

Toksikologi dan Aspek Etik dalam Pengembangan Obat dari Bahan Alam



UNIVERSITAS GADJAH MADA

**Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Ilmu Farmakologi dan Toksikologi pada Fakultas Kedokteran,
Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada**

**Disampaikan pada Upacara Pengukuhan Guru Besar Universitas Gadjah
Mada**

Tanggal 9 Februari 2023

oleh:

Prof. Dr. dr. Eti Nurwening Sholikhah, M.Kes., M.Med.Ed, Sp.KKLP

Bismillaahirrahmaanirrhohiiim

Yang terhormat,

Ketua, Sekretaris, dan anggota Majelis Wali Amanat Universitas Gadjah Mada

Ketua, Sekretaris, dan anggota Dewan Guru Besar Universitas Gadjah Mada

Ketua, Sekretaris, dan anggota Senat Akademik Universitas Gadjah Mada

Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Gadjah Mada

Para Guru Besar Universitas Gadjah Mada

Dekan dan para Wakil Dekan, Ketua dan Sekretaris Senat Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

Rekan sejawat, dosen, mahasiswa, tamu undangan, sanak keluarga, dan hadirin semuanya.

Assalamu'alaikum warahmatullaahi wabarokaatuh

Alhamdulillahirobbil 'alamin, puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan karunia dan rahmatNya yang tidak terhitung, salah satunya adalah kita diberi kesempatan untuk menghadiri majelis ini dalam keadaan sehat walafiat. Saya mengucapkan terima kasih dan selamat datang kepada hadirin semua, baik yang mengikuti acara ini secara luring maupun yang mengikuti acara ini melalui jaringan. Perkenalkanlah pada kesempatan ini saya menyampaikan pidato pengukuhan sebagai guru besar saya dalam bidang Ilmu Farmakologi dan Toksikologi di Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, dengan judul:

Toksikologi dan aspek etik dalam Pengembangan Obat dari Bahan Alam

Hadirin yang saya hormati,

Toksikologi adalah ilmu yang mempelajari efek merugikan atau efek berbahaya bahan kimia, biologi, maupun fisik pada organisme hidup dan lingkungan. Bahan beracun ini termasuk bahan kimia alami berbahaya yang disebut sebagai toksin, juga bahan asing yang disebut xenobiotik. Toksin adalah bahan yang berasal dari tumbuhan, mikroba dan juga bahan yang dikeluarkan oleh hewan untuk melawan predator. Aflatoksin adalah contoh toksin, diproduksi dan oleh jamur *Aspergillus* yang tumbuh pada makanan misalnya jagung dan kacang-kacangan. Paparan aflatoksin dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker hati. Xenobiotik mencakup berbagai bahan kimia sintetis untuk berbagai tujuan. Obat adalah xenobiotik yang dikembangkan untuk mengobati penyakit, sedangkan pestisida digunakan untuk mencegah hama. Bahan kimia yang dihasilkan dalam proses manufaktur dan industri juga termasuk xenobiotik. Sebagai contoh adalah dioksin yang merupakan limbah dari berbagai proses manufaktur misalnya peleburan, pemutihan kertas dengan klorin dan pembuatan beberapa herbisida dan pestisida (Aleksunes & Eaton, 2019). Toksikologi juga mencakup kajian efek berbahaya yang disebabkan oleh fenomena fisik, misalnya radiasi dari berbagai jenis, dan kebisingan. Berbagai cabang toksikologi antara lain toksikologi lingkungan, toksikologi forensik, toksikologi klinik, toksikologi okupasi, dan toksikologi kedokteran. Toksikologi kedokteran mempelajari antara lain keracunan akut obat, efek merugikan obat, penyalahgunaan obat, kecanduan dan gejala lepas obat, bahan kimia berbahaya, kesiapsiagaan terhadap terorisme, gigitan dan sengatan hewan berbisa, paparan lingkungan dan tempat bekerja. Paparan terhadap racun dapat disebabkan oleh banyak hal misalnya konsumsi yang disengaja, paparan pekerjaan, paparan lingkungan, keracunan yang tidak disengaja atau disengaja (pembunuhan atau bunuh diri). Toksisitas akibat senyawa tertentu dapat bervariasi

tergantung cara masuknya racun, melalui saluran pencernaan, paru-paru, atau kulit. Perbedaan rute pemberian obat juga dapat memberikan efek yang berbeda, sehingga toksisitas obat atau bahan yang diberikan secara injeksi intravena, intraperitoneal, intramuskular, atau subkutan mungkin sangat berbeda (Hodgson, 2010). Terjadinya gagal ginjal akut pada anak yang disebabkan sirup obat yang menggunakan bahan baku pelarut propilen glikol dan produk jadi mengandung etilen glikol yang melebihi ambang batas aman juga termasuk yang dipelajari dalam toksikologi.

Toksikologi mempelajari dan menyediakan banyak hal untuk masyarakat, tidak hanya untuk melindungi manusia dan lingkungan dari efek buruk bahan beracun, tetapi juga juga memfasilitasi pengembangan racun yang lebih selektif untuk digunakan sebagai obat atau disebut pengembangan obat (Hodgson, 2010). Pada kesempatan ini, saya akan memfokuskan bahasan toksikologi dan aspek etik dalam pengembangan obat dari bahan alam.

Hadirin yang saya muliakan,

Selama masa pandemi COVID-19, pasokan kebutuhan bahan baku obat di dalam negeri mengalami hambatan karena ketergantungan yang besar dari impor. Kondisi ini menjadi tantangan bagi bangsa Indonesia untuk terus berinovasi dan mandiri dengan mengembangkan obat dari sumber bahan alam dalam negeri sehingga dapat digunakan sebagai alternatif dalam memenuhi kebutuhan obat di Indonesia (BPOM, 2020). Banyak metabolit sekunder diisolasi dari tumbuhan obat Indonesia, dan banyak metabolit sekunder hasil isolasi tersebut menunjukkan aktivitas biologi yang potensial untuk dikembangkan baik sebagai obat tradisional maupun obat modern (Sholikhah, 2016). Pengembangan obat di dunia terus dilakukan meskipun menghadapi berbagai hambatan (Villoutreix, 2021). Tidak hanya di Indonesia, ternyata di negara lain pun, pengembangan obat banyak memanfaatkan senyawa dari bahan alam untuk menemukan molekul baru dalam rangka menemukan calon obat yang potensial (Chopra *et al.*, 2021). Tampaknya, bahan alam tetap menjadi sumber penemuan dan pengembangan obat dengan keanekaragaman struktur dan bioaktivitasnya yang dapat langsung dikembangkan atau digunakan sebagai titik awal untuk dikembangkan menjadi obat. Dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi diharapkan pengembangan obat dari bahan alam tetap terus berkontribusi besar untuk kesehatan manusia (Atanasov *et al.*, 2021).

Hadirin yang saya hormati,

Tahap penemuan dan pengembangan obat

Menurut peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM, 2021), yang dimaksud obat adalah bahan atau paduan bahan digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia. Usaha mengembangkan obat baru dari ide awal hingga peluncuran produk jadi merupakan proses yang kompleks dan melibatkan peneliti dari multidisiplin yang memakan waktu antara 12 sampai 15 tahun dengan biaya sangat besar (Hughes *et al.*, 2011). Secara umum, tahapan penemuan dan pengembangan obat dapat dimulai dari identifikasi target obat, identifikasi senyawa penuntun, optimasi senyawa penuntun, karakterisasi produk, formulasi dan pengembangan, uji praklinis (meliputi uji aktivitas dan uji toksisitas) dan uji klinis (Deore *et al.*, 2019).

Selain mengikuti regulasi internasional, pengembangan obat juga harus mengikuti aturan dan persyaratan dari badan regulator setempat. Di Indonesia, sebagai badan regulator adalah Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) yang

bertanggungjawab baik terhadap pengembangan obat konvensional maupun obat tradisional. Menurut BPOM RI, obat tradisional diklasifikasikan menjadi jamu, obat herbal terstandar (OHT), dan fitofarmaka. Masing masing golongan obat tradisional tersebut harus memenuhi persyaratan tertentu yang telah ditetapkan. Jamu adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut, yang secara turun-temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman empiris. Obat herbal terstandar adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinis dan bahan bakunya telah distandarisasi. Fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik, bahan baku dan produk jadi telah distandarisasi (Kepala BPOM, 2015).

