C	0,48	7.38 (d, $J = 16.0$ Hz)	7.44 (d, $J = 15.6$ Hz)
8'''	C = C	0,48	6.05 (d, $J = 16.0$ Hz)	6.07 (d, $J = 15.6$ Hz)
9'''	C			

Keterangan : * menunjukkan adanya puncak tumpang tindih

Berdasarkan data-data kromatogram dan spektra di atas dapat diusulkan bahwa isolat yang diperoleh adalah kaemferol-3-β-D-(6''-O-p-kumaroil)-glukopiranosida atau tilirosida (Gambar 5.9).



Gambar 5.9 Struktur tilirosida.

5.3 Aktivitas Inhibisi Proliferasi dan Diferensiasi Fraksi-Fraksi Daun *G. ulmifolia* Lamk. dan isolat tilirosida

Aktivitas inhibisi proliferasi menunjukkan kemampuan fraksi atau isolat tilirosida dalam menghambat perbanyakan sel-sel preadiposit. Aktivitas inhibisi proliferasi masing-masing fraksi dan tilirosida ditunjukkan Tabel 5.4 berikut ini.

Tabel 5.4 Inhibisi proliferasi preadiposit oleh fraksi-fraksi dan isolat tilirosida daun *G. ulmifolia* Lamk. (n = 3)

No	Sampel Uji	Hambatan (%)
1.	Fraksi kloroform	25,578 ± 2,735 ^a
2.	Fraksi etil asetat	86,020 ± 3,357 ^b
3.	Fraksi air	82,900 ± 0,125 ^b
4.	Tilirosida	71,620 ± 1,282 ^c

Keterangan: angka yang diikuti huruf yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ($\alpha = 0,05$)

Tabel 5.4 menunjukkan bahwa fraksi etil asetat, yakni fraksi yang mengandung flavonoid, menghambat proliferasi sel-sel preadiposit cukup baik. Hal ini menguatkan dugaan bahwa flavonoid yang terdapat pada daun *G. ulmifolia* Lamk. dapat menghambat proliferasi sel-sel preadiposit.

Aktivitas inhibisi diferensiasi fraksi-fraksi ditunjukkan Tabel 5.5. Aktivitas inhibisi diferensiasi menunjukkan kemampuan menghambat perubahan sel preadiposit menjadi sel adiposit matang.

Tabel 5.5 Inhibisi diferensiasi preadiposit oleh fraksi-fraksi dan isolat daun *G. ulmifolia* Lamk. (n = 3)

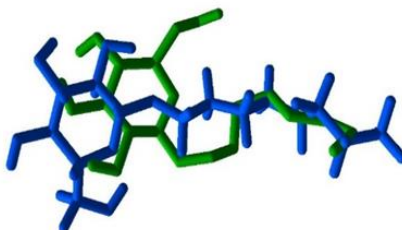
No	Sampel Uji	Hambatan (%)
1.	Fraksi kloroform	32,349 ± 1,978 ^a
2.	Fraksi etil asetat	51,306 ± 6,600 ^b
3.	Fraksi air	40,616 ± 2,030 ^a
4.	Tilirosida	38,111 ± 2,167 ^a

Keterangan: angka yang diikuti huruf yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ($\alpha = 0,05$)

Sebagaimana aktivitas antiproliferasi, hasil uji aktivitas antidiferensiasi menunjukkan bahwa fraksi etil asetat menunjukkan aktivitas antidiferensiasi paling baik di antara fraksi-fraksi lainnya.

5.4 Aktivitas Inhibisi Lipase isolat tilirosida, β -oktilglukosida, dan orlistat *In silico*

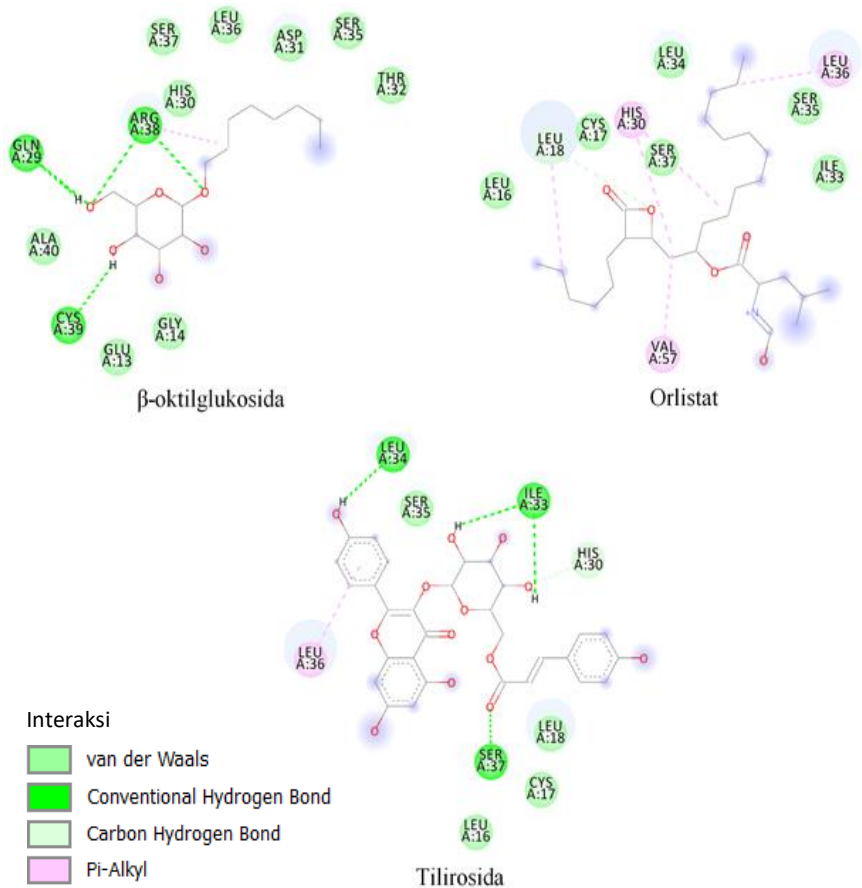
Validasi dilakukan dengan metode *redocking*. *Redocking* dilakukan dengan menambatkan ligan asli yaitu β -oktilglukosida (BOG) pada enzim lipase (ILPB). Hasil validasi *redocking* dengan pengaturan *grid* 30 x 40 x 32 (-0.423, 16.723, 26.546) diperoleh nilai *root mean square deviation* kurang dari 2 Å, yaitu 1,86 Å (Gambar 5.10.)