Hadirin yang saya hormati,

Toksikologi dalam pengembangan obat

Dalam tahapan pengembangan obat, salah satu upaya untuk menilai keamanan obat atau bahan obat adalah dilakukan uji toksisitas. Uji toksisitas merupakan proses ilmiah yang diperlukan untuk penemuan dan pengembangan obat serta identifikasi potensi racun (Saganuwan, 2017). Uji toksisitas memainkan peran penting dalam mengidentifikasi potensi efek samping yang disebabkan oleh bahan uji, misalnya genotoksitas, karsinogenisitas, imunotoksitas, dan toksisitas reproduksi dan perkembangan pada manusia. Pengujian toksisitas dapat dilakukan secara *in silico* (model dibuat dengan komputer), *in vitro* (di luar tubuh, misalnya menggunakan sel), maupun secara *in vivo* (dalam tubuh hewan uji) (Gupta *et al.*, 2022)

Hadirin yang saya hormati,

Uji Toksisitas

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data hubungan antara dosis dengan respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberikan informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi paparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia. Hasil uji toksisitas tidak dapat digunakan secara mutlak untuk membuktikan keamanan suatu bahan atau sediaan pada manusia, namun dapat memberikan petunjuk adanya toksisitas relatif dan membantu identifikasi efek toksik bila terjadi pemaparan pada manusia (Kepala BPOM, 2022).

Hadirin yang saya hormati,

Uji toksisitas *in silico*

Toksikologi *in silico* adalah istilah yang digunakan untuk mengevaluasi toksisitas suatu bahan dengan bantuan komputer. Teknik ini menyediakan program untuk penilaian, pemodelan, simulasi, dan prediksi toksisitas suatu bahan melalui algoritma, perangkat lunak, dan berdasarkan data yang relevan. Metode ini merupakan penggabungan ilmu fisika, matematika, biologi, kimia, informatika, ilmu komputer, dan alat komputasi, yang mengolah informasi untuk memprediksi efek menguntungkan dan merugikan yang mungkin dihasilkan suatu bahan kimia (Rajpoot *et al.*, 2022).

Uji toksisitas perlu dilengkapi dengan pemodelan komputasi untuk mengekstrapolasi temuan *in vitro* ke dunia nyata, dan juga mengekstrapolasi temuan *in vitro* ke hasil uji *in vivo*. Meskipun masih banyak tantangan dalam eksperimen dan komputasi, penggunaan model ini, baik sendiri maupun dalam kombinasi, tidak hanya akan membantu membuat prediksi yang lebih andal untuk ekstrapolasi data dari *in vitro* ke *in vivo*, tetapi juga untuk memprediksi respons populasi manusia yang heterogen (Zhang *et al.*, 2018).

Hadirin yang saya hormati,

Uji toksisitas *in vitro*

Uji toksisitas *in vitro* adalah uji toksisitas yang dilakukan di luar tubuh makhluk hidup, misalnya pada sel, bakteri, dan organ terisolasi (Kepala BPOM, 2022). Uji *in vitro* mempunyai keuntungan antara lain lebih murah, lebih mudah, dan lebih cepat bila dibandingkan uji pada hewan uji. Menurut *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) (2018), uji *in vitro* dapat mengurangi kebutuhan hewan uji yang digunakan pada uji *in vivo*. Uji toksisitas secara *in vitro* juga sangat penting untuk mengidentifikasi dan mempelajari toksisitas bahan uji, sebelum bahan uji diujikan secara *in vivo* pada hewan model laboratorium (Ahmad *et al.*, 2014).

Metode uji toksisitas *in vitro* saat ini berkembang dengan cepat. Banyak metode yang dapat menyediakan informasi proses biologi yang terlibat dalam mekanisme toksisitas. Ketika uji toksisitas *in vitro* dapat memenuhi aspek ilmiah, uji ini dapat menjadi alternatif untuk mengurangi sumber daya yang dibutuhkan dan meningkatkan keakuratan evaluasi kemananan suatu bahan. Hasil uji toksisitas *in vitro* juga dapat menjadi tambahan informasi untuk mengevaluasi keamanan bahan. Prinsip pengujian secara *in vitro* adalah untuk menyederhanakan variabel pengujian dengan membuat model menggunakan sel yang dikembangkan di luar tubuh, atau mengisolasi berbagai komponen organ atau struktur organ untuk dipelajari dalam kondisi yang terkontrol dengan baik dan mudah dinilai. Seberapa akurat kondisi di luar tubuh dapat menyamai kondisi *in vivo* tergantung pada desain studi dan hasil yang diinginkan.

Selain untuk mengevaluasi keamanan suatu bahan, uji toksisitas *in vitro* juga dapat digunakan untuk melakukan skrining senyawa atau bahan yang diduga mempunyai aktivitas antikanker. Uji toksisitas ini dilakukan pada kultur sel kanker. Suatu senyawa atau bahan menunjukkan aktivitas antikanker secara *in vitro* apabila dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan sel kanker. Selain diujikan pada sel kanker, senyawa atau bahan harus diujikan juga pada sel normal untuk menilai indeks selektifitasnya. Bila suatu bahan menunjukkan toksik pada sel kanker dan tidak toksik pada sel normal, maka bahan tersebut dapat dilanjutkan pada uji pengembangan obat selanjutnya. Bila suatu bahan menunjukkan toksik pada sel kanker dan juga toksik pada sel normal, maka bahan tersebut tidak dapat dikembangkan sebagai obat karena kemungkinan besar juga toksik pada sel normal atau sel tubuh lain penjamunya baik hewan maupun manusia. Metode ini dapat menjadi skrining awal yang jauh lebih murah untuk memilih senyawa yang hanya mempunyai aktivitas sebagai antikanker pada sel kanker yang akan dilanjutkan pengujiannya pada hewan uji. Sebagai contoh adalah penelitian Sholikhah *et al.* (2018) yang mengevaluasi aktivitas antikanker beberapa senyawa turunan N-benzil 1,10-fenantrolin secara *in vitro*, yang dari hasil penelitian tersebut dapat dipilih senyawa yang berpotensi untuk dilanjutkan pada uji pengembangan obat selanjutnya.

Namun uji secara *in vitro* ini juga mempunyai keterbatasan. Toksisitas adalah proses multi-faktorial, suatu bahan yang menunjukkan toksik pada uji *in vitro* dapat berubah menjadi toksik setelah dimetabolisme oleh hepar, dapat juga bahan yang toksik secara *in vitro* menjadi nontoksik setelah mengalami metabolisme oleh enzim hepar (Astashkina *et al.*, 2012). Uji toksisitas *in vitro* akan menghadapi banyak tantangan yang harus diatasi agar uji ini lebih

bermanfaat (Hartung *et al.*, 2017). Karena uji toksisitas *in vitro* tidak dapat memberikan refleksi yang benar terhadap parameter *in vivo*, maka perlu dilakukan uji toksisitas *in vivo* menggunakan hewan uji (Saganuwan, 2017).

Hadirin yang saya hormati,

Uji Toksisitas *in vivo*

Bahaya akibat paparan suatu zat pada manusia dapat diketahui dengan mempelajari efek kumulatif, dosis yang dapat menimbulkan efek toksik pada manusia, efek karsinogenik, teratogenik, mutagenik, dan lain-lain (Kepala BPOM, 2022). Uji toksisitas *in vivo* menggunakan hewan uji sudah lama digunakan sebagai uji alternatif, karena uji toksisitas tidak dapat dilakukan pada manusia. Uji pada hewan uji dapat mempelajari bagaimana keadaan sel, organ, dan fungsi sistem tubuh setelah pemberian suatu bahan uji (Rim, 2019).

Uji toksisitas menggunakan hewan uji sebagai model berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Pada umumnya informasi tersebut dapat diperoleh dari percobaan menggunakan hewan uji sebagai model yang dirancang pada serangkaian uji toksisitas yang meliputi uji toksisitas akut oral, toksisitas subkronis oral, toksisitas kronis oral, teratogenesis, sensitisasi kulit, iritasi mata, iritasi akut dermal, iritasi mukosa vagina, toksisitas akut dermal, toksisitas subkronis dermal dan uji karsinogenesis. Uji toksisitas pada hewan uji dilakukan sebagai salah satu bukti dukung terhadap keamanan suatu sediaan uji. Pemilihan uji tersebut, tergantung dari tujuan penggunaan suatu zat, lama penggunaan suatu zat dan kemungkinan terjadinya risiko akibat paparan pada manusia (Kepala BPOM, 2022).

Pada saat dilakukan uji toksisitas, sering terjadi model yang ada tidak dapat menunjukkan toksisitas suatu bahan uji. Oleh karena itu, kita harus meningkatkan keandalan hewan model untuk uji toksisitas. Keakuratan suatu model hewan uji untuk memprediksi toksisitas bahan uji tidak sama, karena tiap model memiliki keterbatasan yang berbeda. Model toksisitas berbasis sel (model *in vitro*) memiliki potensi yang lebih baik untuk memprediksi toksisitas bahan uji pada manusia, karena model tersebut dikembangkan menggunakan sel-sel organ sasaran yang berasal dari manusia (Madorran *et al.*, 2020).

Hadirin yang saya hormati,

Regulasi Uji Toksisitas di Indonesia

Pelaku usaha atau lembaga penelitian melakukan uji toksisitas untuk menjamin keamanan obat dan makanan. Obat dan makanan yang dimaksud meliputi produk obat, obat tradisional, obat kuasi, suplemen kesehatan, kosmetika, dan pangan olahan. Keabsahan uji toksisitas sangat dipengaruhi beberapa faktor yaitu sediaan uji, penyiapan sediaan uji, hewan uji, dosis, teknik dan prosedur pengujian, serta kemampuan SDM sehingga sangat diperlukan pemahaman terhadap berbagai faktor tersebut. Agar keabsahan hasil uji toksisitas dapat terjamin dan diterima secara nasional dan internasional, maka perlu dibuat pedoman uji toksisitas yang dapat dipertanggungjawabkan dan mengacu pada pedoman yang sudah baku. BPOM Republik Indonesia telah menyusun pedoman untuk melakukan uji toksisitas. Pedoman terbaru adalah Peraturan BPOM Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Pratinak Secara In Vivo, untuk menggantikan Peraturan Kepala BPOM Nomor 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis secara *in vivo*. Pedoman tersebut meliputi uji toksisitas akut oral, toksisitas subkronis oral, toksisitas kronis oral, teratogenesis, sensitisasi kulit, iritasi mata, iritasi akut dermal, iritasi mukosa vagina, toksisitas akut dermal, toksisitas subkronis dermal, dan uji karsinogenesis. Pedoman tersebut disusun dengan tujuan agar dapat

digunakan sebagai pedoman uji toksisitas praklinik dalam pengembangan obat baru, obat tradisional, obat kuasi, suplemen kesehatan, kosmetika dan pangan olahan, oleh lembaga penelitian, pelaku usaha yang terkait dengan pengembangan produk, serta pihak-pihak lain yang terkait. Untuk keperluan registrasi obat dan suplemen kesehatan, uji toksisitas harus terlebih dahulu memperoleh persetujuan pelaksanaan uji praklinik dari BPOM, dan juga dari komisi etik penelitian (Kepala BPOM, 2022).

Hadirin yang saya hormati,

Aspek etik penggunaan hewan uji untuk uji toksisitas

Permintaan untuk dilakukannya uji toksisitas sebelum uji klinis meningkat karena banyaknya kegagalan beberapa produk setelah pemasaran. Hal ini menyebabkan kebutuhan hewan uji untuk uji praklinis meningkat. Model ikan zebra adalah salah satu model yang memberikan hasil mirip dengan kondisi manusia. Karena banyaknya keunggulan, model ini menjadi alternatif yang ideal untuk berbagai penelitian ketika model hewan besar tidak tersedia. Model ini juga merupakan model unik untuk menyelidiki beberapa produk obat yang mempunyai spektrum terapi sempit dan obat yang sangat beracun (Polaka *et al.*, 2022).

Meskipun ada upaya untuk meniadakan penggunaan hewan dalam pengujian dan tersedianya banyak metode alternatif yang diterima, hewan masih digunakan secara luas untuk penelitian dan pengujian toksikologi. Sementara penelitian yang menggunakan model *in vitro* dan komputasi telah meningkat secara dramatis dalam beberapa tahun terakhir, upaya tersebut belum dapat menggantikan hewan uji. Model menggunakan besar hewan akan terus digunakan. Untuk memenuhi aspek etik penggunaan hewan uji sehingga dapat menjaga kesejahteraan hewan uji, penggunaan hewan uji harus memenuhi prinsip 3R yaitu: 1. *Reduction of animal use* (kurangi jumlah hewan), 2. *Replacement of animal use* (ganti hewan dengan kultur sel, hewan dengan filogenetik lebih rendah atau program computer), 3. *Refinement* (minimalkan rasa sakit dan stress) (Stokes, 2015).

Setidaknya terdapat 25.000 publikasi dalam 5 tahun terakhir menggunakan tikus dengan jenis kelamin tertentu. Alasannya, antara lain memang diperlukan hewan uji dengan jenis kelamin tertentu, sehingga hewan uji dengan jenis kelamin yang tidak diinginkan harus dimusnahkan. Tentunya hal ini menjadi tidak efisien dan tidak etis dilakukan, sehingga diperlukan metode alternatif untuk mengatasi masalah tersebut. Kemajuan ilmu dan teknologi telah mendorong inovasi dalam memenuhi prinsip 3R. Kemajuan dalam teknik kultur sel telah memfasilitasi penggantian sebagian hewan uji dengan memanfaatkan teknologi *lab-on-chip*. Sebagai contoh misalnya, perangkat *microfluidic* untuk membuat model pembuluh limfa pada kanker kepala dan leher, penggunaan organoid yang dapat diatur untuk memodelkan berbagai jaringan seperti, kanker pankreas dan penyakit iritasi usus. Penggantian secara total hewan uji telah berhasil dilakukan melalui metode kultur primer sel manusia. Dengan memaksimalkan informasi dari aplikasi *metagenomic next-generation sequencing* dari biopsi paru seorang pasien dapat diidentifikasi adanya infeksi dan kanker. Melalui penerapan *artificial intelligence* (AI) dan metode komputasi dapat dimodelkan proses biologi secara *in silico* untuk memprediksi respon imun pada COVID-19 (eBioMedicine, 2022).

Uji toksisitas praklinik secara *in vivo* dilaksanakan di laboratorium hewan uji. Laboratorium hewan uji diharuskan menerapkan cara berlaboratorium hewan uji yang baik yang dapat mengacu pada *The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* yang terkini. Pedoman ini disusun untuk membantu institusi atau laboratorium hewan uji dalam merawat dan menggunakan hewan dengan cara yang tepat, dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah, dan secara manusiawi. Panduan ini juga dimaksudkan untuk membantu peneliti dalam merencanakan dan melakukan penelitian menggunakan hewan sesuai dengan prinsip ilmiah,

secara manusiawi, dan dengan etika tertinggi (*Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, 2011). Cara berlaboratorium hewan uji yang baik juga dapat berpedoman pada Peraturan Menteri Pertanian Nomor 44/Permentan/OT.140/5/2007 Tahun 2007 tentang Pedoman Berlaboratorium Veteriner yang Baik (*Good Veterinary Laboratory Practice*). Pedoman ini bertujuan untuk :1). Memperoleh hasil pemeriksaan, penyidikan, dan pengujian yang tepat, cepat, dan akurat serta efektif dan efisien; 2) Meningkatkan kualitas data hasil uji dan mengembangkan sistem manajemen yang baik meliputi aspek perencanaan, pengorganisasian, pelaksanaan, pelaporan dan evaluasi serta pengarsipan. 3). Mengurangi risiko kesalahan dalam melaksanakan pemeriksaan, penyidikan, dan pengujian; 4). Meningkatkan keselamatan kerja bagi petugas laboratorium, dan keamanan lingkungan; dan 5). Menerapkan prinsip-prinsip pemeriksaan, penyidikan, dan pengujian yang baik dan benar, sehingga diperoleh hasil uji yang dapat dipercaya dan dapat dipertanggungjawabkan serta mampu tertelusur (Menteri Pertanian RI, 2007).

Bertambahnya kesempatan lembaga penelitian baik di perguruan tinggi maupun di institusi lain di Indonesia untuk melakukan penelitian terutama pengembangan produk, menuntut tersedianya fasilitas penelitian yang memenuhi syarat, antara lain fasilitas penelitian yang menggunakan hewan uji untuk melakukan uji toksisitas secara *in vivo*. Namun, fasilitas yang memenuhi syarat masih terbatas. Di Indonesia hanya tersedia beberapa laboratorium hewan uji yang terakreditasi, sehingga mengharuskan peneliti untuk antri untuk melakukan uji toksisitas, terutama uji toksisitas kronis yang memerlukan waktu bisa sampai 1 tahun. Ketersediaan hewan uji juga sangat terbatas. Peneliti harus antri panjang untuk memesan hewan uji untuk kepentingan penelitian.