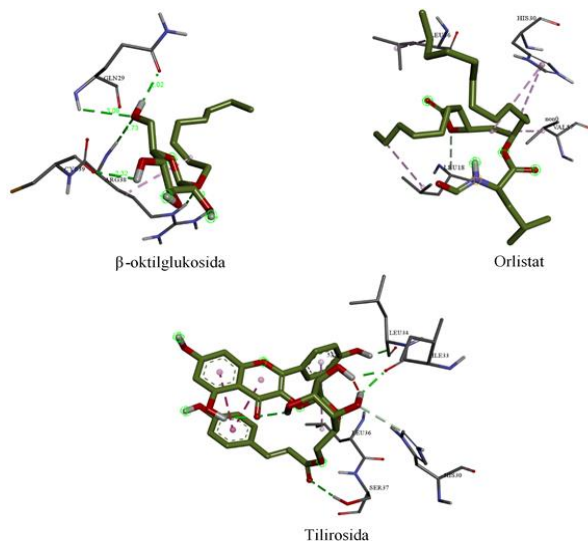
Gambar 5.10 Tumpang tindih natif ligan BOG sebelum (hijau) dan sesudah *redocking* (biru).

5.4.1 Visualisasi hasil *docking* lipase

Visualisasi hasil tambatan BOG, tilirosida dan orlistat secara 2 dan 3 dimensi ke dalam rongga lipase dapat dilihat pada Gambar 5.11 dan Gambar 5.12.



Gambar 5.11 Visualisasi 2 dimensi hasil tambatan BOG, tilirosida dan orlistat dengan asam-asam amino lipase pankreas.



Gambar 5.12 Visualisasi 3 dimensi hasil tambatan BOG, tilirosida dan orlistat dengan asam-asam amino lipase pankreas.

Dari hasil visualisasi 2 dimensi dan 3 dimensi dapat dilihat bahwa β -oktilglukosida mengikat 3 asam amino melalui ikatan hidrogen dan alkil, yaitu Gln29, Arg38, dan Cys39. Orlistat mengikat 4 asam amino melalui ikatan van der Waals dan alkil, yaitu Leu18, His30, Leu36 dan Val57. Sedangkan tilirosida mengikat 5 asam amino melalui ikatan hidrogen, van der Waals dan π -alkil, yaitu His30, Ile33, Leu34, Leu36, dan Ser 37 (Tabel 5.6)

Tabel 5.6 Interaksi tilirosidae, orlistat, dan BOG dengan asam amino yang terdapat pada rongga lipase (1LPB).

Senyawa	Jenis ikatan dengan asam amino									
	Leu18	Gln29	His30	Ile33	Leu34	Leu36	Ser37	Arg38	Cys39	Val57
Tilirosida			Van Der Waals	Hidrogen (2)	Hidrogen	π -alkil	Hidrogen			
Orlistat	Alkil, Van Der Waals		Alkil (2)			Alkil				Alkil
BOG		Hidrogen, Alkil						Hidrogen (2)	Hidrogen	

5.4.2 Estimasi energi ikatan dan konstanta inhibisi

Estimasi energi ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) BOG, orlistat, dan tilirosida dengan lipase dapat dilihat pada Tabel 5.7

Tabel.5.7 Estimasi energi ikatan bebas Gibbs dan konstanta inhibisi.

Senyawa	<i>Estimated Free Energy of Binding (kcal/mol)</i>	<i>Estimated Inhibition Constant (mM)</i>
Orlistat	$-1,26 \pm 0,13$	$121,42 \pm 28,35$
BOG (β -oktilglukosida)	$-2,29 \pm 0,59$	$27,52 \pm 21,65$
Tilirosida	$3,47 \pm 0,15$	$2,90 \pm 0,70$

5.5 Aktivitas Inhibisi Lipase *In vitro*

Aktivitas anti lipase merupakan kemampuan bahan dalam menghambat aktivitas lipase. Aktivitas anti lipase dinyatakan dengan nilai IC_{50} , yaitu kemampuan bahan dalam menghambat 50% aktivitas lipase. Aktivitas anti lipase ekstrak, fraksi-fraksi, isolat tilirosida dan orlistat sebagaimana tabel 5.8.

Tabel 5.8 Aktivitas inhibisi lipase ekstrak, fraksi, dan isolat tilirosida

Bahan	rerata IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Persamaan kurva regresi dan nilai R^2
Ekstrak	$526,698 \pm 93,306$	$y = 0,074x + 11,287$ $R^2 = 0,884$
Fraksi kloroform	$471,416 \pm 55,317$	$y = 0,068x + 17,990$ $R^2 = 0,908$
Fraksi etil asetat	$250,292 \pm 14,117$	$y = 0,1193x + 20,203$ $R^2 = 0,909$
Fraksi air	$765,266 \pm 102,321$	$y = 0,053 + 9,051$ $R^2 = 0,957$
Tilirosida	$41,615 \pm 6,717 \mu\text{g/mL}$ $(0,070 \pm 0,011 \text{ mM})$	$y = 485,420x + 16,561$ $R^2 = 0,8928$
Orlistat	$160,363 \pm 10,176 \mu\text{g/mL}$ $(0,3234 \pm 0,0205 \text{ mM})$	$y = 0,2427x + 11,022$ $R^2 = 0,983$

BAB 6

PEMBAHASAN

Daun *G. ulmifolia* Lamk. telah digunakan secara tradisional untuk menurunkan berat badan (antiobesitas). Kemampuan dalam menurunkan berat badan dipengaruhi oleh senyawa yang terkandung dalam daun. Oleh sebab itu dilakukan isolasi senyawa yang terdapat dalam daun *G. ulmifolia* Lamk. serta menguji senyawa tersebut dalam menghambat lipase serta proliferasi dan diferensiasi preadiposit yang merupakan bagian dari mekanisme antiobesitas. Senyawa target yang diisolasi adalah tilirosida yang tergolong dalam kelompok flavonol.