Hadirin yang saya hormati,

Hasil uji toksisitas sebagai persyaratan uji klinik

Agar suatu produk teregistrasi sebagai obat, uji praklinis harus diikuti dengan tiga fase uji klinik. Uji klinik fase I melibatkan sukarelawan atau orang sehat dalam kondisi tertentu, sedangkan fase II selanjutnya melibatkan populasi pasien dalam jumlah terbatas. Semua uji klinik harus disahkan oleh badan regulator, atau BPOM di Indonesia, dan dievaluasi oleh komite etik yang independen. Tidak ada uji klinik yang dapat dimulai tanpa adanya persetujuan dari komite etik penelitian. Komite etik adalah badan independen yang terdiri atas profesional bidang kesehatan dan anggota non-medis, yang bertanggung jawab untuk melindungi hak, keselamatan, dan kesejahteraan subyek manusia (Aranyi, 2018)

Hadirin yang saya hormati,

Persyaratan produk untuk dilakukan uji klinik

Uji Klinik adalah kegiatan penelitian dengan mengikutsertakan subjek manusia disertai adanya intervensi produk uji, untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau farmakodinamik lainnya, dan atau mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan, dan/atau mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan atau efektifitas produk yang diteliti (Kepala BPOM, 2015).

Untuk memenuhi aspek etik, produk uji yang akan diujikan dalam uji klinik harus memiliki data keamanan awal dan persyaratan mutu sesuai dengan tahapan uji kliniknya. Selain obat konvensional dan obat tradisional, produk yang diatur uji kliniknya adalah produk biologi, suplemen kesehatan, pangan olahan, dan kosmetika. Yang termasuk produk biologi adalah

vaksin, immunosera, antigen, hormon, enzim, produk darah dan produk hasil fermentasi lainnya termasuk antibodi monoklonal dan produk yang berasal dari teknologi rekombinan DNA, *stem cell*. Suplemen kesehatan adalah produk yang dimaksudkan untuk melengkapi kebutuhan zat gizi, memelihara, meningkatkan dan atau memperbaiki fungsi kesehatan, mempunyai nilai gizi dan/atau efek fisiologis, mengandung satu atau lebih bahan berupa vitamin, mineral, asam amino dan atau bahan lain bukan tumbuhan yang dapat dikombinasi dengan tumbuhan. Pangan olahan adalah makanan atau minuman hasil proses dengan cara atau metode tertentu dengan atau tanpa bahan tambahan. Kosmetika adalah bahan atau sediaan yang dimaksudkan untuk digunakan pada bagian luar tubuh manusia (epidermis, rambut, kuku, bibir dan organ genital bagian luar) atau gigi dan membran mukosa mulut terutama untuk membersihkan, mewangikan, mengubah penampilan dan/atau memperbaiki bau badan atau melindungi atau memelihara tubuh pada kondisi baik (Kepala BPOM, 2015).

Suatu calon obat atau bahan obat harus memenuhi kriteria keamanan, manfaat, dan mutu. Untuk memenuhi kriteria tersebut, maka suatu produk harus memenuhi beberapa syarat yaitu penggunaan bahan baku sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia, Farmakope Herbal Indonesia, farmakope negara lain atau referensi ilmiah yang diakui, tersedia bukti keamanan dan manfaat melalui empiris dan atau ilmiah; dan penerapan cara pembuatan yang baik dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundangundangan. Bukti keamanan suatu produk dapat dibuktikan dari hasil uji toksisitas. Aktivitas farmakologi dapat dibuktikan dari uji farmakodinamik. Produk yang diteliti harus dibuat, ditangani, dan disimpan sesuai dengan cara pembuatan obat yang baik yang berlaku, dan harus digunakan sesuai dengan protokol yang disetujui. Bila produk yang diujikan adalah obat tradisional, harus mengikuti cara pembuatan obat tradisional yang baik. Begitu juga untuk produk kosmetika yang harus mengikuti cara pembuatan kosmetika yang baik, dan produk pangan olahan yang harus mengikuti cara produksi pangan olahan yang baik. Oleh karena itu produk yang akan diujikan harus dibuat di fasilitas yang memenuhi standar cara pembuatan yang baik yang dibuktikan dengan adanya sertifikat cara pembuatan obat yang baik atau sertifikat cara pembuatan obat tradisional yang baik, atau sertifikat cara pembuatan kosmetika yang baik, atau sertifikat cara produksi pangan olahan yang baik (Badan POM, 2016).

Penutup

Hadirin yang saya muliakan,

Pengembangan obat akan terus dilakukan, kemananan dan mutu produk harus dibuktikan sebelum produk diujikan kepada manusia, sehingga permintaan uji toksisitas akan terus meningkat. Sampai saat ini masih diperlukan hewan coba (terutama tikus dan mencit) untuk uji toksisitas. Oleh karena itu perlu diusahakan beberapa hal: 1. Meningkatkan jumlah fasilitas hewan uji yang memenuhi syarat, 2. Meningkatkan jumlah ketersediaan hewan uji yang memenuhi syarat. 3. Mengembangkan model baru model *in vitro* yang lebih dapat mewakili manusia sesuai dengan kondisi sebenarnya.

Hadirin yang saya hormati,

Perkenankanlah pada kesempatan yang berbahagia ini saya menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah mengantarkan saya pada pencapaian sebagai Guru Besar ini. Terimakasih kepada Bapak Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi, Republik Indonesia, atas keputusan untuk mengangkat saya sebagai guru besar dalam bidang farmakologi dan toksikologi di FK-KMK UGM. Terimakasih kepada Rektor dan Wakil Rektor, Ketua, Sekretaris, dan anggota Senat Akademik, Ketua, Sekretaris

dan anggota Senat FK-KMK UGM, Dekan dan Pengurus Fakultas yang telah menyetujui pengusulan ini, serta Prof. Dr. dr. MT. Kamaluddin M.Sc.SpFK, dari Universitas Sriwijaya dan Prof. Dr. dr. I Made Jawi, M.Kes dari Universitas Udayana atas rekomendasinya.

Terimakasih yang tulus saya haturkan kepada guru-guru saya di SD Negeri Jongkang di Sedan Sariharjo Ngaglik Sleman, SMP Negeri 6 Yogyakarta, SMA Negeri 4 Yogyakarta. Kami ucapkan terima kasih juga kepada guru-guru saya Program Studi Kedokteran di Fakultas Kedokteran UGM, Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar di Fakultas Kedokteran UGM, Program Studi Doktor di Fakultas Kedokteran UGM, dan Program Studi Magister Pendidikan Kedokteran di Fakultas Kedokteran UGM. Juga terima kasih kepada teman-teman dari SD, SMP, SMA, Fakultas Kedokteran, teman-teman S2, S3 yang telah bersama-sama belajar dan berkembang.

Ucapan terima kasih yang tidak terhingga saya sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Agus Supartoto, Sp.M(K). dan dr. Suwono (alm) sebagai pembimbing skripsi, Prof. dr. Ngatidjan, M.Sc., Sp.FK(K). & Prof. Dr. apt. Suwijiyo Pramono (alm) sebagai pembimbing tesis saya dalam bidang Ilmu Kedokteran Dasar, Prof. dr. Supargiyono, D.T.M. & H., S.U., Ph.D. (alm), Prof. Dr. apt. Mustofa, M.Kes., dan Prof. Jumina, M.Sc., Ph.D. sebagai pembimbing S3 saya, Prof. dr. Gandes Retno Rahayu, M.Med.Ed., Ph.D. dan Prof. Dra. Yayi Suryo Prabandari, M.Si., Ph.D. sebagai pembimbing S2 saya dalam bidang Ilmu Pendidikan Kedokteran, Prof. dr. Mora Claramita, M.H.P.E., Ph.D., Sp.KKLP. yang telah mengikuti dan membimbing saya dalam program pemutihan Dokter Spesialis Kedokteran Keluarga Layanan Primer. Kami ucapkan terima kasih juga kepada Dr. Med. dr. Widharto yang pertama kali mempercayai saya untuk menerima saya sebagai dosen di Bagian Farmakologi pada saat itu.

Terimakasih kami haturkan kepada Prof. dr. Mohammad Juffrie, Sp.A(K)., Ph.D. (alm) dan dr. Retno Sutomo, SpA(K), Ph.D. selaku Ketua dan Sekretaris Senat Fakultas, FK-KMK UGM, Prof. Dr. apt. Mae Srihartati Wahyuningsih, M.Si. dan Prof. dr. Tri Wibawa, Ph.D, SpMK(K) atas bantuannya pada pengurusan kenaikan jabatan Guru Besar saya.

Terimakasih atas semua keteladanan, bimbingan, dan pembelajaran yang telah diberikan para guru dan senior saya di Departemen Farmakologi dan Terapi FK-KMK UGM: Prof. dr. Ngatidjan, M.Sc., Sp.FK(K)., Dr. Med. dr. Indwiani Astuti, Dra. apt. Tri Murini, M.Si., Dr. apt. Maulina Diah Sukarlan, M.Kes. (alm), Prof. Dr. apt. Sri Suryawati, Prof. Dr. apt. Erna Kristin, M.Si., Prof. dr. Iwan Dwiprahasto, M.Med.Sc., Ph.D (alm), Prof. Dr. apt. Mae Sri Hartati Wahyuningsih., M.Si., Prof. Dr. apt. Mustofa, M.Kes., Dr. dr. Setyo Purwono, M.Kes., Sp.PD. Terima kasih untuk dukungan dan kerjasama untuk saling belajar di Departemen Farmakologi dan Terapi yaitu Dr. dr. Rustamaji, M.Kes., Dr. dr. Rul Afiah Syarif, M.Kes., Dr. dr. Woro Rukmi Pratiwi, M.Kes., Sp.PD., FINASIM. dr. Jarir At Thobari, D.Pharm., Ph.D, dr. Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, M.Sc., Ph.D, drg. Fara Silvia Yuliani, M.Sc., Ph.D., dr. Yolanda Dyah Kartika, M.Sc, dr. Lukman Ade Chandra, M.Med., M.Phil, Dr. rer.nat. apt. Arko Jatmiko Wicaksono, M.Sc., Dr. drh. Pamungkas Bagus Satriyo, Ph.D., dr. Mia Munawaroh Yuniyanti, M.Biomed.

Terima kasih yang tak terhingga kepada Bapak dan ibu tenaga kependidikan atas kerjasama dan dukungannya: Bapak Satimin, Bapak Asmuni Ridwan (alm), Bapak Brontoresmi, Ibu Tina Fariana, S.E., Bapak Wagimin, Ibu Rena Widani, Bapak Haryadi, Bapak Nurhadi, Ibu Minarni, Amk., Bapak Suroso, Bapak Tri Ardiyanto, Mbak Mosa Rini Nurul Hidayati, S.Si, dan Mbak Diandari Siti Nur Ichsani, S.Si.

Perkenankan pula saya menghaturkan terima kasih kepada Prof. Dr. apt. Mustofa, M.Kes. dan Prof. dr. Tri Wibawa, SpMK(K)., Ph.D., yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberi masukan untuk perbaikan naskah pidato ini.

Teriring rasa terima kasih saya haturkan kepada Ibu Rektor UGM, Prof. dr. Ova Emilia, Sp.OG(K)., Ph.D. yang sebelumnya adalah Dekan FK-KMK UGM yang telah memberikan kesempatan untuk berkarya di FK-KMK UGM. Terima kasih kepada Bapak Dekan baru dr. Yodi Mahendradhata, M.Sc., Ph.D., FRSPH, Bapak Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan dr. Ahmad Hamim Sadewa, Ph.D., Ibu Wakil Dekan Bidang Keuangan, Aset dan SDM Prof. Dr. dr. Hera Nirwati, M.Kes, Sp.MK., Ibu Wakil Dekan Bidang Penelitian dan Pengembangan Dr. dr. Lina Choridah, Sp.Rad(K), Bapak Wakil Dekan Bidang Kerjasama, Alumni dan Pengabdian kepada Masyarakat Dr. dr. Sudadi Sp.An., KNA., KAR. untuk dukungan penuhnya selama ini.

Kepada seluruh dosen dan tenaga kependidikan di FK-KMK UGM yang tentunya tidak dapat saya sebutkan satu persatu, saya ucapkan terima kasih untuk kerjasamanya, untuk dukungannya, untuk saling belajarnya. Kepada semua mahasiswa baik S1, S2, maupun S3 baik dari Fakultas Kedokteran, Fakultas Farmasi, Fakultas Kedokteran Gigi, Fakultas MIPA, terima kasih untuk kerjasamanya dan juga kesempatannya untuk belajar bersama.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, perkenankan pula saya menghaturkan rasa terima kasih kepada seluruh keluarga besar Trah Bani Sahidi, dan Trah Klepu. Terima kasih atas kebersamaan dan silaturahmi selama ini. Terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua saya alm. Bapak Istadi dan alm Ibu Sumaryati yang jasanya tidak tertuliskan dan tidak terbalaskan. Kalimat semangat untuk belajar dari bapak yang selalu saya ingat sampai sekarang “kalau pelajaran itu sulit, cintai dulu, pasti akan jadi mudah”. Kalimat dari ibu yang juga selalu menjadi penyemangat ketika saya merasa tidak bisa adalah “barang ketok kok ora iso” (maksudnya: semua hal yang kelihatan mata, pasti bisa dikerjakan dan diselesaikan). Terbukti bahwa yang tidak kelihatan dengan mata pun dapat diselesaikan (misalnya dengan mikroskop).

Terima kasih kepada adik adik saya yang pasti selalu mendukung dan bekerjasama dengan keunikan masing masing: Emi Nur Insani Khasanah, Eli Nur Nirmala Sari, Edi Nur Cahyaningtyas. Kepada dua buah hati saya: Aisya Salmaa Arif dan Arkaan Muhammad Arif, terima kasih untuk dukungan, cinta dan doanya. Terimakasih kepada suami tercinta Dr. Ir. Arif Wibowo, M.Agr.Sc. untuk dukungan penuhnya, cintanya, dan ekstra sabarnya. Semoga keikhlasan beliau mendukung saya untuk mengajukan guru besar lebih dulu akan memuluskan jalan dalam meraih guru besar juga. Semoga Allah selalu menjaga keluarga kita untuk selalu selamat baik di dunia maupun di akhirat kelak untuk meraih surgaNya. Aamiin.

Hadirin yang sangat saya muliakan,

Akhir kata, perkenankan saya memanjatkan doa, semoga hadirin semua baik yang hadir langsung pada acara ini maupun bapak dan ibu yang hadir secara daring, semua panitia, selalu mendapatkan kesehatan, kemudahan dan kebaikan. Juga semoga selalu mendapatkan keselamatan baik di dunia maupun di akhirat kelak. Aamiin. Terimakasih atas perhatian dan kesabarannya mendengarkan pidato ini. Mohon maaf atas segala kekurangan saya dan mohon doa restu serta bimbingan bapak ibu semua untuk bisa mengemban amanah ini dengan baik.

Wabillaahittaufig wal hidayah,

Wassalaamu ‘alaikum warrahmatullaahi wabarokaatuh

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, S., Ahmad, A., Neeves, K. B., Hendry-Hofer, T., Loader, J. E., White, C. W., Veress, L., 2014. In vitro cell culture model for toxic inhaled chemical testing. *J. Vis. Exp.* (87), e51539, doi:10.3791/51539 (2014).
- Aleksunes, L.M., Eaton, D.L., 2019. Principles of toxicology. In: C.D. Klaassen (Ed.): Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 9th edition. McGraw Hill. <https://accessbiomedicalsscience.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2462§ionid=194918464>
- Astashkina A., Mann, B., Grainger, D.W., 2012. A critical evaluation of in vitro cell culture models for high-throughput drug screening and toxicity. *Pharmacol Ther.* 134(1):82-106. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.01.001. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22252140.
- Atanasov, A.G., Zotchev, S.B., Dirsch, V.M., International Natural Product Sciences Taskforce, Supuran, C.T. 2021. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 20(3):200-216. doi: 10.1038/s41573-020-00114-z. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33510482; PMCID: PMC7841765.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI, 2016. Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia, Edisi III, BPOM RI, Jakarta.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI, 2020. Informatorium Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) di Masa Pandemi COVID-19). Cetakan Pertama, Jakarta.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI, 2021. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2021 Tentang Perubahan Ketiga Atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 Tentang Kriteria Dan Tata Laksana Registrasi Obat. BPOM, Jakarta.
- Chopra, B., Dhingra, A.K., 2021. Natural products: A lead for drug discovery and development. *Phytother Res*, 35(9):4660-4702. doi: 10.1002/ptr.7099. Epub 2021 Apr 13.
- Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Eighth Edition, Institute for Laboratory Animal Research. Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies, The National Academic Press, Washington, D.C.
- Deore, A., Dhumane, J., Wagh, R., & Sonawane, R. (2019). The Stages of Drug Discovery and Development Process. *AJPRD*, 7(6), 62-67. <https://doi.org/https://doi.org/10.22270/ajprd.v7i6.616>
- eBioMedicine, 2022. The 3Rs of Animal Research. Editorial, Vol. 76: 103900. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103900>
- Gupta, R, Polaka, S., Rajpoot, K., Tekade, M., Sharma, M.C., Tekade, R.K., 2022. Importance of toxicity testing in drug discovery and research. In: R.K. Tekade (ed.): In Pharmacokinetics and Toxicokinetic Considerations, Vol 2: 117-144, Academic Press, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98367-9.00016-0>.
- Hartung, T., FitzGerald, R.E., Jennings, P., Mirams, G.R., Peitsch, M.C., Rostami-Hodjegan A., Shah, I., Wilks, M.F., Sturla, S.J. 2017. Systems toxicology: real world applications and opportunities. *Chem Res Toxicol*, 30:870–82. doi: 10.1021/acs.chemrestox.7b00003