Isolasi senyawa tilirosida dilakukan secara bertahap, dimulai dengan proses ekstraksi, fraksinasi, subfraksinasi, dan isolasi. Hasil uji aktivitas hambatan terhadap lipase menunjukkan bahwa fraksi etil asetat memiliki potensi paling besar dibandingkan fraksi-fraksi lainnya. Hasil yang sama juga ditunjukkan oleh aktivitas hambatan proliferasi dan diferensiasi preadiposit. Hasil kromatografi lapis tipis fraksi etil asetat menunjukkan adanya kandungan flavonoid (Gambar 5.1). Selain itu, rendemen fraksi etil asetat lebih besar dibandingkan fraksi kloroform (Tabel 5.1). Oleh sebab itu fraksi etil asetat dipisahkan lebih lanjut dengan cara kromatografi cair vakum. Hasil pemisahan menunjukkan semua subfraksi mengandung flavonoid (Gambar 5.2). Senyawa yang menjadi target isolasi adalah tilirosida yang berada pada subfraksi 2 (Gambar 5.3). Oleh sebab itu subfraksi 2 dipisahkan lebih lanjut dengan cara kromatografi lapis tipis preparatif untuk mengisolasi tilirosida. Selanjutnya tilirosida hasil isolasi diidentifikasi dengan cara spektroskopi dan diuji kemampuannya dalam menghambat lipase serta proliferasi dan diferensiasi preadiposit. Pada pemeriksaan dengan HPLC menghasilkan kromatogram yang menunjukkan satu puncak dominan pada Rt 11 menit (Gambar 5.4). Tetapi puncak tersebut menunjukkan adanya bahu pada sisi sebelah kanan. Keberadaan bahu ini menunjukkan kemungkinan adanya pengotor pada isolat. Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh kromatogram LC MS/MS, yakni adanya puncak tanpa bahu yang terdapat pada Rt 6,12 menit. Perbedaan ini disebabkan oleh penggunaan eluan yang berbeda pada kedua kromatogram tersebut. Hasil identifikasi menunjukkan bahwa kemungkinan isolat tersebut

adalah tilirosida berdasarkan pemeriksaan secara spektroskopi sebagaimana penjelasan berikut ini.

Hasil pemeriksaan dengan HPLC-DAD menunjukkan bahwa isolat tersebut adalah senyawa flavonoid berdasarkan spektra UV-Vis yang dihasilkan detektor DAD. Pada spektra UV isolat terlihat puncak pada 200 nm, 268 (bahu) dan dan 313 nm (Gambar 5.6). Puncak pada 268 dan 313 nm merupakan ciri khas dari glikosida flavonol terasilasi (Soliman *et al.*, 2002). Hal ini konsisten dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa spektrum UV-Vis tilirosida (glikosida kaempferol terasilasi) memiliki puncak pada 268 dan 315 nm (Madhavi *et al.*, 2011) serta 268 dan 314 nm (Rezende *et al.*, 2019). Pada spektra tersebut (Gambar 5.5) terdapat dua spektra, yakni garis merah menunjukkan spektra pada Rt 11,02 menit, sedangkan garis hijau menunjukkan spektra pada Rt 11,07 menit. Kedua spektra tersebut hampir berhimpitan dengan *match index* 963,1. Menurut Stahl (2003), *match index* sebesar 963,1 menunjukkan bahwa kedua spektra tersebut serupa. *Match indeks* dua spektra antara 995 – 1000 berarti keduanya identik atau sangat serupa, 900 – 990 berarti keduanya serupa.

Hasil pemeriksaan dengan LC MS/MS menunjukkan berat molekul isolat adalah m/z 593,00 (Gambar 5.6). Spektrum MS isolat menunjukkan molekul terdeprotonasi $[M-H]^-$ dengan m/z 592,50. Fragmen ion dengan m/z 284,65 menunjukkan fragmen ion aglikon $[kaempferol-H]^-$ yang disebabkan hilangnya bagian kumaroil-glukosida (-308 sma) (Gambar 5.8). Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya bahwa spektrum masa senyawa kaempferol-3-*O*-(6-*p*-kumaroil)-glukosida menunjukkan ion $[M-H]^-$ dengan m/z 593 dan fragmen ion $[kaempferol-H]^-$ dengan m/z 285 (Felipe *et al.*, 2014).

Spektrum 1H NMR dari isolat (Gambar 5.8) menunjukkan sinyal khas dari kaempferol, geseran kimia 6,11 dan 6,30 ppm menunjukkan sepasang metin aromatik yaitu proton H-6 dan H-8. Geseran kimia pada 7,97 ppm dan 6,80 ppm menunjukkan sepasang sistem aromatik A2B2 masing-masing merupakan integrasi dua proton, yaitu H-2' dan H6' serta H3' dan H5'. Geseran kimia pada 7,30 ppm dan 6,78 menunjukkan sepasang sistem aromatik yang lain masing-masing integrasi dua proton yaitu H-2''' dan H-6''' serta H-3''' dan H-5'''. Dua proton alkena dengan orientasi trans yaitu proton H-7''' dan H-8'''

ditunjukkan oleh peak pada geseran kimia 7,38 ppm dan 6,05. Akhirnya, keberadaan gugus gula ditunjukkan oleh puncak pada geseran kimia 5,22 untuk proton anomerik H-1" dan sisanya ditunjukkan oleh puncak-puncak pada geseran kimia antara 3,38-4,29 ppm (Tabel 5.). Spektrum ¹H NMR isolat dan nilai geseran kimia ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Douros *et al.*, 2018).

Hasil uji aktivitas inhibisi adipogenesis menunjukkan bahwa di antara ketiga fraksi yang diuji, fraksi etil asetat memiliki hambatan yang paling besar. Senyawa-senyawa flavonoid terkumpul pada fraksi ini berdasarkan hasil analisis kromatografi lapis tipis,. Oleh sebab itu, flavonoid diduga merupakan senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas inhibisi adipogenesis. Dugaan ini juga berdasarkan hasil penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa beberapa flavonoid memiliki kemampuan menghambat adipogenesis. Sebagai contoh, kuersetin dan mirisetin menghambat proliferasi dan diferensiasi preadiposit melalui penurunan ekspresi C/EBP α dan PPAR δ (Ratnawati *et al.*, 2014; Bin dan Choi, 2012)., Dugaan bahwa senyawa flavonoid dapat menghambat adipogenesis dibuktikan oleh hasil uji inhibisi adipogenesis isolat tilirosida. Pada penelitian ini, senyawa tilirosida yang diisolasi dari fraksi etil asetat mampu menghambat adipogenesis. Salah satu keterbatasan penelitian ini adalah pengukuran ekspresi C/EBP α dan PPAR δ tidak dilakukan, sehingga belum dapat mengungkapkan apakah hambatan ini disebabkan oleh penurunan ekspresi C/EBP α dan PPAR δ .