- Hodgson, E., 2010. Introduction to toxicology, In: E. Hodgson (ed.): A Textbook of Modern Toxicology, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey
- Hughes, J.P., Rees, S., Kalindjian, S.B., Philpott, K.L., 2011. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*, 162(6):1239-49. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x. PMID: 21091654; PMCID: PMC3058157.
- Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI, 2015. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 21 Tahun 2015 Tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik. BPOM, Jakarta.
- Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI, 2022. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praliniik Secara In Vivo, BPOM, Jakarta.
- Madorran, E., Stožer, A., Bevc, S., Maver, U. 2020. In vitro toxicity model: Upgrades to bridge the gap between preclinical and clinical research. *Bosn J Basic Med Sci*. 20(2):157-168. doi: 10.17305/bjbms.2019.4378. PMID: 31621554; PMCID: PMC7202182.
- Menteri Pertanian RI, 2007. Peraturan Menteri Pertanian Nomor: 44/Permentan/OT.140/5/2007 Tentang Pedoman Berlaboratorium Veteriner Yang Baik (Good Veterinary Laboratory Practice), Menteri Pertanian, Jakarta.
- OECD, 2018. Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP), OECD Series on Testing and Assessment, No. 286, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264304796-en>.
- Péter Arányi, P., 2018. Ethical aspects of drug development. *Microchem J*, 136: 244-246
- Polaka, S., Koppiseti, H.P, Pande, S., Tekade, M., Sharma, M.C., Tekade, R.K., 2022. Zebrafish models for toxicological screening. In: R.K. Tekade (ed.): Pharmacokinetics and Toxicokinetic Considerations, Vol 2:221-240, Academic Press.
- Rajpoot, K., Desai, N., Koppiseti, H.P, Tekade, M., Sharma, M.C., Behera, S.K., Tekade, R.K., 2022. In silico methods for the prediction of drug toxicity. In: R.K. Tekade (ed.): Pharmacokinetics and Toxicokinetic Considerations, Vol 2: 357-383, Academic Press.
- Rim, KT. 2019. In vitro models for chemical toxicity: review of their applications and prospects. *Toxicol Environ Health Sci*. 11: 94–103. <https://doi.org/10.1007/s13530-019-0402-8>)
- Saganuwan, S. A., 2017. Toxicity studies of drugs and chemicals in animals: An overview. *Bulg J Vet Med.*, 20 (4): 291–318.
- Sholikhah, E.N., 2016. Indonesian medicinal plants as sources of secondary metabolites for pharmaceutical industry. *J Med Sci*, 48 (4) 226-239. <http://dx.doi.org/10.19106/JMedSci004804201606>
- Sholikhah, E.N., Jumina, J., Widyarini, S. Hadanu, R, Mustofa, M., 2018. In vitro anticancer activity of N-benzyl 1,10-phenanthroline derivatives on human cancer cell lines and their selectivity. *Indones J Biotechnol* 23(2): 68-73. DOI: <https://doi.org/10.22146/ijbiotech.33997>.
- Stokes, W., 2015. Animals and the 3Rs in toxicology research and testing: The way forward. *Hum Exp Toxicol*, 34(12):1297-1303. doi:10.1177/0960327115598410

Villoutreix, B.O., 2021. Post-pandemic drug discovery and development: Facing present and future challenges. *Front Drug Discov*, 1:728469. doi: 10.3389/fddsv.2021.728469.

Zhang, Q. Li, J, Middleton, A., Bhattacharya, S. Conolly, R.B., 2018. Bridging the data gap from in vitro toxicity testing to chemical safety assessment through computational modeling. *Front Public Health*, Sec. Epidemiology. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00261>

DAFTAR RIWAYAT HIDUP



Nama lengkap : Prof. dr. Eti Nurwening Sholikhah, M.Kes., M.Med.Ed., Sp.KKLP
Tempat dan Tanggal Lahir : Sleman, 2 November 1969
NIP : 196911021996012001
Pangkat/Golongan : Pembina/IVa
Jabatan : Guru Besar
Pekerjaan : Dosen

Alamat Kantor : Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta
Nomot Telepon/Fax : +62274511103
Alamat Rumah : Sedan RT 05 RW 34, Sariharjo, Ngaglik, Sleman, 55581, DI Yogyakarta
Nomor Telepon : +62274869791
Nomor HP : 082231478694
Email : etinurweningsholikhah@ugm.ac.id

Data Keluarga

Suami : Dr. Ir. Arif Wibowo, M.Agr.Sc
Anak : Aisya Salmaa Arif
Arkaan Muhammad Arif

RIWAYAT PENDIDIKAN

1981 : Lulus dari SD Jongkang, Sleman
1984 : Lulus dari SMP N 6 Yogyakarta
1987 : Lulus dari SMA N 4 Yogyakarta
1991 : Lulus Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran UGM
1993 : Lulus Profesi Dokter Fakultas Kedokteran UGM
2000 : Lulus S2 Magister Kesehatan Ilmu Kedokteran Dasar (Farmakologi) FK

UGM
 2010 : Lulus S3 Fakultas Kedokteran UGM
 2015 : Lulus S2 *Master of Medical Education*, Fakultas Kedokteran UGM
 2020 : Lulus Program Pemutihan Dokter Spesialis Kedokteran Keluarga Layanan Primer

PUBLIKASI ILMIAH (5 tahun terakhir, terseleksi)

No.	Judul Artikel Ilmiah	Nama Jurnal	Volume/ Nomor/Tahun	URL Artikel
1.	Ratih D Yudhani, Yulia Sari, Dwi AA Nugrahaningsih, Eti N Sholikhah, Maftuchah Rochmanti, Abdul KR Purba, Husnul Khotimah, Dian Nugrahenny, Mustofa Mustofa. In Vitro Insulin Resistance Model: A Recent Update	Journal of Obesity	Volume 2023, Article ID 1964732, 13 pages	https://www.hindawi.com/journals/job/2023/1964732/#conflicts-of-interest
2.	Atitya Fithri Khairani ¹ , Sri Sutarni, Eti Nurwening Sholikhah, Rusdy Ghazali Malueka, Audiza Luthffia, Amelia Nur Vidyanti. Association of SCN1A Gene Polymorphism with Phenytoin Response in Patients with Epilepsy: Relevance of Stratification by the History of Febrile Seizure	Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences	2022 Dec 20; 10(A):1676-1681	https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/9583
3.	Faris Hermawan, Jumina, Harno Dwi Pranowo, Eti Nurwening Sholikhah, Muthia Rahayu Iresha. Molecular Docking Approach For Design and Synthesis of Thioxanthone Derivatives as Anticancer Agents	Chemistry Select	2022 Volume 7, Issue 46 e202203076	https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/slct.202203076
4.	Tri Wiyono, Andri Frediansyah, Eti Nurwening Sholikhah, Woro Rukmi Pratiwi. UHPLC-ESI-MS analysis of Javanese Tamarindus indica leaves from various tropical zones and their beneficial properties in relation to antiobesity	Journal of Applied Pharmaceutical Science	Vol. 12(08), pp 137-147, August, 2022	https://japsonline.com/admin/php/uploads/3720_pdf.pdf
5.	Jumina, Yehezkiel Steven Kurniawan, Ratna Sari, Sri Nussy Handayani Br Purba, Hesti Radean, Priatmoko, Deni Pranowo, Bambang Purwono, Jeffry Julianus, Abdul Karim Zulkarnain, Eti Nurwening Sholikhah. Synthesis	Indonesian Journal of Pharmacy	VOL 33(3) 2022: 422–433	https://journal.ugm.ac.id/v3/IJP/article/view/2199/1802