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa inhibisi adipogenesis isolat tilirosida lebih kecil dibandingkan fraksi etil asetat (Tabel 5.4 dan 5.5). Sebagaimana telah disebutkan, fraksi etil asetat mengandung lebih dari satu senyawa flavonoid. Senyawa-senyawa ini kemungkinan bekerja secara sinergis dalam menghambat adipogenesis. Inhibisi isolat tilirosida terhadap proliferasi preadiposit lebih kecil dibandingkan inhibisi oleh fraksi air, yang ditunjukkan oleh persentase hambatannya. Kemungkinan di dalam fraksi air juga terdapat senyawa flavonoid yang bersifat lebih polar dan memiliki aktivitas inhibisi proliferasi preadiposit yang lebih baik dibandingkan tilirosida.

Penambatan isolat dengan lipase menunjukkan bahwa isolat tilirosida dikelilingi oleh asam amino Cys17, Leu18, His30, Isoleu33,

Leu34, Ser35, Leu36, dan Ser37 (Gambar 5.12). Isolat berikatan dengan asam amino melalui empatn ikatan hidrogen. C4'-OH membentuk ikatan hirogen dengan Leu34, C2''-OH dan C4''-OH membentuk ikatan hidrogen dengan Isoleu33, sedangkan C9'''=O membentuk ikatan hirogen dengan Ser37. Ikatan lainnya adalah antara gugus aromatik cincin B yang membentuk ikatan π -alkil dengan Leu36. Penambatan orlistat dengan lipase menunjukkan bahwa senyawa tersebut dikelilingi oleh asam amino Leu 16, Cys17, Leu18, His30, Ileu33, Leu34, Ser35, Leu36, Ser37, Valin57. Orlistat berikatan dengan asam amino melalui ikatan alkil dengan asam-asam amino Leu18, His30, Leu 36, Val57 serta ikatan van der Waals dengan asam amino Leu18. Kedua senyawa tersebut berada pada lingkungan asam amino yang sama. Orlistat merupakan inhibitor kompetitif bagi lipase pankreas (Khedidja and Abderrahman, 2011), oleh sebab itu kemungkinan isolat tilirosida bekerja secara kompetitif seperti orlistat.

Energi bebas Gibbs (ΔG) merupakan parameter kestabilan ikatan antara ligan dengan reseptor. Interaksi antara ligan dengan reseptor akan terjadi secara spontan jika ΔG bernilai negatif, semakin negatif maka ikatan antara ligan dengan reseptor akan semakin stabil. Hasil penambatan molekul tilirosida dan orlistat dengan lipase menunjukkan keduanya memiliki energi bebas negatif. Tetapi energi bebas ikatan molekul tilirosida dengan lipase lebih rendah dibandingkan dengan orlistat (Tabel 5.7). Hal tersebut menyebabkan ikatan antara tilirosida dengan lipase lebih stabil dibandingkan ikatan antara orlistat dengan lipase. Ikatan yang stabil ini menyebabkan aktivitas inhibisi lipase tilirosida lebih besar dibandingkan orlistat.

Parameter konstanta inhibisi (*Inhibition Constant*), K_i , mencerminkan afinitas pengikatan antara senyawa satu dengan lainnya. Dalam hal ikatan antara suatu senyawa dengan enzim, semakin kecil K_i , semakin besar afinitas pengikatan dan semakin sedikit jumlah senyawa yang dibutuhkan untuk menghambat aktivitas enzim tersebut. Sebagaimana ditunjukkan oleh Tabel 5.7, nilai K_i tilirosida lebih kecil dibandingkan orlistat. Hal ini memiliki arti afinitas tilirosida dengan lipase lebih besar dibandingkan orlistat, sehingga jumlah tilirosida yang dibutuhkan untuk menghambat lipase lebih sedikit dibandingkan orlistat.

Ikatan hidrogen berperan penting dalam pembentukan ikatan antara tilirosida dengan lipase, terdapat empat ikatan hidrogen antara keduanya. Tilirosida memiliki beberapa OH yang dapat bertindak sebagai donor ikatan hidrogen, sehingga dapat membentuk ikatan yang kuat dengan lipase. Sebaliknya ikatan yang terjadi orlistat dengan lipase adalah ikatan alkil dan van der Waals yang lebih lemah dibandingkan ikatan hidrogen (Klebe, 2013).

Hasil uji aktivitas inhibisi lipase ekstrak menunjukkan IC_{50} $526,697 \pm 93,306 \mu\text{g/mL}$. Pada penelitian ini, kontrol positif orlistat memiliki IC_{50} $160,363 \pm 10,176 \mu\text{g/mL}$. Jika dibandingkan dengan nilai IC_{50} ekstrak sama dengan 3,3 kali nilai IC_{50} orlistat. Berdasarkan kategori Swamy dan Akhtar (2019) potensi inhibisi lipase ekstrak tergolong kuat, yakni nilai IC_{50} ekstrak kurang dari 10 kali nilai IC_{50} orlistat. Hasil ini memberikan justifikasi penggunaan daun *G. ulmifolia* Lamk. sebagai agen antiobesitas dengan cara menghambat kerja lipase pankreas.

Nilai IC_{50} fraksi-fraksi kloroform, etil asetat, dan hidroalkohol berturut-turut $471,416 \pm 55,317$; $250,292 \pm 14,117$; $765,266 \pm 102,320 \mu\text{g/mL}$. Di antara ketiga fraksi, nilai IC_{50} fraksi etil asetat paling kecil, artinya memiliki aktivitas inhibisi lipase paling besar. Hal ini disebabkan golongan senyawa yang diduga aktif adalah flavonoid. Senyawa ini sebagian besar terekstraksi dalam pelarut semipolar seperti etil asetat sebagaimana hasil penelitian Krishnadhas *et al.* (2016), bahwa etil asetat merupakan pelarut yang paling baik untuk mengekstraksi flavonoid yang terkandung dalam daun *Volkameria inermis* dibandingkan air, kloroform, dan dietil eter. Analisis KLT fraksi-fraksi menunjukkan bahwa flavonoid terkonsentrasi pada fraksi etil asetat (Gambar 5.1), sehingga menguatkan dugaan bahwa senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas inhibisi lipase adalah flavonoid.

Nilai IC_{50} isolat tilirosida dan orlistat masing-masing $0,07 \pm 0,011 \text{ mM}$ ($41,615 \pm 6,717 \mu\text{g/mL}$) dan $0,323 \pm 0,0205 \text{ mM}$ ($160,363 \pm 10,176 \mu\text{g/mL}$). Nilai IC_{50} isolat lebih kecil dibandingkan orlistat, yang berarti aktivitas inhibisi lipase isolat tilirosida lebih besar dibandingkan orlistat. Hasil ini sejalan dengan simulasi *docking* antara lipase dengan tilirosida dan orlistat. Sebagaimana telah disebutkan, isolat tilirosida mengandung pengotor berdasarkan kromatogram HPLC. Hasil simulasi

docking ini juga dapat mengkonfirmasi bahwa aktivitas inhibisi lipase disebabkan oleh isolat tilirosida dan bukan oleh pengotor.

Tilirosida merupakan senyawa glukosida derivat flavonoid, termasuk dalam kelompok flavonol. Beberapa flavonol menunjukkan aktivitas inhibisi lipase, misalnya galangin, kaemferol, mirisetin, dan isokuersitrin dengan nilai IC_{50} antara 25 – 337,5 μM (Buchholz dan Melzig, 2015). Secara struktur, tilirosida tersusun atas kaemferol yang mengikat sebuah glukosa dan sebuah asam *p*-kumarat (Gambar 5.10). Tilirosida disebut juga kaemferol 3-*O*- β -D-(6''-*O*-*p*-kumaroil) glukopiranosida. Kaemferol sendiri memiliki aktivitas inhibisi lipase dengan nilai IC_{50} 229,20 \pm 0,05 μM . Sedangkan orlistat pada penelitian tersebut memiliki nilai IC_{50} 60,48 \pm 0,02 μM (Li *et al.*, 2020). Aktivitas inhibisi lipase kaemferol tergolong kuat, karena memiliki nilai IC_{50} 3,8 kali orlistal (kurang dari 10 kali, berdasarkan penggolongan Swamy and Akhtar (2019). Menurut Li *et al.* (2020), ikatan hidrogen memainkan peran penting dalam interaksi antara kaemferol dan lipase. Ikatan hidrogen meningkatkan hidrofobisitas lipase dan membuat kompleks kaemferol-lipase lebih stabil. Gugus hidroksil pada C4' berkontribusi pada aktivitas inhibisi lipase. Ketidakberadaan gugus hidroksil ini, misalnya pada galangin, akan menurunkan aktivitas inhibisi lipase secara drastis. Penambahan gugus hidroksil pada C3' dan C5' (kuersetin dan mirisetin) juga akan menurunkan aktivitas inhibisi lipase (Nasri *et al.*, 2019). Pada tilirosida, ada penambahan gugus glukosa pada atom C3. Penambahan gugus gula dapat meningkatkan aktivitas inhibisi lipase (Zhang *et al.*, 2015). Hal ini terjadi karena penambahan gugus gula dapat meningkatkan kemungkinan ikatan dengan lipase melalui ikatan hidrogen (Martinez-Gonzalez *et al.*, 2017). Sebagaimana hasil simulasi penambatan tilirosida dengan lipase, ikatan yang paling dominan adalah ikatan hidrogen. Ikatan tersebut terdapat pada C4' cincin B tilirosida, C2'' dan C4'' gugus glukosa, dan C9''' gugus asam *p*-kumarat. Ikatan hidrogen ini yang menyebabkan afinitas ikatan tilirosida dengan lipase besar. Secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa aktivitas inhibisi lipase tilirosida merupakan kontribusi dari penyusun molekul tilirosida, yaitu kaemferol, glukosa, dan asam *p*-kumarat.

Berdasarkan hasil-hasil di atas, tilirosida memiliki potensi sebagai anti-obesitas melalui mekanisme inhibisi lipase pankreas dan inhibisi adipogenesis. Tetapi supaya tilirosida dapat digunakan secara klinis, masih harus melalui beberapa tahapan pengujian. Pengujian tersebut meliputi uji *in vivo* dan uji klinik. Pengujian *in vivo* dilakukan pada hewan coba untuk melihat proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi serta untuk melihat efikasi dan keamanan suatu senyawa. Pengujian klinik meliputi uji klinik fase 1, 2, dan 3. Uji klinik fase 1 dilakukan pada manusia sehat. Sedangkan uji klinik fase 2 dan 3 dilakukan pada manusia sakit dengan jumlah pasien berturut-turut 100 – 500 orang dan 1000 – 5000 orang (WHO, 2000).

Beberapa temuan penting pada penelitian ini, pertama senyawa tilirosida berperan dalam aktivitas antiobesitas daun *G. ulmifolia* Lamk. Kedua, peran antiobesitas tersebut disebabkan senyawa tersebut dapat menghambat penyerapan lemak melalui aktivitas inhibisi lipase. Aktivitas inhibisi lipase ini disebabkan oleh ikatan antara tilirosida dengan asam-asam amino lipase, yaitu His30, Ile33, Leu34, Leu36, dan Ser 37. Ketiga, senyawa tersebut juga dapat menghambat proses adipogenesis, yakni perbanyak jumlah sel lemak dan penambahan ukuran sel lemak.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

- (1) Isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dapat menghambat proliferasi dan diferensiasi preadiposit.
- (2) Isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dapat menghambat aktivitas enzim lipase secara *in silico*, yang disebabkan oleh terjadinya ikatan antara tilirosida dengan asam-asam amino pada enzim lipase, yaitu His30, Ile33, Leu34, Leu36, dan Ser 37
- (3) Isolat tilirosida dalam ekstrak etanol daun *G. ulmifolia* Lamk. dapat menghambat aktivitas enzim lipase secara *in vitro*.

7.2 Saran-saran

- (1) Daun *G. ulmifolia* Lamk. mengandung senyawa tilirosida yang terbukti dapat menghambat enzim lipase pankreas dan adipogenesis. Oleh sebab itu dapat dikembangkan menjadi herbal terstandar antiobesitas dengan tilirosida sebagai senyawa marker.
- (2) Hasil uji menunjukkan bahwa tilirosida yang terdapat dalam daun *G. ulmifolia* Lamk. dapat menghambat lipase secara *in silico* dan *in vitro* serta menekan adipogenesis. Senyawa tersebut perlu diuji lebih lanjut secara *in vivo* dan uji klinik supaya dapat digunakan sebagai farmakoterapi.
- (3) Perlu diungkapkan mekanisme tilirosida dalam menghambat adipogenesis dan model hambatan terhadap enzim lipase.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana, I.K., Yulinah, E., Yuliet and Kurniati, N.F., 2013. Antidiabetic Activity of Aqueous Leaf Extracts of *Guazuma ulmifolia* Lamk., Ethanolic Extracts of *Curcuma xanthorrhiza* and Their Combination in Alloxan-induced Diabetic Mice. *Research Journal of Medicinal Plant*, 7(3), pp.158–164.
- Alias, N., Ghazali, S.N.A., Hamid, A.A.M., 2020. Molecular Docking and Dynamic Simulation of Astragalin Reveals Inhibitory Potential Against Pancreatic Lipase. *International Journal of Allied Health Sciences*, 4(2), pp.1175–1190.
- Alonso-Castro, A.J. and Salazar-Olivo, L.A., 2008. The Anti-Diabetic Properties of *Guazuma ulmifolia* Lam Are Mediated by The Stimulation of Glucose Uptake in Normal and Diabetic Adipocytes without Inducing Adipogenesis. *Journal of Ethnopharmacology*, 118(2), pp.252–256.
- Asuero, A.G., Sayago, A., and González, A.G., 2006. The correlation coefficient: An overview. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 36(1), pp. 41-59.
- Berenguer, B., Trabadela, C., Sanchez-Fidalgo, S., Quilez, A., Mino, P., Puerta, R., and Martin-Calero, M.J., 2007. The Aerial Parts of *Guazuma ulmifolia* Lam . Protect Against NSAID-Induced Gastric Lesions. *Journal of Ethnopharmacology*, 114, pp.153–160.
- Bin, H.S. and Choi, U.K., 2012. Myricetin Inhibits Adipogenesis in Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Food Science and Biotechnology*, 21(5), pp.1391–1396.
- Buchholz, T. and Melzig, M.F., 2015. Polyphenolic Compounds as Pancreatic Lipase Inhibitors. *Planta Medica*, 81(10), pp.771–783.
- Bustanji, Y., Mohammad, M., Hudaib, M., Tawaha, K., Al-Masri, I.M., AlKhatib, H.S.,
- Issa, A., and Alali, F., 2011. Screening of Some Medicinal Plants for Their Pancreatic Lipase Inhibitory Potential. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(2), pp.81–88.

- Calixto Júnior, J.T., de Moraes, S.M., Gomez, C.V., Molas, C.C., Rolon, M., Boligon, A.A., Athayde, M.L., de Moraes Oliveira, C.D., Tintino, S.R., and Melo Coutinho, H.D., 2016. Phenolic Composition and Antiparasitic Activity of Plants from The Brazilian Northeast “Cerrado.” *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23(3), pp.434–440.
- Chandrika, P.U., Rao, A.S., Sirisha, Y., and Chandra, S.R., 2016. Recent Trends in Herbal Drugs: A Concise Review. *International Journal of Drug Research and Technology*, 1(1), pp.17–25.
- Damor, B., Gaur, K., Dashora, A. and Parra, S., 2018. Evaluation of Analgesic and Anti-Inflammatory Activity of Methanolic Extract of *Guazuma ulmifolia*. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(4), pp.23–29.
- Depkes, R., 2008. *Farmakope Herbal Indonesia I*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dias, S., Paredes, S., and Ribeiro, L., 2018. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. *International Journal of Endocrinology*, January 2018, pp.1-21.
- Dixon, R.A., Xie, D.Y. and Sharma, S.B., 2005. Proanthocyanidins—A Final Frontier in Flavonoid Research? *New Phytologist*, 165, pp.9–28.
- Douros, A., Hadjipavlou-Litina, D., Nikolaou, K. and Skaltsa, H., 2018. The Occurrence of Flavonoids and Related Compounds in *Cedrus brevifolia* A. Henry Ex Elwes & A. Henry Needles. Inhibitory Potencies on Lipoyxygenase, Linoleic Acid Lipid Peroxidation and Antioxidant Activity. *Plants*, 7(1), pp.1–12.
- Elfahmi, Woerdenbag, H.J. and Kayser, O., 2014. Jamu: Indonesian Traditional Herbal Medicine Towards Rational Phytopharmacological Use. *Journal of Herbal Medicine*, 4(2), pp.51–73.
- Felipe, D.F., Brambilla, L.Z.S., Porto, C. Pilau, E.J. and Cortez, D.A.G., 2014. Phytochemical Analysis of *Pfaffia glomerata* Inflorescences by LC-ESI-MS/MS. *Molecules*, 19(10), pp.15720–15734.

- Fitzgerald, M., Heinrich, M. and Booker, A., 2020. Medicinal Plant Analysis: A Historical and Regional Discussion of Emergent Complex Techniques. *Frontiers in Pharmacology*, 10, pp.1–14.
- Grochowski, D.M., Locatelli, M., Granica, S., Cacciagrano, F., Tomczyk, M., 2018. A Review on the Dietary Flavonoid Tiliroside. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(5), pp.1395–1421
- Grotewold, E., 2006. *The Science of Flavonoids*. New York: Springer Science & Business Media, Inc.
- Harvey, R.A., 2011. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
- Hausman, D.B., DiGirolamo, M., Bartness, T.J., Hausman, G.J., and Martin, R.J., 2001. The Biology of White Adipocyte Proliferation. *Obesity Reviews*, 2, pp.239–254.
- Hidayat, M. Prahastuti, S., Fauziah, N., Maesaroh, M., Balqis, B., Widowati, W., 2016. Modulation of Adipogenesis-Related Gene Expression by Ethanol Extracts of Detam 1 Soybean and Jati Belanda Leaf In 3T3-L1 Cells. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 11(3), pp.697–702.
- Ioannides-demos, L.L., Piccenna, L. and Mcneil, J.J., 2011. Pharmacotherapies for Obesity: Past, Current, and Future Therapies. *Journal of Obesity*, pp.1–18.
- Iswantini, D., Silitonga, R.F., Martatilofa, E. and Darusman, L.K., 2011. *Zingiber cassumunar*, *Guazuma ulmifolia*, and *Murraya paniculata* Extracts as Antiobesity: In Vitro Inhibitory Effect on Pancreatic Lipase Activity. *HAYATI Journal of Biosciences*, 18(1), pp.6–10.
- Itoh, K., Matsukawa, T., Murata, K., Nishitani, R., Yamagami, M., Tomohiro, N., Kajiyama, S., Fumuro, M., Iijima, M., Shigeoka, S., Endo, Y., and Matsuda, H., 2019. Pancreatic Lipase Inhibitory Activity of *Citrus unshiu* Leaf Extract. *Natural Product Communications*, 14(9), pp.1–6.

- Kartasasmita, R.E., Herowati, R., Harmastuti, N., and Gusnidar. T., 2009. Quercetin derivatives docking based on study of flavonoids interaction to cyclooxygenase-2. *Indo. J. Chem.* 9(2): 297-302)
- Khalilpourfarshbafi, M., Gholami, K., Murugan, D.D., Abdul Sattar, M.Z., Abdullah, N.A., 2019. Differential Effects of Dietary Flavonoids on Adipogenesis. *European Journal of Nutrition*, 58(1), pp.5–25.
- Khedidja, B. And Abderrahman, L., 2011. Selection of orlistat as a potential inhibitor for lipase from *Candida* species. *Bioinformation* 7(3): 125-129.
- Klebe, G., 2013. Drug Design: Methodology, Concepts, and Mode-of-Action. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Krishnadhas, L., Santhi, R. and Annapurani, S., 2016. Isolation and Identification of Flavonoid Fractions from The Leaves of *Volkameria inermis* and Its In-Vitro Cytotoxic Study. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(12), pp.1648–1653.
- Kumar, S. and Alagawadi, K.R., 2013. Anti-Obesity Effects of Galangin, A Pancreatic Lipase Inhibitor in Cafeteria Diet Fed Female Rats. *Pharmaceutical Biology*, 51(5), pp.607–613.
- Li, S., Pan, J., Hu, X., Zhang, Y., Gong, D., and Zhang, G., 2020. Kaempferol Inhibits The Activity of Pancreatic Lipase and Its Synergistic Effect with Orlistat. *Journal of Functional Foods*, 72, pp.1-11.
- LIPI, 2015. Surat Keterangan Identifikasi *Guazuma ulmifolia*.
- Liu, T.T., Liu, X.T., Chen, Q.X. and Shi, Y., 2020. Lipase Inhibitors for Obesity: A Review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 128, pp.1-11.
- Luhata, L.P. and Luhata, W.G., 2017. Tiliroside: Biosynthesis, Bioactivity and Structure Activity Relationship (SAR)-A Review. *The Journal of Phytopharmacology*, 6(6), pp.343–348.
- Madhavi, T., Soosamma, J., Bincy, R. and Urmilla, G., 2011. Isolation of Tiliroside from *Tribulus terrestris*. *Research Journal of*

Pharmacognosy and Phytochemistry, 3(6), pp.281–285.

Magos, G.A., Mateos, J.C. Paez, E., Fernandez, G., Lobato, C., Marquez, C., and Enriquez, R.G., 2008. Hypotensive and Vasorelaxant Effects of The Procyanidin Fraction from *Guazuma ulmifolia* Bark in Normotensive and Hypertensive Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 117, pp.58–68.

Mardisiswojo, S. and Rajakmangunsudarso, H., 1985. *Cabe Puyang Warisan Nenek Moyang*. Jakarta: Balai Pustaka.

Martinez-Gonzalez, A.I., Díaz-Sánchez, Á.G., De La Rosa, L.A., Vargas-Requena, C.L., Bustos-Jaimes, I., and Alvarez-Parrilla, E., 2017. Polyphenolic Compounds and Digestive Enzymes: In Vitro Non-Covalent Interactions. *Molecules*, 22(4).

Morais, S.M., Calixto-Júnior, J.T., Ribeiro, L.M., Sousa, H.A., Silva, A.A.S., Figueiredo, F.G., Matias, E.F.F., Boligon, A.A., Athayde, M.L., Morais-Braga, M.F.B., and Coutinho, H.D.M., 2017. Phenolic Composition and Antioxidant, Anticholinesterase and Antibiotic-Modulating Antifungal Activities of *Guazuma ulmifolia* Lam. (Malvaceae) Ethanol Extract. *South African Journal of Botany*, 110, pp.251–257.

Nasri, R., Bidel, L.P.R., Rugani, N., Perrier, V., Carrière, F., Dubreucq, E., and Jay-Allemand, C., 2019. Inhibition of CplIP2 Lipase Hydrolytic Activity by Four Flavonols (Galangin, Kaempferol, Quercetin, Myricetin) Compared to Orlistat and Their Binding Mechanisms Studied by Quenching of Fluorescence. *Molecules*, 24, pp.1–26.

Ntambi, J.M. and Kim, Y., 2000. Adipocyte Differentiation and Gen Expression. *J. Nutr.*, 130, pp.3122–3126.

Orisakeye, O. and Olugbade, T., 2014. Epicatechin and Procyanidin B2 in the Stem and Root bark of *Sterculia tragacantha* Lindl (Sterculiaceae). *Medicinal Chemistry*, 4(2), pp.334–337.

Padwal, R.S. and Majumdar, S.R., 2007. Drug Treatments for Obesity: Orlistat, Sibutramine, and Rimonabant. *Lancet*, 369, pp.71–77.

Patil, J.U. and Biradar, S.D., 2013. Pharmacognostic Study of *Guazuma ulmifolia*. *International Research Journal of Pharmacy*, 4(4), pp.130–131.

Pešić, M., 2015. *Development of natural product drugs in a sustainable manner*. Brief for GSDR.

Ratnawati, R., Satuman dan Hernowati, T.E., 2014. Respon Proliferasi, Diferensiasi dan Ekspresi C/Ebpa Akibat Paparan Quercetin pada Kultur Preadiposit Tikus (*Rattus Norvegicus*) Strain Wistar Secara *In Vitro*. *Research Journal of Life Science*, 02(01), hal.100–110.

Rezende, F.M., Ferreira, M.J.P., Clausen, M.H., Rossi, M., and Furlan, C.M., 2019. Acylated Flavonoid Glycosides are the Main Pigments that Determine the Flower Colour of the Brazilian Native Tree *Tibouchina pulchra* (Cham.) Cogn. *Molecules*, 24(4), pp.1-16.

Sahib, G.N., Saari, N., Ismail, A., Khatib, A., Mahomoodally, F., and Hamid, A.A., 2012. Plants' Metabolites as Potential Antiobesity Agents. *The Scientific World Journal*, 2012, pp.1–8.

Sari, I.P., Nurrochmad, A. and Setiawan, I.M., 2013. Indonesian Herbals Reduce Cholesterol Levels in Diet-Induced Hypercholesterolemia through Lipase Inhibition. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(1), pp.13–20.

Sharma, M. and Prasad, S.B., 2014. Evaluation of Anthelmintic Activity of Leaves Extracts of *Guazuma tomentosa*. *International Journal of Pharmacology*, 1(1), pp.1–5.

Sharma, M. and Prasad, S.B., 2013. Hepatoprotective Activity of *Guazuma tomentosa* Leaf Extracts Against CCl₄ Induced Liver Damage in Rats. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*, 4(4), pp.128–138.

Sherley, 2008. *Taksonomi Koleksi Tanaman Obat Kebun Tanaman Obat Citeureup*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Soliman, F.M., Shehata, A.H., Khaleel, A.E. and Ezzat, S.M., 2002. An Acylated Kaempferol Glycoside from Flowers of *Foeniculum vulgare*

and *F. dulce*. *Molecules*, 7(2), pp.245–251.

Stahl, M., 2003. Peak purity analysis in HPLC and CE using diode-array technology.

Sukandar, E.Y., Elfahmi dan Nurdewi, 2009. Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Daun Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia* Lamk.) terhadap Kadar Lipid Darah pada Tikus Jantan. *JKM*, 8(2), pp.102–114.

Sumaiyah, Triandini, R. and Dalimunthe, A., 2018. The Effects of The Adduction of Effervescent Powder of Bastard Cedar Leaf (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) Extract Toward Weight Reduction of Male Mice. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(Special Issue 1), pp.190–193.

Swamy, M.K. and Akhtar, M.S., 2019. *Natural Bio-active Compounds: Chemistry, Pharmacology and Health Care Practices*. Vol. 2. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd.

Syahputra, G., Ambarsari, L., and Sumaryada, T., 2014. Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Jurnal Biofisika* 10 (1): 55–67).

Tripathi, R.B., Pande, M., Garg, G. and Sharma, D., 2016. In-silico Expectations of Pharmaceutical Industry to Design of New Drug Molecules. *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*, 3(3), pp.95–103.

Veeresham, C., 2012. Natural Products Derived from Plants as A Source of Drugs. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 3(4), pp.200–201.

Vermaak, I., Viljoen, A.M. and Hamman, J.H., 2011. Natural Products in Anti-Obesity Therapy. *Natural Product Reports*, 28(9), pp.1493–1533

Wardhana, A.W., Ratnawati, R. dan Suyuti, H., 2013. Isolat EGCG Teh Hijau Klon GMB4 Menurunkan Ekspresi Protein Faktor Transkripsi C/EBP α dan Kadar Leptin pada Kultur Sel Preadiposit Visceral Tikus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27(4), hal.212–216.

WHO, 2000. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. World Health Organization.

WHO, 2003. *WHO global strategy on diet , physical activity and health : European regional consultation meeting report*. World Health Organization.

WHO, 2015. *Obesity and overweight*. World Health Organization.

Zhang, B., Deng, Z., Ramdath, D.D., Tang, Y., Chen, P.X., Liu, R., Liu, Q., and Tsao, R., 2015. Phenolic Profiles Of 20 Canadian Lentil Cultivars and Their Contribution to Antioxidant Activity and Inhibitory Effects on A-Glucosidase and Pancreatic Lipase. *Food Chemistry*, 172, pp.862–872.

RIWAYAT HIDUP

Nama Lengkap : apt. Nuri, S.Si., M.Si
Tempat Tanggal Lahir : Jember, 12 April 1969
Agama : Islam
Pekerjaan : Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember
NIP : 196904122001121007
Pangkat/Golongan : Pembina/IVa
Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
Alamat Kantor : Jl. Kalimantan I/2 Jember
Alamat Rumah : Perum Pondok Gede Permai D-29 Jember
Nama Istri : Dyah Ervi Sri Sukesri, S.Pd.
Nama Anak : 1. Radhi Nurvian Amrullah
2. Rania Nurviani Armillah
3. Ruzain Anwar Athaulah

RIWAYAT PENDIDIKAN

Tahun 1982	:	Lulus SDN Semboro 2, Tanggul, Jember
Tahun 1985	:	Lulus SMP 17 Agustus Semboro. Tanggul, Jember
Tahun 1988	:	Lulus SMAN I Tulungagung
Tahun 1993	:	Lulus S1 Fakultas Farmasi Unair
Tahun 1994	:	Lulus Profesi Apoteker Unair
Tahun 2006	:	Lulus S2 Ilmu Farmasi PPS Unair
Tahun 2013- sekarang	:	Prodi Doktor Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Unair

RIWAYAT PEKERJAAN

Tahun 1995 - 1998	:	Apoteker Apotek Mila Farma Banyuwangi
Tahun 1998 - 2010	:	Apoteker Instalasi Farmasi RSU Djatiroto Lumajang
Tahun 2002 - Sekarang	:	Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember

RIWAYAT JABATAN

Tahun 2007-2009	:	Sekretaris I Program Studi Farmasi Universitas Jember
Tahun 2009-2013	:	Pembantu Dekan I Fakultas Farmasi Universitas Jember

PENGALAMAN PENELITIAN

No	Tahun	Judul Penelitian
1	2014-2015	Pengembangan Tablet Hisap Antikolesterol Berbahan Baku Kombinasi Ekstrak Daun Jati Belanda (<i>Guazuma ulmifolia</i> Lamk.) dan Kelopak Bunga Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa</i> L) (Hibah Bersaing DP2M)
2	2016	Hambatan Flavonoid dari Daun Jati Belanda pada Proliferasi, Diferensiasi, dan Ekspresi C/EBP α Kultur Preadiposit Rattus norvegicus (Hibah Disertasi Doktor DP2M)
3	2019	Aktivitas Antiobesitas Daun Jati Belanda (<i>Guazuma ulmifolia</i> Lamk.): Studi Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Aktivitas Antilipase dan Antioksidan (Hibah Internal Universitas Jember)

PUBLIKASI

1	Nuri, Prajogo, B., Nugraha, A.S., Sukardiman, 2020. Anti-Adipogenic Compound from <i>Guazuma ulmifolia</i> Leaf. <i>Research Journal Pharmacy & Technology</i> , 13(1), pp. 411-415. (Terindeks Scopus-Q3).
2	Nuri, Puspitasari, E., Hidayat, M.A., Ningsih, I.Y., Triatmoko, B., Dianasari, D., 2020. Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Kadar Fenol dan Flavonoid Total, Aktivitas Antioksidan serta Antilipase Daun Jati Belanda (<i>Guazuma ulmifolia</i>). <i>Jurnal Sains Farmasi & Klinis</i> , 7(2), pp. 143-150. (Terakreditasi Kemendikbud – S2).

PERTEMUAN ILMIAH

No	Nama Pertemuan Ilmiah
1	International Conference on Medicine and Health Sciences (ICMHS), Aug 31 st - Sep 1 st 2016, Jember, Indonesia. Nuri, Sukardiman, Bambang Prayogo: Inhibitory Effect of Non-Polar and Semi-Polar Fractions of Ethanolic Extract of <i>Guazuma Ulmifolia</i> Lamk. Leaves on Rat Preadipocytes Proliferation and Differentiation (<i>Proceeding</i>)
2	Bromo Conference Symposium on Natural Products and Biodiversity, 11-12 July 2018, Surabaya, Indonesia. Nuri, Bambang Prajogo, Sukardiman: Anti-Adipogenic Activity of Fractions of <i>Guazuma ulmifolia</i> Leaf (<i>Proceeding</i>).