	and High Antioxidant Activity of C-Alkyl Calix[4]resorcinarene and C-Alkyl Calix[4]pyrogallolarene Derivatives			
6.	Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, Eko Purnomo, Alfi Yasmina, Muh Darwin Prenggono, Nanang Miftah Fajari, Mohammad Rudiansyah, Rul Afiyah Syarif, Eti Nurwening Sholikhah. Features of COVID-19 adult patients and the treatment in Indonesia: a retrospective cohort study	Bali Medical Journal	Vol. 11 No. 1 (2022)	https://balimedicaljournal.org/index.php/bmj/article/view/2810
7.	Hera Nirwati, Ema Damayanti, Eti Nurwening Sholikhah, Mustofa Mutofa, Jaka Widada. Soil-derived <i>Streptomyces</i> sp. GMR22 producing antibiofilm activity against <i>Candida albicans</i> : bioassay, untargeted LC-HRMS, and gene cluster analysis	Heliyon	Volume 8, Issue 4, April 2022, e09333	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844022006211
8.	Nela Fatmasari, Yehezkiel Steven Kurniawan, Jumina Jumina, Chairil Anwar, Yoga Priastomo, Harno Dwi Pranowo, Abdul Karim Zulkarnain, Eti Nurwening Sholikhah. Synthesis and in vitro assay of hydroxyxanthenes as antioxidant and anticancer agents	Scientific Reports	volume 12, Article number: 1535 (2022)	https://www.nature.com/articles/s41598-022-05573-5
9.	Mustofa, Pamungkas Bagus Satriyo, Artania Adnin Tri Suma, Stephanus Satria Wira Waskitha, Tutik Dwi Wahyuningsih, Eti Nurwening Sholikhah. A Potent EGFR Inhibitor, N-Phenyl Pyrazoline Derivative Suppresses Aggressiveness and Cancer Stem Cell-Like Phenotype of Cervical Cancer Cells	Drug Design, Development and Therapy	Volume 16, 2022	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DDT.S350913
10.	Nurvita Risdiana, Rina Susilowati, Eti Nurwening Sholikhah, Ginus Partadiredja. The Effects of <i>Erythrina subumbrans</i> (Hassk.) Merr. Leaves Extract on Nicotine Withdrawal Syndrome and $\beta 2$ nAChRs Expression in The Ventral Tegmental Area of Rats	BIO Web of Conferences	Volume 49, 2022	https://www.bio-conferences.org/articles/bioconf/abs/2022/08/bioconf_isgp2022_01002/bioconf_isgp2022_01002.html
11.	Hera Nirwati, Ema Damayanti, Eti	Journal of the	Vol 54, No 2	https://journal.u

	Nurwening Sholikhah, Jaka Widada. Potential secondary metabolite analysis of soil <i>Streptomyces</i> sp. GMR22 and antibacterial assay on <i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277	Medical Sciences	(2022)	gm.ac.id/bik/article/view/71583
12.	Yehezkiel Steven Kurniawan, Krisfian Tata Aneka Priyanga, Harno Dwi Pranowo, Eti Nurwening Sholikhah, Abdul Karim Zulkarnain, Hana Anisa Fatimi, Jeffry Julianus. An update on the anticancer activity of xanthone derivatives: A review	Pharmaceuticals	Volume 14 Issue 11 10.3390/ph14111144	https://www.mdpi.com/1424-8247/14/11/1144
13.	Atitya Fithri Khairani Sri Sutarni, Rusdy Ghazali Malueka, Eti Nurwening Sholikhah, Audiza Luthffia, Iqbal Amri Fauzal, Sekar Satiti, Cempaka Thursina Srie Setyaningrum. Relationship between polymorphism <i>scn1a</i> and history of status epilepticus in epileptic patient: Pilot study	Clinical Neurophysiology	Volume 132, Issue 8, August 2021, Page e83	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388245721002522
14.	Ratih Dewi Yudhani, Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, Eti Nurwening Sholikhah, Mustofa. The molecular mechanisms of hypoglycemic properties and safety profile of <i>Swietenia macrophylla</i> seeds extract: A review	Open Access Macedonian Journal of Medical Science	2021 Sept 12:9 (F):370-388	https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6972
15.	Mega Pandu Arfiyanti, Gandes Retno Rahayu, & Eti Nurwening Sholikhah. Experiential Learning Methods Improves Rational Prescribing Skill In Medical Students.	Jurnal Pendidikan Kedokteran Indonesia (JPKI)	Vol. 10, No. 2, July 2021, Hal 117 - 124	https://doi.org/10.22146/jpki.56906
16.	Eti Nurwening Sholikhah, Maulina Diah, Mustofa, Masriani, Susi Irawati, Samekto Wibowo. Antimicrobial activity of <i>Pycnarrhena cauliflora</i> (Miers.) Diels. methanol extract	Indonesian Journal of Pharmacology and Therapy	Vol. 02, No.2, 2021 May: 61-66	https://doi.org/10.22146/ijpther.1656
17.	Aris Setiawan, Eti Nurwening Sholikhah, Yehezkiel Steven Kurniawan, Yoga Priastomo, Jumina. Synthesis, cytotoxicity assay, and molecular docking study of hydroxychalcone derivatives as potential tyrosinase inhibitors.	Journal of Chinese Pharmaceutical Science	2021, 30 (8), 634 - 644	https://doi.org/10.5246/jcps.2021.08.051

18.	Mistika Zakiah, Rul Afiyah Syarif, Mustofa, Jumina, Nela Fatmasari, & Eti Nurwening Sholikhah. In Vitro Antiplasmodial, Heme Polymerization, and Cytotoxicity of Hydroxyxanthone Derivatives.	Hindawi, Journal of Tropical Medicine	Volume 2021, Article ID 8866681, 11 pages	https://doi.org/10.1155/2021/8866681
19.	Setiawati, Titik Nuryastuti, Eti Nurwening Sholikhah, Puspita Lisdiyanti, Syilvia Utami Tunjung Pratiwi, Tri Ratna Sulistiyani, Shanti Ratnakomala, Jumina, Mustofa. The potency of actinomycetes extracts isolated from Pramuka Island, Jakarta, Indonesia as antimicrobial agent.	Biodiversitas	Vol. 22, No. 3, March 2021. Pages 1104-1111 ISSN : 1412-033X	https://doi.org/10.13057/biodiv/d220304
20.	Yehezkiel Steven Kurniawan, Krisfian Tata Anek Priyanga, Jumina, Harno Dwi Pranowo, Eti Nurwening Sholikhah, Abdul Karim Zulkarnain, Hana Anisa Fatimi, and Jeffry Julianus. An Update in the Anticancer Activity Of Xanthone Derivatives: A Review	MDPI, Pharmaceuticals	Pharmaceuticals 2021, 14, 1144.	https://doi.org/10.3390/ph14111144
21.	Aditya Nugraha, Dwi Aris Agusng Nugrahaningsih, Rul Afiyah Syarif, Mia Munawaroh Yuniyanti, Ikhsan Nur Salim, Ratna Sari, Jumina, Eti Nurwening Sholikhah. Acute irritation of tetracyclic c-4-hydroxyphenylcalix [4] pyrogallolase on skin of albino rabbits.	Indonesian Journal of Pharmacology and Therapy	Vol. 01, No. 01, 2020; 15-21	https://doi.org/10.22146/ijpther.480
22.	Adisty Ridha Damasuri, Eti Nurwening Sholikhah, Mustofa. Cytotoxicity of ((E)-1-(4-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one) on Helacell line	Indonesian Journal of Pharmacology and Therapy	Vol. 1, No.2, 2020: 54-59	https://doi.org/10.22146/ijpther.606
23.	Eti Nurwening Sholikhah, Mustofa, Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, Fara Silvia Yuliani, Setyo Purwono, S. Sugiyono, Sitarina Widyarini, Ngatidjan, Jumina, Djoko Santosa, and Mamoru Koketsu. Acute and Subchronic Oral Toxicity Study of Polyherbal Formulation Containing Allium sativum L., Terminalia bellirica (Gaertn.) Roxb., Curcuma aeruginosa Roxb., and Amomum	BioMed Research International	Volume 2020, Article ID 8609364, 18 pages	https://doi.org/10.1155/2020/8609364

	compactum Sol. ex. Maton in Rats			
24.	Andre Krislee, Chaerul Fadly, Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, Titik Nuryastuti, Febri Odel Nitbani, Jumina, Eti Nurwening Sholikhah. The 1-monolaurin inhibit growth and eradicate the biofilm formed by clinical isolates of Staphylococcus epidermidis.	BMC Proceedings	2019, 13(Suppl 11):19	https://doi.org/10.1186/s12919-019-0174-9
25.	Woro Rukmi Pratiwi, Eti Nurwening Sholikhah, Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, Mia Munawaroh Yuniyanti, Mustofa, Ngatidjan. Effects of Poly-herbal Tablet as Herbal Medicine on Lipid Level.	Traditional Medicine Journal	January – April 2019 Vol. 24(1), p 47-51	https://doi.org/10.22146/mot.43108
26.	Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, Sholikhah EN, Mustofa M, Yuliani FS, Purwono S, Ngatidjan N. Blood Pressure Lowering Effect of Polyherbal Preparation Containing <i>Allium Sativum</i> , <i>Belericacae Fructus</i> , <i>Curcuma Aeruginosa</i> , and <i>Amomi Fructus</i> on Rat Model of Hypertension.	Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research	Vol 12, Issue 4, 2019	http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i4.31750
27.	Chairil Anwar, Yogo Dwi Prasetyo, Sabirin Matsjeh, Winarto Haryadi, Eti Nurwening Sholikhah, and Nendrowati. Synthesis of Chalcone Derivatives and Their in vitro Anticancer Test against Breast (T47D) and Colon (WiDr) Cancer Cell Line	Indonesian Journal of Chemistry	2018, 18 (1), 102 - 107	https://jurnal.ugm.ac.id/ijc/article/view/26864/20102
28.	Amalia Anita Hawas, Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, Eti Nurwening Sholikhah, Sadli Syarifuddin, Rahmi Ayu Wijayaningsih, Ngatidjan. Anti-inflammatory effect of Centella asiatica extract on prevented aortic intima-media thickening in diabetic rats.	Thai Journal of Pharmaceutical Sciences	2018, 42 (2): 51-57	http://www.tjps.pharm.chula.ac.th/ojs/index.php/tjps/article/view/605
29.	Febri Odel Nitbani, Jumina, Dwi Siswanta, Eti Nurwening Sholikhah, Dhina Fitriastuti. Synthesis And Antibacterial Activity of 1-Monolaurin	Oriental Journal of Chemistry	2018, Vol. 34, No.(2): Pg. 863-867	http://dx.doi.org/10.13005/ojc/340233
30.	Jumina, Asma Nurmala, Anggit Fitria, Deni Pranowo, Eti Nurwening Sholikhah, Yehezkiel	Molecules	2018, 23, 3141	https://dx.doi.org/10.3390%2Fmolecules231231

	Steven Kurniawan and Bambang Kuswandi. Monomyristin and Monopalmitin Derivatives: Synthesis and Evaluation as Potential Antibacterial and Antifungal Agents			41
31.	A.R. Puspaningtyas, S. Riyanto, E.N. Solikhah, and P. Astuti. Bioactivity Screening of <i>Erechtites valerianifolia</i> (Link Ex Wolf.) Less. Extracts as Antiplasmodium, Antibacterial, Antifungal and Cytotoxic Agents.	Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.	17(1): 1-8, 2018 (June)	https://doi.org/10.3329/dujps.v17i1.37112
32.	Eti N. Sholikhah, Yoga P. Susani, Yayi S. Prabandari, Gandes R. Rahayu. Is there a relationship between personal reflection ability and moral reasoning ability in Indonesian medical students?	International Journal of Medical Education.	2018;9:213-218	https://dx.doi.org/10.5116%2Fijme.5b64.971a
33.	Juntra Karbwang, Nut Koonrunsesomboon, Cristina E. Torres, Edlyn B. Jimenez, Gurpreet Kaur, Roli Mathur, Eti N. Sholikhah, Chandanie Wanigatunge, Chih-Shung Wong, Kwanchanok Yimtae, Murnilina Abdul Malek, Liyana Ahamad Fouzi, Aisyah Ali, Beng Z. Chan, Madawa Chandratilake, Shoen C. Chiew, Melvyn Y. C. Chin, Manori Gamage, Irene Gitek, Mohammad Hakimi, Narwani Hussin, Mohd F. A. Jamil, Pavithra Janarsan, Madarina Julia, Suman Kanungo, Panduka Karunanayake, Sattian Kollanthavelu, Kian K. Kong, Bing-Ling Kueh, Ragini Kulkarni, Paul P. Kumaran, Ranjith Kumarasiri, Wei H. Lim, Xin J. Lim, Fatihah Mahmud, Jacinto B. V. Mantaring III, Siti M. Md Ali, Nurain Mohd Noor, Kopalasuntharam Muhunthan, Elanngovan Nagandran, Maisarah Noor, Kim H. Ooi, Jebananthy A. Pradeepan, Ahmad H. Sadewa, Nilakshi Samaranayake, Shalini Sri Ranganathan, Wasanthi Subasingha, Sivasangari Subramaniam, Nadirah Sulaiman,	BMC Medical Ethics	(2018) 19:79	https://doi.org/10.1186/s12910-018-0318-x

	Ju F. Tay, Leh H. Teng, Mei M. Tew, Thipaporn Tharavanij, Peter S. K. Tok, Jayanie Weeratna, Tri Wibawa, Renu Wickremasinghe, Phanthipha Wongwai ⁵³ , Subhash Yadav and FERCAP Multi-Country Research Team. What information and the extent of information research participants need in informed consent forms: a multi-country survey			
34.	Eti Nurwening Sholikhah, Mahardika Agus Wijayanti, Laela Hayu Nurani, Mustofa. Aktivitas Antiplasmodium dan Sitotoksitas Isolat Akar Pasak Bumi (<i>Eurycoma longifolia</i> Jack) secara In Vitro.	Majalah Farmaseutik	2018 Vol. 14 No. 2: 54-62	https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v14i2.42595
35.	Eti Nurwening Sholikhah, Jumina, Sitarina Widyarini, Ruslin Hadanu, and Mustofa. Invitro anti cancer activity of N-benzyl 1,10-phenanthroline derivatives on human cancer cell lines and their self activity	Indonesian Journal of Biotechnology	VOLUME 23(2), 2018, 68-73	https://doi.org/10.22146/ijbiotech.33997

PENGALAMAN PENELITIAN (Ketua Peneliti, 5 tahun terakhir, terseleksi)

No	Tahun	Judul Penelitian
1.	2022-2023	Pengembangan Sediaan Polih herbal yang Mengandung <i>Zingiberis officinale</i> sebagai Fitofarmaka untuk Imunostimulan
2.	2022	Pengembangan Targeted Therapy Senyawa Turunan N-phenylpyrazoline pada Breast Cancer Stem Cell
3.	2021	Pengembangan Sediaan Kaplet dari Ekstrak Terstandar Biji Mahoni (<i>Swietenia macrophylla</i> , King) sebagai Obat Modern Asli Indonesia untuk Diabetes
4.	2020	Pengembangan Isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidro-furo(3,4-c) furan dari Biji Mahoni (<i>Swietenia macrophylla</i> King) sebagai Kandidat Antidiabetes : Kajian Mekanisme Aksi Pada Model Resistensi Insulin Terkait Obesitas (In Vitro : Co-Culture 3T3-L1 dan RAW 264, In Vivo : Zebrafish model resistensi insulin)
5.	2019	Uji Aktivitas Tabir Surya Senyawa C-4-Hidroksi-3- Metoksifenilkaliks [4] Resorsinarena Secara <i>In Vitro</i> dan <i>In Vivo</i>
6.	2018	Efek 1-Monolaurin Pada Penghambatan Pembentukan Biofilm Kultur <i>Staphylococcus epidermidis</i> dan <i>Candida tropicalis</i>
7.	2018	Pengembangan Herbamon [®] sebagai fitofarmaka untuk hipertensi melalui uji praklinik dan uji klinik : Uji Klinik

PENGALAMAN JABATAN

No	Periode	Jabatan	Unit Kerja
1.	2018 - sekarang	Anggota Komisi Etik Penelitian Prakinik	LPPT Universitas Gadjah Mada
2.	2018 - Sekarang	Wakil Manajer Administrasi Tim Pengelola Laboratorium Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan UGM	Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan UGM
3.	2017-2021	Ketua I	Ikatan Farmakologi Indonesia (IKAFI) Cabang Yogyakarta
4.	2016 - sekarang	Ketua Departemen Farmakologi dan Terapi	Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan UGM
5.	2016 - sekarang	Anggota Senat	Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan UGM
6.	2012 - sekarang	Sekretaris dan anggota Komisi Etik	Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan UGM -RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta