

**PERAN FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI DALAM
PENGEMBANGAN OBAT BARU:
PERSPEKTIF BARU PENGGUNAAN *BIG DATA* DAN
JEJARING FARMAKOLOGI**



UNIVERSITAS GADJAH MADA

**Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Farmakologi dan Toksikologi
pada Fakultas Farmasi
Universitas Gadjah Mada**

**Disampaikan pada Pengukuhan Guru Besar
Universitas Gadjah Mada
pada tanggal 6 Februari 2024
di Yogyakarta**

**Oleh:
Prof. Dr. apt. Arief Nurrochmad, M.Si., M.Sc.**

Bismillahirrohmanirrohim

Yang saya hormati:

Ketua, Sekretaris, dan para Anggota Majelis Wali Amanat,

Rektor dan para Wakil Rektor,

Ketua, Sekretaris, dan para Anggota Dewan Guru Besar,

Ketua, Sekretaris, dan para Anggota Senat Akademik,

Dekan dan Wakil Dekan di lingkungan Universitas Gadjah Mada,

*Ketua, Sekretaris, dan para Anggota Senat Fakultas Farmasi
Universitas Gadjah Mada,*

*Rekan-rekan sejawat dosen, tenaga kependidikan, dan seluruh sivitas
akademika Universitas Gadjah Mada, segenap tamu undangan,
keluarga dan sanak saudara serta hadirin semua yang saya
muliakan.*

Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirobbil alamin. Bapak/Ibu hadirin yang saya muliakan. Pertama-tama marilah kita panjatkan puji syukur kehadiran Allah Swt atas segala nikmat dan karunia-Nya, sehingga kita semua dapat berkumpul dan hadir dalam majelis yang mulia ini.

Pada hari ini, perkenankan saya menyampaikan pidato pengukuhan saya sebagai Guru Besar dalam bidang Ilmu Farmakologi dan Toksikologi, sebagai pertanggungjawaban ilmiah dan moral sebagai Guru Besar, sekaligus ungkapan terimakasih saya atas kesempatan yang diberikan almamater menekuni bidang ini sehingga mencapai tahap sampai sekarang ini. Dalam kesempatan berbahagia ini perkenankanlah saya mengucapkan terimakasih kepada Pimpinan Dewan Guru Besar yang telah memberikan kehormatan pada saya untuk menyampaikan pidato pengukuhan dengan judul:

“Peran Farmakologi dan Toksikologi dalam Pengembangan Obat Baru: Perspektif Baru Penggunaan *Big Data* dan Jejaring Farmakologi

Judul tersebut saya pilih setelah sekian lama berkecimpung dan berkolaborasi dalam penelitian pengembangan obat baru baik sintetik

maupun herbal dalam aspek farmakologi dan toksikologi serta perspektif penggunaan *big data* dan jejaring farmakologi. Pada kesempatan ini saya ingin menguraikan mulai dari peran farmakologi dan toksikologi dalam perkembangan obat baru, serta perspektif baru penggunaan *big data* dan jejaring farmakologi serta peluang peninjauan kembali penggunaan obat lama untuk indikasi baru.

Bapak/Ibu, hadirin yang saya hormati

1. Prinsip Penemuan dan Pengembangan Obat Baru

Mengembangkan obat baru mulai dari ide awal hingga peluncuran produk jadi, merupakan proses yang kompleks yang dapat memakan waktu 12–15 tahun dan menghabiskan biaya lebih dari 1 miliar USD. Ide mengenai target obat dapat berasal dari berbagai sumber termasuk penelitian akademik dan klinis serta dari sektor komersial. Mungkin diperlukan waktu bertahun-tahun untuk mengumpulkan bukti pendukung sebelum memilih target untuk program penemuan obat yang cukup mahal.

Proses penemuan dan pengembangan obat terdiri dari tiga tahap utama: penemuan obat, pengembangan dan uji praklinis, dan uji klinis. Penemuan obat dimulai dengan penemuan molekul terpilih melalui sintesis ratusan bahkan ribuan senyawa atau isolasi dari ribuan ekstrak tanaman herbal yang memiliki aktivitas tertentu. Senyawa terpilih adalah molekul yang memunculkan aktivitas yang diinginkan dalam uji skrining farmakologi (Sinha and Vehora, 2018; Hughes *et al.*, 2011). Kemudian, struktur molekul ini dioptimalkan untuk meningkatkan afinitas dan selektivitas, mengurangi toksisitas, meningkatkan kelarutan dalam air dan lipid, meningkatkan sifat karakteristik absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME), dan mengubah molekul aktif menjadi senyawa penuntun terpilih. Optimalisasi lebih lanjut dari senyawa penuntun dilakukan untuk menghasilkan kandidat obat. Selanjutnya, studi praklinis difokuskan pada klarifikasi cara kerja kandidat obat, farmakokinetiknya pada hewan seperti bioavailabilitas, metabolit toksik jika ada, rute ekskresi, kemanjurannya pada hewan, formulasi obat dan uji stabilitas formulasi tersebut.

Uji klinis merupakan tahapan proses terlama dan termahal yang terdiri dari tiga fase pada tahap prapemasaran dan satu fase pada tahap pasca pemasaran. Pada tahap uji klinik tahap I, sebanyak 100 sukarelawan sehat dilibatkan apada uji ini. Tujuan dari fase ini adalah untuk mengevaluasi keamanan obat pada manusia, farmakokinetiknya dalam tubuh manusia dan efek samping langsung jika ada. Selanjutnya pada uji klinis tahap II, obat tersebut diberikan kepada beberapa ratus pasien yang menderita penyakit sesuai indikasi obatnya. Pada fase ini, kemanjuran obat dan keamanan jangka pendeknya diuji pada pasien. Pada fase uji klinis tahap III, beberapa ribu pasien dari beberapa pusat klinis multicenter di seluruh dunia dilibatkan. Tujuan dari fase ini adalah untuk mengumpulkan data yang cukup mengenai kemanjuran dan keamanan obat. Jika obat berhasil melewati tahap ini, maka obat siap untuk didaftarkan dan dipasarkan. Namun, pengawasan terhadap obat yang beredar tidak berhenti sampai di sini. Obat tersebut terus dimonitor keamanan dan efek sampingnya. Fase terakhir (Fase IV) ini dikenal sebagai pengawasan pasca pemasaran (*Post Marketing Surveillance*) dan terus berlanjut hingga obat tersebut beredar di pasaran.

Hadirin yang saya hormati

Industri farmasi adalah salah satu bisnis paling sukses di dunia. Bisnis ini tidak terpengaruh oleh krisis keuangan global maupun krisis politik, karena orang yang sakit akan selalu ada, dan menariknya jumlah akan meningkat di saat krisis. Jika kita melihat laporan keuangan 5 dari 10 perusahaan Farmasi Besar (Pfizer, GSK, Roche, Sanofi dan Novartis) selama 10 tahun terakhir, kita dapat melihat beberapa fakta yang cukup menarik (FactSet Fund, 2021). Harga pokok penjualan rata-rata hanya 23% dari total pendapatan perusahaan. Hampir separuh pendapatan (43%) dihabiskan untuk biaya penjualan, umum dan administrasi. Secara total, 16% dari total pendapatan diinvestasikan kembali dalam penelitian dan pengembangan, yang jauh lebih tinggi dibandingkan nilai rata-rata sebesar 7% untuk bisnis lain. Oleh karena itu, obat-obatan jelas merupakan produk bernilai tambah tinggi dengan pendapatan bersihnya adalah 18%. Hal ini menempatkan industri farmasi pada

tiga besar industri yang paling menguntungkan di dunia. Biaya pengembangan obat meningkat secara eksponensial menjadi dua kali lipat setiap 10 tahun. Diperkirakan biaya obat baru rata-rata sekitar 2,6 miliar USD (2013) (DiMasi *et al.*, 2016). Biaya yang harus dikeluarkan untuk produk biologis jauh lebih mahal seperti protein, antibodi monoklonal, produk diagnostik, dan vaksin (McGrail, 2021).

Mengapa proses penemuan dan pengembangan obat begitu mahal? Salah satu jawaban yang mungkin adalah karena rendahnya efisiensi. Dari sepuluh ribu senyawa yang disintesis dan diuji, sekitar 100 menunjukkan aktivitas dan keamanan, 10 diantaranya memasuki uji klinis dan hanya 1 yang disetujui untuk penggunaan medis (Mol Concept Learn, 2012). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa jumlah awal senyawa yang diuji bahkan melebihi satu juta (Doytchinova *et al.*, 2018). Apalagi proses ini memakan waktu hingga 12 tahun. Namun, seperti halnya vaksin COVID-19 tahun lalu, kita melihat bahwa waktu untuk pengembangan obat dapat dikurangi secara signifikan. Penemuan dan pengembangan obat adalah bisnis yang berisiko tinggi. Rata-rata, 7 dari 10 proyek dibatalkan/gagal pada tahap awal karena berbagai alasan (Waring *et al.*, 2015). Alasan utamanya adalah kurangnya kemanjuran, yaitu obat tersebut efektif pada hewan tetapi ketika diberikan pada manusia, efek terapeutiknya tidak ada atau sangat kecil (Fogel, 2018). Alasan utama kedua di masa lalu adalah masalah farmakokinetik obat baru dan ketersediaan hayati yang rendah, adanya metabolit toksik, waktu paruh yang pendek atau sangat panjang. Berdasarkan alasan-alasan tersebut di atas, jelas bahwa obat merupakan produk yang bernilai tambah tinggi dan harga obat baru menjadi sangat mahal.

Hadirin yang saya hormati

2. Peran Farmakologi dalam menguji kemanjuran suatu obat

Farmakologi adalah studi tentang bagaimana obat berinteraksi dengan sistem biologis tubuh untuk menghasilkan efek terapeutik. Ini adalah bidang yang luas yang mencakup studi tentang berbagai obat, pengaruhnya terhadap tubuh manusia, dan mekanisme kerjanya (Li *et al.*, 2020). Sejarah farmakologi dapat ditelusuri mulai dari zaman

Mesir kuno, yang menggunakan bahan dari tanaman atau hewan untuk mengobati berbagai penyakit (Moheballi, 2013). Orang-orang Yunani juga memberikan kontribusi yang signifikan dalam bidang ini, dengan Hippocrates, bapak kedokteran, yang mendokumentasikan sifat terapeutik tanaman dan herbal. Selama abad pertengahan, penggunaan tanaman dan tumbuhan untuk tujuan pengobatan semakin meluas. Namun, baru pada abad ke-19, ilmu farmakologi modern mulai muncul sebagai suatu disiplin ilmu tersendiri. Pada abad ke-19, ahli kimia mulai mengisolasi dan melakukan sintesis berbagai senyawa dari bahan alam, sehingga mulai mengarah pada pengembangan obat baru. Penemuan obat modern pertama, morfin, pada tahun 1804, telah merevolusi pengobatan nyeri. Perkembangan penting lainnya selama periode ini adalah penemuan kina, yang digunakan untuk mengobati malaria, dan pengembangan aspirin, yang masih banyak digunakan hingga saat ini sebagai pereda nyeri. Pada abad ke-20 kita menyaksikan kemajuan signifikan dalam bidang farmakologi, dengan berkembangnya antibiotik, obat antivirus, dan obat penyelamat nyawa lainnya. Penemuan insulin pada tahun 1921 membuka revolusi akan pengobatan penyakit diabetes, sedangkan pengembangan penisilin pada tahun 1928 menandai dimulainya era antibiotik. Saat ini, farmakologi adalah bidang yang berkembang pesat dan terus memberikan kontribusi signifikan terhadap bidang kedokteran dan kesehatan (Moheballi *et al.*, 2005).

Farmakologi memiliki banyak aplikasi klinis, termasuk pengobatan penyakit seperti kanker, penyakit kardiovaskular, dan gangguan neurologis. Ini juga digunakan dalam pencegahan dan pengobatan penyakit menular, serta manajemen nyeri dan anestesi. Selain itu, farmakologi memainkan peran penting dalam keamanan obat dan interaksi obat. Reaksi obat yang merugikan atau *Adverse Drug Reaction* (ADR) adalah efek obat yang tidak diinginkan atau berbahaya. Gejalanya dapat berkisar dari ringan hingga berat dan dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk interaksi obat, karakteristik pasien, dan toksisitas terkait dosis. *Pharmacovigilance* adalah proses pemantauan dan pelaporan ADR untuk memastikan keamanan obat (Sun *et al.*, 2020). Sedangkan, farmakogenomik adalah studi tentang bagaimana variasi genetik mempengaruhi respon obat.

Dengan memahami dasar genetik dari respon obat, penyedia layanan kesehatan dapat menyesuaikan terapi obat untuk masing-masing pasien, mengoptimalkan kemanjuran dan meminimalkan ADR. Farmakologi memainkan peran penting dalam pengobatan modern, mulai dari penemuan obat hingga aplikasi klinis. Pentingnya hal ini dalam pengembangan obat, keamanan obat, dan pengobatan yang dipersonalisasi tidak terlepas dari peran farmakologi. Seiring dengan berkembangnya pemahaman kita tentang mekanisme kerja obat dan interaksi obat, peran farmakologi dalam pengobatan juga semakin meningkat.

Hadirin yang saya hormati

Ketersediaan obat baru di Indonesia saat ini masih didominasi oleh produk impor karena masih terbatasnya industri farmasi yang menghasilkan obat berbasis riset, walaupun pemerintah telah melakukan intervensi regulasi. Industri farmasi di Indonesia lebih banyak melakukan formulasi dan/atau pengemasan obat dibandingkan memproduksi obat berbasis riset. Produksi obat berbasis riset dibutuhkan untuk menjamin keberlangsungan ketersediaan obat. Pengembangan obat di Indonesia sebagian besar masih berbasis dari obat herbal. Indonesia dengan hutan tropis dengan luas sekitar 143 juta hektar mempunyai keanekaragaman hayati baik tumbuhan/tanaman maupun hewan, dan 80% atau sekitar 2.800 spesies tanaman obat di dunia berasal dari hutan tropis di Indonesia. Obat tradisional sering dimanfaatkan secara luas di masa pandemi yang baru saja kita lewati. Sekitar 79% masyarakat mengonsumsi obat tradisional untuk meningkatkan daya tahan tubuh pada masa pandemi COVID-19. Hal ini memberikan kontribusi pengobatan terhadap 270 juta penduduk Indonesia yang cakupannya 82,3 persen adalah peserta JKN dan ini merupakan pasar potensial bagi produk yang berasal dari obat tradisional dan fitofarmaka.

Pengembangan obat tradisional di Indonesia digolongkan menjadi tiga. Pertama adalah jamu, yang keamanan dan khasiatnya didasarkan pada bukti empiris. Lebih dari 12.000 jenis jamu ada di Indonesia. Kedua, Obat Herbal Terstandar (OHT) yang telah melalui uji pra klinik (pada hewan percobaan) dan bahan bakunya yang telah

terstandarisasi. Saat ini, terdapat sekitar 86 OHT di Indonesia. Ketiga, adalah obat yang masuk dalam pengobatan esensial yang lebih lengkap yaitu fitofarmaka. Fitofarmaka adalah bagian OHT yang sudah melalui uji pra klinik (pada hewan percobaan) dan uji klinik (pada manusia) dimana bahan baku dan produk jadinya sudah distandarisasi. Saat ini, terdapat 24 jenis obat fitofarmaka di Indonesia yang sudah diproduksi, antara lain: obat imunomodulator, obat tukak lambung, obat anti diabetes untuk menurunkan gula darah, obat antihipertensi untuk menurunkan tekanan darah, obat untuk melancarkan sirkulasi darah, dan obat untuk meningkatkan albumin bagi pasien yang membutuhkan protein seperti pasien haemodialisa/cuci darah (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Hadirin yang saya hormati

Peran farmakologi dalam turut serta mengembangkan dan menguji efikasi suatu obat termasuk obat herbal dan fitofarmaka menjadi sangat penting. Farmakologi adalah landasan penemuan dan pengembangan obat. Selain peran pentingnya dalam penelitian dasar, ahli farmakologi telah menjadi bagian integral dari tim baik dalam penelitian praklinis maupun uji klinis. Studi farmakologi *in vitro* berhubungan dengan uji biokimia, seluler, dan biofisik pada berbagai kelas target biologis (misalnya, reseptor terganggu G-protein, reseptor kinase, kanal ion, enzim, transporter, dan interaksi protein-protein) untuk mengidentifikasi dan memvalidasi target terapeutik selama proses penemuan obat. Selain itu, penelitian *in vitro*, seperti studi ikatan obat-reseptor, juga dapat membantu untuk menentukan potensi dan spesifisitas entitas kimia baru (kandidat obat) (Sorger, 2012; Helmi *et al.* 2020; Wijianto *et al.*, 2020a; Wijianto *et al.*, 2019). Farmakologi *in vivo* adalah studi tentang efek biologis suatu obat dalam organisme hidup yang kompleks untuk mengamati efek fisiologis kompleks suatu obat. Penelitian ini menggunakan model hewan yang meniru penyakit manusia, yang juga dikenal sebagai studi kemanjuran atau uji efikasi. Sebelum kandidat obat diuji kemanjurannya, sangat penting untuk melakukan evaluasi farmakokinetik untuk memastikan bahwa obat tersebut tersedia secara hayati pada model hewan. Dikarenakan lebih memahami prinsip

farmakokinetik, maka ahli farmakologi dianggap lebih cocok untuk melakukan studi metabolisme obat dan farmakokinetik (Lentz *et al.*, 2013). Setelah kandidat obat lulus uji bioavailabilitas pada model hewan, kandidat obat akan berpindah ke tingkat berikutnya untuk dinilai kemanjurannya. Bagian terpenting dari penelitian praklinis adalah cara menginduksi penyakit pada berbagai hewan model yang meniru penyakit manusia (Kenakin, 2011).

Pengujian praklinik kemanjuran suatu obat dapat dilakukan pada berbagai model *in vitro* pada sel atau organ atau secara *in vivo* pada model hewan coba. Pengujian farmakologi suatu obat biasanya banyak dipilih untuk indikasi obat antikanker, antidiabetes, antihipertensi, antihiperlipidemik, antiplatelet, analgetika dan antiinflamasi yang biasanya sangat dibutuhkan dan konsumsinya besar. Pengembangan obat herbal di Indonesia masih mengacu dari kebanyakan insidensi penyakit besar, seperti penyakit degeneratif dan anti kanker. Pengujian aktivitas suatu obat kanker dapat dilakukan secara *in vitro* dengan model sel line atau model hewan coba. Salah satu peranan farmakologi adalah pada pengujian antikanker kurkumin dan turunannya menggunakan model sel line seperti MCF-7, T47D, 4T1, HeLa, TNBC MDA-MB-231, HER2-positive, HCC1954, dan WiDr untuk pengujian sitoksisitas, penghentian siklus sel, memacu apoptosis, dan selular senescence, menghambat angiogenesis dan jalur lainnya (Rahmawati *et al.*, 2023; Novitasari *et al.*, 2023; Novitasari *et al.*, 2022; and Nurrochmad *et al.*, 2011).

Hadirin yang saya hormati

Salah satu penelitian dan pengujian obat baru atau obat herbal yang banyak dilakukan di Indonesia adalah penemuan dan pengembangan obat antidiabetes. Secara umum, percobaan diabetes melitus dilakukan pada hewan (Roep dan Atkinson, 2004), karena model hewan memainkan peran efektif dalam memahami patogenesis penyakit (Arndt, 2013). Meskipun sejumlah penelitian *in vitro* dan *in silico* telah tersedia dan penggunaannya meningkat dalam beberapa dekade terakhir, model hewan masih tetap efektif untuk memahami etiologi kompleks dan interaksi multi-sistemik yang terdapat pada diabetes (Graham dan Schuurman, 2015). Banyak percobaan tentang

diabetes dilakukan pada hewan rodent, sementara beberapa penelitian juga dilakukan pada hewan yang lebih besar. Hewan percobaan yang digunakan dalam studi diabetes melitus dapat dikelompokkan menjadi hewan diabetes secara genetik dan hewan model yang diinduksi pada hewan dengan bahan kimia (Kumar *et al.*, 2012). Penyakit diabetes dapat diinduksi dan berkembang pada hewan percobaan baik secara spontan atau dengan menggunakan bahan kimia.

Hadirin yang saya hormati

Mencit banyak dieksploitasi untuk mempelajari penyakit manusia karena adanya homologi genetik antara kedua spesies (Heydemann, 2016). Mencit model banyak digunakan untuk memahami pengetahuan dasar penyakit manusia dan pengetahuan yang diperoleh berlanjut ke pengujian praklinis dengan mencit model yang sama (Islam dan du Loots, 2009). Berkaitan dengan penyakit diabetes, mencit model merupakan salah satu model yang sangat berharga dalam studi eksperimental obesitas dan diabetes tipe 2 untuk mengidentifikasi peran peradangan, resistensi insulin, pengobatan potensial lainnya dan pengetahuan yang diperoleh dari penelitian tersebut telah dilakukan dengan baik pada manusia yang didiagnosis menderita diabetes (Iannaccone dan Jacob, 2009). Tikus sebagai hewan model percobaan penyakit manusia juga menawarkan berbagai keadaan dan keuntungan dibandingkan mencit dan spesies lainnya (Bryda, 2013). Di samping itu, tikus banyak digunakan sebagai hewan model yang cocok untuk memahami profil metabolik dan patologi yang terlibat dalam berbagai tahap diabetes tipe 2 (Sharma *et al.*, 2016).

Pada pengujian farmakologi antidiabetes, beberapa bahan kimia digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Bahan kimia seperti ini disebut agen diabetogenik. Streptozotocin dan aloksan adalah agen kimia yang paling umum digunakan yang menginduksi diabetes (Federiuk *et al.*, 2004). Tergantung pada spesies hewan dan cara pemberiannya, dosis kedua obat tersebut dapat bervariasi (Ighodaro *et al.*, 2017). Aloksan (5,5-dihidroksil pirimidin-2,4,6-trion) adalah senyawa organik dan merupakan analog glukosa sitotoksik (Rohilla dan Ali, 2012) yang digunakan untuk menginduksi

diabetes melitus secara kimia melalui dua mekanisme yang diusulkan (Lenzen, 2008). Ada laporan bahwa aloksan secara spesifik menghambat sekresi insulin yang dipicu oleh glukosa melalui penghambatan glukokinase secara luas, sensor glukosa sel- β pankreas (Katoh *et al.*, 2002) dan menginduksi pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), serta menciptakan siklus redoks yang menghasilkan radikal superoksida (Szkudelski, 2001). Dosis aloksan berkisar dari 50 hingga 200 mg/kg (pada mencit) dan dari 40 hingga 200 mg/kg (pada hewan rodent), bergantung pada strain dan jalur pemberian yang dipilih (King, 2012); Wahyuni *et al.*, 2020). Streptozotocin (STZ), secara kimia dikenal sebagai N (methylnitrosocarbamoyl)- α -d-glucosamine adalah senyawa alami yang diproduksi oleh *Streptomyces* sp, sebuah kromogen dengan sifat antibakteri (Wu dan Yan, 2015) yang secara selektif menyebabkan kerusakan sel β pankreas (Rakieten *et al.*, 1963). STZ adalah bahan kimia yang paling umum digunakan untuk induksi diabetes melitus pada hewan percobaan (Eleazu *et al.*, 2013). Dalam teknik induksi STZ dosis tinggi, sebagian STZ diberikan ke mencit melalui rute intravena atau intraperitoneal (100-200 mg/kg) atau tikus (35-65 mg/kg) yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas secara masif dengan efek tidak adanya atau sedikit produksi insulin (Furman, 2015; Fajrin *et al.*, 2019; Fajrin *et al.*, 2017; Putra *et al.*, 2022).

Tikus *non-obese diabetes* (NOD) adalah salah satu model yang paling sering digunakan untuk pengujian diabetes tipe 1 (T1D). Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa tikus NOD menyerupai sejumlah ciri genetik dan imunologis dengan bentuk kelainan metabolisme manusia (Pearson *et al.*, 2016). Hewan model diabetes lain adalah mencit AKITA, tikus GK, tikus Zucker diabetes berlemak, *spontaneously hypersensitive rat* (SHR) obesitas, tikus ESS, dan mencit diabetes (db/db) yang termasuk dalam kategori model diabetes yang diinduksi secara genetik. Diantaranya, model tikus diabetes yang diinduksi secara genetik yang paling banyak digunakan adalah mencit AKITA. Mencit ini mengalami mutasi *Ins2* +/C96Y yang menyebabkan pelipatan insulin tidak teratur dan penghancuran sel β (Kong *et al.*, 2013; Todd, 2016). Awalnya, mencit AKITA berasal dari strain bawaan C57BL/6 di Akita, Jepang. Namun hewan percobaan tersebut

saat ini dikembangkan dengan berbagai latar belakang genetik dan tersedia secara komersial di pasar. Mencit model diabetes lain, yaitu mencit KK juga banyak dieksploitasi untuk pengujian diabetes yang berhubungan dengan obesitas. Ciri khas mencit ini antara lain obesitas sedang, polifagia, dan poliuria. Keadaan diabetes pada mencit KK ditemukan sebagai diabetes kimia karena menunjukkan intoleransi glukosa dan resistensi insulin tetapi tidak bersifat glikosurik dan hiperglikemik (Berndt *et al.*, 2014). Mencit KK memiliki kemampuan untuk mengembangkan model diabetes tipe 2 sebagai respons terhadap pola makan tinggi lemak dan penuaan (Bleisch *et al.* 1952).

Hadirin yang saya hormati

Komplikasi yang berhubungan dengan diabetes adalah neuropati, nefropati, retinopati, dan penyakit kardiovaskular (Bansal *et al.*, 2006). Neuropati diabetik ditandai dengan disfungsi saraf tepi terutama pada pasien diabetes tipe 2. Sekitar dua pertiga pasien diabetes mempunyai komplikasi neuropati diabetik klinis atau subklinis (Yagihashi *et al.*, 2011). Model tikus yang diinduksi STZ banyak digunakan dalam studi neuropati diabetik (Fajrin *et al.*, 2017). Dengan induksi STZ pada tikus, ukuran serat saraf perineal dan ukuran akson berkurang dua kali lipat dibandingkan dengan selubung mielin. Perubahan ini mengarah pada pemahaman kecepatan konduksi motorik yang ditemukan pada penderita diabetes dan karenanya digunakan dalam menyelidiki perkembangan dan pilihan terapi diabetik neuropati (O'Brien *et al.*, 2014).

Penelitian ekstrak dan senyawa aktif tanaman yang banyak digunakan di Indonesia untuk pengobatan diabetes dan komplikasi diabetes nefropati dan neuropati banyak dilakukan. Tumbuhan obat mempunyai banyak senyawa kimia atau fitokimia yang mempunyai aktivitas farmakologi yang beragam. Penggunaan fitokimia dan komponen bioaktifnya sebagai agen pengubah alami dalam penyembuhan berbagai penyakit, termasuk diabetes nefropati, didukung oleh semakin banyak bukti mengenai efek positifnya terhadap kesehatan (Kushwaha *et al.*, 2020). Tanaman obat mengandung senyawa fitokimia utama yang memiliki manfaat bagi kesehatan (Tungmunnithum *et al.*, 2018), termasuk alkaloid, fenolik,

flavonoid, terpenoid, dan senyawa lain-lain. Senyawa ini penting dalam memperbaiki perkembangan dan progresifitas diabetes nefropati (Putra *et al.*, 2023). Sedangkan salah satu ekstrak tanaman dan senyawa aktif 6-shogaol tanaman jahe (*Zingiber officinale* Roscoe) juga menunjukkan aktivitas dalam mengurangi perkembangan dan progresifitas nyeri diabetik neuropati. Ekstrak jahe dan senyawa aktifnya, 6-shogaol 15 mg/kgBB secara signifikan memperbaiki efek hiperalgesia dan allodynia pada mencit model nyeri diabetik neuropati. Aktivitas ini diperantarai melalui penurunan ekspresi TRPV1 dan NMDAR2B di sumsum tulang belakang dengan efek yang sangat terbatas pada fungsi insula Langerhans (Fajrin *et al.*, 2020).

Hadirin yang saya hormati

Peran farmakologi dalam pengembangan obat pada sistem kardiovaskular juga menjadi penting karena tingkat prevalensi dan ancaman mortalitasnya. Penyakit kardiovaskular masih menjadi ancaman dunia (*global threat*) dan merupakan penyakit yang berperan utama sebagai penyebab kematian nomor satu di seluruh dunia. Salah satunya adalah, tromboemboli yang merupakan penyakit pembuluh darah nomor tiga, dengan insiden tahunan yang tinggi yaitu 1 hingga 2 kasus per 1000 orang dalam populasi umum (Di Nisio *et al.*, 2016). Tromboemboli arteri dapat menyebabkan iskemia sistemik dengan mengganggu suplai darah dan oksigen ke organ, jaringan, dan sel yang menyebabkan apoptosis dan/atau nekrosis pada jaringan yang terkena. Untuk itu, diperlukan obat antitrombotik untuk mencegah dampak kesehatan, seperti stroke atau jantung iskemik. Sayangnya, obat antitrombotik yang saat ini digunakan menunjukkan keterbatasan yang signifikan. Misalnya, penghambat trombosit hanya mempunyai khasiat yang sedang. Di sisi lain, agen trombolitik dan antikoagulan secara signifikan meningkatkan perdarahan. Secara kontekstual, pendekatan-pendekatan baru sedang dipertimbangkan secara luas untuk mengembangkan antitrombotik generasi berikutnya dengan efisiensi yang lebih baik serta penerapan yang lebih personal dan tepat sasaran (Kubatka *et al.*, 2022).

Peran farmakologi pada penelitian antitrombotik terhadap sepuluh ekstrak tumbuhan yang menunjukkan aktivitas antiplatelet dengan menggunakan agregasi trombosit yang diinduksi CaCl_2 . Empat dari sepuluh ekstrak aktif menunjukkan aktivitas antiplatelet yang signifikan dalam agregasi trombosit yang diinduksi *Adenosine diphosphate* (ADP). Ekstrak metanol kulit batang *C. sintoc* merupakan ekstrak yang paling poten disusul ekstrak metanol daun *L. aequata*, ekstrak diklorometana dan ekstrak metanol kelopak *P. angulata*. Ekstrak ini menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai agen antiplatelet untuk memerangi penyakit kardiovaskular (Fakhrudin *et al.*, 2021). Penelitian lain pada ekstrak etanol daun sukun juga menunjukkan aktivitas antiplatelet yang poten. Senyawa aktif yang berhasil diidentifikasi berupa kalkon tergeranilasi, 2-geranyl-2',3,3,4'-tetrahydroxydihydrochalcone (GTDC) diidentifikasi sebagai senyawa antiplatelet. Mekanisme aksi GTDC sebagai antiplatelet adalah dengan cara berikatan dengan reseptor adenosin P2Y12 yang melibatkan tiga residu asam amino (Fakhrudin *et al.*, 2020).

Hadirin yang saya hormati

Peran farmakologi pada masa dan pasca pandemi COVID-19, telah terjadi pergeseran secara intensif penemuan dan pengembangan obat baru. Sub disiplin ilmu farmakologi pada sistem imun yakni imunofarmakologi, menjadi paling populer berkaitan dengan pengembangan obat-obatan, vaksin, antibodi monovalen dan polivalen, dan zat lain yang terlibat dalam intervensi imunologi dan farmakologi (Harding *et al.*, 2018). Selain itu, para ilmuwan berupaya menemukan pendekatan paling canggih untuk mencegah kondisi ini. Mengenai infeksi COVID-19, obat-obatan herbal dengan efek imunomodulator dapat menawarkan pilihan pengobatan pencegahan yang menjanjikan bagi pasien. Beberapa pengobatan Ayurveda dan tradisional Cina (TCM) maupun penelitian di Indonesia efektif selama pandemi virus Corona, yaitu seperti *Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers, *Withania somnifera* (L.) Dunal, *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Curcuma longa* L. dll. TCM terbukti digunakan dengan kemanjuran lebih dari 90% ketika pandemi COVID-19 merebak pada awal tahun

2020. Selain pengobatan herbal dan obat-obatan nutrasetika, suplemen makanan seperti vitamin dan turunan asam amino juga berperan penting dalam pengelolaan COVID-19. Pola makan dapat membantu mengatur peradangan, sedangkan nutrasetika dapat membantu mencegah invasi virus (Chavda *et al.*, 2022). Hasil penelitian lain bahwa kombinasi ekstrak etanol *Phyllanthus niruri* Linn, *Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume, dan *Piper crocatum* mempunyai indeks fagositik teraktivasi yang nyata yang berpotensi meningkatkan respon imun nonspesifik dan bersifat imunostimulator (Sagala *et al.*, 2020). Data studi tanaman membuktikan bahwa ekstrak kulit jeruk yang mengandung hesperidin dan hesperetin bermanfaat bagi sistem kekebalan tubuh terutama aktivitas antiinflamasi (Putri *et al.*, 2022). Penelitian aktivitas fraksi fiber bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) mengandung senyawa mirip pektin yang memiliki aktivitas fagositik, menstimulasi TNF- α dan produksi IL-6 produksi, dan menekan IL-10 (Baroroh *et al.*, 2020; Baroroh *et al.*, 2021). Sementara itu pengujian ekstrak petroleum eter, methanol, dan etil asetat bengkoang mampu meningkatkan respon imun non-spesifik (aktivitas fagositik) tapi menunjukkan efek yang lebih kecil terhadap respon imun spesifik (proliferasi limfosit). Ekstrak metanol bengkoang terbukti sebagai imunostimulan dengan meningkatkan kadar sitokin inflamasi TNF- α dan IL-6 serta menurunkan sitokin antiinflamasi IL-10 (Sujono *et al.*, 2021a; Sujono *et al.*, 2021b). Pada saat pandemi dan pasca pandemi pengembangan senyawa alami maupun sintetik pengembangan imunostimulator menjadi sangat penting dan perhatian baik oleh para peneliti, pemerintah maupun industri farmasi dalam rangka meningkatkan sistem imunitas masyarakat dalam menghadapi kemungkinan ancaman penyakit virus dan pandemi dimasa mendatang.

Hadirin yang saya hormati

3. Peran Toksikologi dalam Penemuan Obat Baru

Disamping peran farmakologi dalam pengujian kemanjuran suatu obat, maka peran toksikologi dalam penilaian keamanan suatu obat juga menjadi suatu hal yang sangat penting. Penilaian keamanan obat mencakup beragam bidang ilmu pengetahuan dalam penemuan

dan pengembangan obat termasuk fase *post-approval* dan *post-marketing* untuk mengevaluasi keamanan dan manajemen risiko. Asas umum ilmu toksikologi ditempatkan pada ilmu-ilmu murni dan terapan yang bersumber dari ilmu pengetahuan masa lalu/kini dan ilmu pengetahuan dan teknologi baru yang akan datang. Secara umum, reaksi obat yang merugikan disajikan sebagai respon biologis terhadap zat asing. Inilah konsep dasar pemikiran ilmu toksikologi tentang manifestasi reaksi obat yang merugikan (*Adversed Drug Reactions*).

Studi toksikologi diperlukan pada setiap langkah mulai dari penemuan obat hingga pengujian klinis dan pasca pemasaran dapat diklasifikasikan sebagai berikut: 1) studi toksikologi untuk skrining dan pada tahap awal pengembangan obat; 2) studi toksikologi untuk memperjelas dalam memilih senyawa kandidat untuk pengujian klinis; 3) studi toksikologi untuk penilaian keamanan studi klinis awal yang digunakan ke manusia (*Entry-In Human*) dan obat baru yang diteliti (*Investigational New Drugs*) pada manusia; 4) kajian toksikologi untuk aplikasi obat baru (*New Drug Applications*); 5) studi toksikologi untuk konfirmasi penilaian keamanan pasca pemasaran. Namun demikian, prosedur maupun metode penelitian dan penilaian yang dipakai berbeda di setiap tahapnya, pendekatannya bersifat kasus per kasus dan sebenarnya bergantung pada tahap penemuan dan pengembangan obat itu sendiri (Horii, 2016). Dalam perkembangannya, bidang toksikologi telah berubah secara signifikan selama dekade terakhir, para ahli toksikologi mulai meninggalkan teknik tradisional dan beralih ke metode baru untuk menilai toksisitas. Lebih khusus lagi, mereka menggunakan kemajuan dalam bidang kultur sel, biologi molekuler, dan penggunaan pemodelan komputer untuk memprediksi hasil toksikologi.

Hadirin yang saya hormati

Ada perubahan luar biasa dalam beberapa tahun terakhir. Di sini kami menyoroti empat pendekatan yang digunakan untuk menilai toksikologi dalam bidang penemuan obat. **1). Toksikologi *in vivo*.** Penggunaan model hewan untuk keperluan studi toksisitas dimulai pada tahun 1920-an, namun semenjak terjadinya bencana thalidomide

pada tahun 1960-an menyadarkan semakin pentingnya akan profil pengujian toksikologi. Sejak saat itu, badan pengawas berbagai negara termasuk Indonesia menekankan perlunya pengujian toksisitas yang ketat secara menyeluruh dalam proses pengembangan obat. Pertama, perlu diingat bahwa model pada hewan bukanlah spesies yang sama dengan manusia. Kondisi pemeliharaan yang tidak alami, kontak manusia, dan kondisi stres dapat mengubah respons hewan. Respon fisiologis yang bervariasi terhadap faktor-faktor ini mungkin menyamarkan, menonjolkan, atau memicu indikator toksisitas. Beberapa uji toksikologi *in vivo* meliputi uji toksisitas akut, subkronis, dan kronis (Darwis *et al.*, 2020; Murwanti *et al.*, 2023; Puspitasari *et al.*, 2021) **2.) Toksikologi *in vitro*.** Selama beberapa tahun terakhir telah terjadi pergeseran ke arah pengujian toksisitas *in vitro* sebagai alternatif metode *in vivo*. Hal ini terjadi karena, selain masalah etika pada menggunakan model hewan untuk tujuan penelitian, ada beberapa faktor tambahan yang mempengaruhi keyakinan terhadap validitas pengujian *in vivo*. Perkembangan paling signifikan terjadi pada bidang model pengujian *in vitro* yang canggih. Metode ini memberikan kemampuan pengujian baru yang relevan secara fisiologis dan berpotensi mengurangi kebutuhan akan model *in vivo*, serta menawarkan hasil yang lebih tepat waktu dan pemahaman yang lebih mendalam tentang proses biologis yang mendasari toksisitas. Penggunaan metode *in vitro* ini sekarang telah banyak diaplikasikan dalam pengujian dan pengembangan produk kosmetik yang saat ini sudah banyak meninggalkan pengujian *in vivo*. Salah satu contohnya adalah pengembangan ekstrak rumput laut coklat sebagai bahan kosmetik dengan menggunakan *human dermal fibroblast* (HDFa) (Nurrochmad *et al.*, 2018). **3.) Toksikologi secara *in silico*.** Toksikologi *in silico* menggunakan teknik komputasi untuk menganalisis, mensimulasikan, atau memprediksi toksisitas dan ADME suatu senyawa, yang bertindak sebagai alternatif metode real eksperimen (*in vitro* dan *in vivo*). Metode *in silico* terutama didasarkan pada hubungan struktur-aktivitas kuantitatif (QSARs), hubungan antara struktur kimia suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya. Salah satu aplikasi studi farmakologi/toksikologi secara *in vitro* dan *in silico* adalah saat merancang analog mono-karbonil

baru dari kurkumin, sintesis molekul, dan menentukan aktivitasnya dalam penghambatan siklooksigenase secara *in vitro* dan *in silico*. Desain analog mono-karbonil dari kurkumin dilakukan dengan metode studi Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (QSAR) menggunakan program BuildQSAR. Hasil studi QSAR mengungkapkan hubungan yang baik struktur dengan aktivitas antiinflamasi (Wijianto *et al.*, 2020a). **4.) Toksigenomik.** Toksikogenomik menggabungkan teknologi toksikologi dan “omics”, yang mencakup genomik, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik. Strategi ini dapat digunakan untuk menentukan mekanisme molekuler yang mengontrol respons terhadap senyawa beracun (Lansdowne, 2017).

Hadirin yang saya hormati

4. Peranan Big Data dalam Penemuan Obat Target

Peran dan tantangan pengembangan keilmuan dan penelitian farmakologi dan toksikologi kedepan akan semakin pesat dan berkembang dalam rangka menemukan dan mengembangkan obat baru. Disamping itu saat ini, penggunaan *big data* dan kecerdasan buatan (*Artificial intelligence*) berkembang begitu cepat sehingga meningkatkan penemuan target obat dalam kecepatan yang belum pernah terjadi sebelumnya. *Big Data* (BD) atau maha data telah menjadi salah satu topik yang paling banyak diteliti dalam dekade terakhir ini. BD menunjukkan set data besar atau kompleks yang membuat penggunaan metode pemrosesan data yang ada tidak memadai. Tantangan yang terkait dengan analisis BD meliputi penyimpanan data, pengambilan data, berbagi, mencari, memvisualisasikan, mentransfer, privasi informasi, dan pembaruan sumber data. BD dalam bidang kesehatan dan medis telah menarik perhatian para peneliti karena berbagai manfaatnya (Bhaskaran *et al.*, 2022).

Secara tradisional, penemuan obat target baru adalah proses jangka panjang yang mahal, menelan biaya hingga miliaran US dollar dan memakan waktu lebih dari 10 tahun. Pada awalnya, target obat terapeutik harus diidentifikasi dengan metode eksperimental secara tradisional. Kemudian, ahli biologi struktural muncul untuk

menguraikan struktur tiga dimensi (3D) serta karakteristik pengikatan ligand untuk mengungkap apakah hal ini memungkinkan sebagai target obat baru. Selanjutnya, ahli kimia obat dan farmakologi menggunakan *high-throughput screening* untuk menemukan beberapa senyawa timbal yang sangat efektif untuk penilaian keamanan lebih lanjut serta uji klinis. Secara umum, prosedur di atas mahal dan membosankan. Pada tahun 2018, hasil studi secara mengejutkan menemukan bahwa biaya rata-rata uji kemanjuran untuk 59 obat baru yang disetujui oleh FDA selama 2015-2016 adalah 19 juta USD (Moore *et al.*, 2018). Oleh karena itu, diperlukan metode untuk mengatasi keterbatasan prosedur penemuan obat konvensional dengan memperkenalkan metode yang lebih efisien, berbiaya rendah dan berbasis komputasi.

Dibandingkan dengan metode penemuan obat secara tradisional, desain obat yang rasional, penggunaan metode desain obat yang dibantu komputer, terbukti lebih efisien dan ekonomis. Desain obat rasional mengintegrasikan *molecular docking* ke kantong ikatan ligan dari target terapeutik yang menjanjikan, menghitung energi ikatan dari setiap senyawa molekul kecil, dan secara selektif memilih yang terbaik sebagai kandidat untuk masuk ke tahap prosedur eksperimental berikutnya. Saat ini, ada lebih dari 100.000 struktur 3D protein yang telah disimpan dalam *Protein Data Bank* (PDB) untuk *molecular docking* (Ferreira *et al.*, 2015). Berbeda dengan metode tradisional, desain obat rasional telah meningkatkan tingkat hit skrining obat lebih dari 100 kali. Selain itu, desain obat yang dibantu komputer adalah metode multidisiplin yang mengintegrasikan teknik bioinformatika dan algoritma komputasi yang canggih. Karena tingkat hitnya yang relatif tinggi dan waktu yang pendek, metode desain obat yang dibantu komputer menjadi dasar penemuan obat dari pihak industri dan penelitian akademik (da Silva Rocha *et al.*, 2019; Zhavoronkov *et al.*, 2019).

Hadirin yang saya hormati

Data yang dihasilkan dalam bidang farmakologi, toksikologi, dan farmasetik mencakup hasil mengenai perilaku klinis, farmakokinetik, sifat kimia, dan toksisitas obat terkait. Data dari

eksperimen kultur sel dan studi hewan juga dimasukkan dalam kategori ini, sehingga data penelitian yang dihasilkan dalam bidang farmasi, farmakologi, dan toksikologi telah meningkat dengan cepat. Ini terutama karena penggunaan *next-generation sequencing* (NGS) dan *high-throughput screening* (HTS). HTS adalah teknologi yang memungkinkan pengujian simultan jutaan elemen kimia. Selain itu, NGS memungkinkan sekuensing molekul RNA atau DNA secara efisien (Bhaskaran *et al.*, 2022).

Penemuan obat saat ini diharapkan menjadi bidang yang paling banyak diunggulkan. Dengan menggunakan BD, keuntungan berikut dapat dicapai: 1) BD dapat membantu mengidentifikasi target obat baru; 2) mengidentifikasi kandidat obat baru; 3) meningkatkan efisiensi proses penemuan obat; 4) meningkatkan keakuratan prediksi penemuan obat; 5) mengidentifikasi interaksi obat potensial secara akurat; dan 6. mengidentifikasi reaksi obat yang merugikan. Adapun pada efikasi dan kinerja obat, ada banyak manfaat BD, termasuk pola mendeteksi dalam set data besar, mengidentifikasi target obat baru, dan meningkatkan keakuratan prediksi mengenai bagaimana suatu obat akan berperilaku dalam tubuh. Selain itu, BD dapat membantu para peneliti untuk mengidentifikasi target obat baru dan mengembangkan obat baru dengan cepat dan efisien (Bhaskaran *et al.*, 2022).

Obat target kanker adalah obat paling sukses selama tiga dekade terakhir, berkat database “omics” yang komprehensif dari penelitian kanker. Banyak data protein terkait kanker telah diidentifikasi sebagai target terapeutik dengan cara komputasi pengambilan data transkriptom dari database seperti atlas genom kanker, atlas protein manusia dan lain sebagainya (Colwill dan Gräslund, 2011; Tomczak *et al.*, 2015). Sayangnya untuk penyakit lain, seperti stroke, penyakit terkait vaskular dan penyakit genetik lainnya, belum tersedia database omics terintegrasi yang serupa untuk menyediakan *big data* yang cukup. Namun, ada lebih banyak data transkriptome sel tunggal dari berbagai penyakit yang tersedia untuk akses umum (Gupta *et al.*, 2018b; Gladka *et al.*, 2018; Kaur *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2019). Dengan demikian, data tersebut akan menjadi sumber data yang

berharga dalam hal penemuan target terapeutik untuk stroke, penyakit terkait vaskular dan penyakit genetik lainnya.

Hadirin yang saya hormati

Skrining Virtual Berbasis Permodelan 3D dalam Menemukan Target Senyawa Penuntun

Teknologi skrining virtual adalah inti dari desain obat dengan bantuan computer atau *Computer-Aided Drug Design (CADD)* berbasis struktur 3D atau QSAR biomakromolekul. Berdasarkan struktur 3D atau model hubungan kuantitatif struktur-aktivitas dari biomakromolekul target, teori biologi molekuler dan ilmu komputer serta bidang terkait lainnya digunakan sebagai dasar teknis untuk memilih senyawa yang memenuhi harapan dari database molekul kecil yang diketahui. Kemudian, satu atau lebih metode eksperimental dipilih untuk skrining obat yang ditargetkan untuk penyakit tertentu. Dalam dunia farmasi, skrining virtual sering dianggap sebagai alat desain obat yang dibantu komputer terbaik untuk menyaring database struktur kimia yang besar dan mereduksinya menjadi sekumpulan kandidat senyawa yang terkait dengan target protein tertentu serta dalam pencarian senyawa penuntun dan meningkatkan aktivitasnya (Cerqueira *et al.*, 2015; Ferreira *et al.*, 2015).

Proses dasar skrining virtual terutama mencakup hal berikut:

► **Pemilihan target:** ini adalah langkah pertama dalam skrining virtual, dan langkah ini sangat penting. Senyawa molekul kecil sebagai target empat molekul besar: protein, polisakarida, lipid dan asam nukleat. Protein seperti enzim, kanal ion, dan GPCR (*G Protein-coupled receptor*) sering kali dipilih sebagai target obat potensial karena sangat spesifik dan kurang toksik, seperti penemuan inhibitor *heat shock protein (HSP90)*, (Abbasi *et al.*, 2019) penemuan dari inhibitor selektif Aurora A, (Kilchmann *et al.*, 2016) penemuan penghambat saluran TASK-3 (KCNK9), (Ramírez *et al.*, 2019) skrining virtual untuk skrining obat GPCR (Chen *et al.*, 2007) dan lain sebagainya.

► **Mempersiapkan database senyawa:** sebelum memulai skrining virtual baru, perlu mengumpulkan semua struktur senyawa untuk target obat tertentu. Dalam beberapa tahun terakhir, sejumlah database

senyawa telah dikembangkan yang menyimpan tidak hanya struktur molekul senyawa, tetapi juga banyak informasi kimia dan biologi, seperti ZINC, PubChem dan lain-lain (Irwin *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2019).

► **Perangkat lunak *docking***: Perangkat lunak *molecular docking* yang populer saat ini adalah Dock, AutoDock, MolDock, Maestro dan sebagainya (Gupta *et al.*, 2018). Perangkat lunak ini tersedia untuk digunakan dan mudah dioperasikan, namun bila jumlah senyawa yang terlibat dalam *docking* terlalu besar (misalnya 1 juta), metode dan strategi *docking* molekuler skala besar perlu diterapkan. *Docking* virtual berbasis Linux selalu memainkan peran penting ketika kita melakukan *high-throughput docking*. Salah satu contoh penggunaan perangkat lunak *molecular docking* adalah prediksi senyawa 6-shogaol (senyawa pedas pada jahe) untuk terapi pada diabetes neuropati yang membuktikan korelasi virtual 3D dengan eksperimental (Fajrin *et al.*, 2018; Wijianto *et al.*, 2020b).

► **Sistem skoring: *molecular docking*** adalah metode komputasi yang memprediksi posisi yang diinginkan suatu molekul (ligan) relatif terhadap molekul kedua (reseptor) ketika kedua molekul tersebut bergabung untuk membentuk kompleks yang stabil, dan kemudian memprediksi kekuatan ikatan atau afinitas ikatan antara reseptor dengan ligan. Ada dua jenis *docking* utama: *docking* rigid dan *docking* fleksibel (Forli *et al.*, 2016). Pada *docking* rigid, reseptor dan ligan diimobilisasi sehingga sudut ikatan dan panjang ikatan bersifat konstan, namun kurang penerapan praktisnya. Oleh karena itu *docking* yang fleksibel memungkinkan terjadinya transformasi dan konformasi. Metode *docking* ini memerlukan daya komputasi yang relatif tinggi, tetapi metode ini dapat menghitung hasil *docking* dengan paling akurat dan cocok untuk penyelidikan identifikasi antar molekul dan reseptor. Berdasarkan posisi dan energi pengikatnya, akan diperoleh skor *docking* yang dapat dihitung (Wijianto *et al.*, 2020b; Helmi *et al.*, 2020).

► **Verifikasi eksperimen biologis**: kandidat senyawa dengan skor *docking* tertinggi (nilai terendah) diverifikasi oleh eksperimen biologis *in vitro* dan *in vivo*.

► **Uji klinis:** setelah semua studi praklinis terhadap kandidat senyawa ini terbukti efektif, uji klinis akan dilakukan terhadap kandidat senyawa obat untuk menentukan keamanan dan efektivitasnya pada pasien.

Hadirin yang saya hormati

Identifikasi Kantong Ikatan-Ligand pada Model Protein 3D

Interaksi antara protein dan ligan biasanya terjadi dalam kantong yang dibentuk oleh asam amino protein ligan. Fungsi protein bergantung pada sisi pengikatan ligan pada struktur 3D-nya. Identifikasi kantong pengikat membantu menemukan obat baru dan lebih memahami mekanisme kerja obat, seperti penemuan kantong konservatif domain *heme guanylate cyclase* (Hoffmann *et al.*, 2010). Jika lokasi pengikatan sudah diketahui, jenis ligan dan fungsi protein dapat ditentukan melalui komputer dan prosedur eksperimental, serta dapat digunakan dalam perancangan obat dan untuk memprediksi potensi adanya efek samping.

Bioinformatika adalah keilmuan lintas disiplin yang digunakan untuk memecahkan masalah biologis melalui penggunaan metode komputer, matematika dan statistik. Penentuan kantong pengikat sangat penting dalam perancangan obat. Ada dua cara untuk menemukan kombinasi kantong: (1) protein dengan struktur 3D yang diketahui dapat dicari dari database PDB, (Desaphy *et al.*, 2015) dan informasi terkait dapat diunduh langsung dari database; dan (2) metode pemodelan homologi, menggunakan I-TASSER, SwissModel, ModWeb dan server online lainnya berdasarkan pemodelan homolog untuk menghasilkan struktur 3D protein, serta untuk memprediksi kantong pengikat ligan, misalnya prediksi kantong pengikat reseptor serotonin 1A (5-HT_{1A}) (Warszycki *et al.*, 2017).

Menemukan Target Senyawa Penuntun untuk Senyawa Target Baru

Target obat adalah sisi khusus yang dibentuk oleh biomolekul, dan obat dapat dikombinasikan dengannya untuk menghasilkan efek farmakologis (agonis/inhibitor target) untuk tujuan mencegah dan mengobati penyakit. Menurut karakteristik biologis biomolekul, target

obat dapat diklasifikasikan menjadi reseptor, enzim, kanal ion, DNA, hormon, dan faktor pertumbuhan. Penelitian dan pengembangan (R&D) obat baru merupakan pekerjaan dengan investasi tinggi dan hasil rendah. Penemuan dan konfirmasi target obat merupakan langkah pertama dalam penelitian dan pengembangan obat baru. Namun, jumlah target obat yang tervalidasi secara klinis masih sangat kecil, sehingga terdapat kebutuhan mendesak untuk menemukan lebih banyak target obat baru.

Basis data genom manusia menunjukkan bahwa terdapat lebih dari 20.000 protein dalam tubuh manusia, sedangkan basis data Drug Bank menunjukkan hanya sekitar 500 yang telah diidentifikasi dalam 100 tahun terakhir (Ekins dan Williams, 2011). Oleh karena itu, ada banyak target potensial yang dapat ditemukan dan dikonfirmasi. Berkat para ahli biologi struktur, banyak proses biologis baru yang dimediasi oleh interaksi protein-protein, interaksi protein-DNA, dan interaksi protein-RNA telah ditemukan. Protein-protein di atas mungkin dapat berfungsi sebagai target obat baru yang potensial dalam waktu dekat. Informasi dari database target obat dapat digunakan untuk menganalisis karakteristik urutan dan karakteristik biokimia dari fitur struktural, dan untuk membuat model prediksi guna menemukan target obat baru. Setelah verifikasi berhasil terhadap target terapi baru secara *in vitro* dan *in vivo*, skrining virtual *molecular docking* berbasis skrining obat dapat dilakukan sesuai dengan target baru. Proses ini sangat mengurangi waktu dan biaya dibandingkan dengan pengembangan obat secara tradisional.

Hadirin yang saya hormati

5. Peninjauan Kembali Penggunaan Obat (*Drug Repurposing*) dalam Pengembangan Obat: Peran Jejaring Farmakologi

Sejak tahun 1950-an, telah terjadi penurunan secara terus-menerus keberhasilan dalam menerjemahkan penelitian biomedis menjadi penemuan obat yang sukses (Scannell *et al.*, 2012; Loscalzo, 2012; Nosengo, 2016). Untuk mengatasi hal ini memerlukan pendekatan baru terhadap pengobatan dan pengakuan terhadap setidaknya dua faktor utama yang berkontribusi terhadap hambatan inovasi ini. Salah satu faktornya adalah reproduktivitas penelitian

praklinis dan dasar (Prinz *et al.*, 2011), di mana kualitas penelitian yang buruk, seperti kurangnya kekuatan statistik dan bias publikasi positif oleh jurnal ilmiah, merupakan kontributor utama (Kleinschnitz *et al.*, 2016; Kleikers *et al.*, 2015). Faktor kedua adalah kesenjangan pengetahuan konseptual mengenai definisi penyakit terkini. Kecuali penyakit menular dan penyakit langka, definisi penyakit kronis didasarkan pada fenotipe (yaitu, gejala yang muncul pada suatu organ). Faktanya, pengobatan saat ini disusun terutama berdasarkan organ demi organ. Selain itu, model penyakit pada hewan secara praklinis seringkali hanya meniru gejala-gejala penyakit saja, tanpa ada bukti bahwa mekanisme yang menyebabkan gejala pada hewan model sesuai dengan penyakit manusia (Dornas and Silva, 2011; Segal-Lieberman and Rosenthal, 2013; Fluri *et al.*, 2015; Shanks *et al.*, 2009; O'Collins, *et al.*, 2006; Seok *et al.*, 2013). Oleh karena itu, kurangnya pemahaman secara mekanistik tentang penyebab penyakit dan karenanya penggunaan obat hanya mengobati gejalanya secara kronis namun tidak menyembuhkan penyakitnya.

Hadirin yang saya hormati

Terobosan mendasar dan konseptual untuk mendefinisikan kembali penyakit adalah dengan beralih dari konsep gejala dan organ ke mekanisme dan penyebab, seperti yang secara konseptual ditunjukkan dalam jejaring semua penyakit manusia, **diseasome** (Goh *et al.*, 2007; Goh and Choi, 2012). Pada versi pertama, penyakit dihubungkan oleh gabungan gen berisiko dalam jaringan skala bebas dan dikelompokkan berdasarkan beberapa gen risiko secara bersamaan. Kelompok penyakit ini mengisyaratkan adanya mekanisme sebab akibat yang umum (Goh *et al.*, 2007). Kemudian, jaringan penyakit multiskala lainnya dibentuk berdasarkan gejala, obat, atau penyakit penyerta yang sama (Menche *et al.*, 2015). Menariknya, sebagian besar **kelompok penyakit** berisi **fenotipe** penyakit pada berbagai organ, sehingga memperkuat anggapan bahwa klasifikasi penyakit berdasarkan organ dan gejala sudah ketinggalan zaman dan menghambat inovasi.

Dengan demikian, fenotipe ini tidak lagi dianggap sebagai definisi penyakit melainkan gejala dari mekanisme molekuler

penyebab umum yang mendasarinya. Setelah dielusidasi, mekanisme ini akan menjadi definisi penyakit baru, yaitu **endotipe**. Endotipe ini dibangun dari risiko terkait, gen penggerak, protein, dan target obat untuk membentuk jaringan sinyal penyakit *de novo* atau modul penyakit (Menche *et al.*, 2015). Fenotipe atau gejala suatu penyakit mungkin disebabkan oleh mekanisme berbeda yang mungkin bekerja secara bersamaan. Validitas modul penyakit ini sangat penting untuk pengobatan presisi karena mewakili target baru untuk: (i) strategi diagnostik untuk identifikasi pasien yang berisiko dan stratifikasi mekanistik selanjutnya, dan (ii) strategi terapeutik untuk memodulasi modul penyakit melalui jejaring farmakologi (***Networks Pharmacology***). Setelah semua fenotipe penyakit saat ini sepenuhnya diendotipekan dan dipahami secara mekanistik, fenotipe tersebut akan dipisahkan menjadi beberapa mekanisme dan endotipe penyakit molekuler yang berbeda (Vallance, 2010). Akibatnya, banyak fenotipe penyakit yang umum atau kompleks akan terpecah menjadi beberapa endotipe yang lebih jarang dan kurang kompleks. Penggunaan jejaring farmakologi secara terpadu dengan beberapa obat yang berhubungan secara mekanis akan jauh lebih efektif dalam peninjauan kembali penggunaan obat (Cheng *et al.*, 2019).

Hadirin yang saya hormati

Peluang untuk penggunaan kembali obat yang rasional (*Drug repurposing*)

Perkembangan obat-obatan telah berkembang selama bertahun-tahun dari yang awalnya hanya dilakukan satu per satu menjadi skrining besar-besaran dalam skala industri. Dari sedikit senyawa yang lolos uji klinis, kurang dari satu per delapan yang disetujui. Kurang menariknya lagi, karena waktu dan sumber daya serta biaya yang dibutuhkan untuk membawa terapi baru ke pasar, pasien dengan penyakit langka mungkin tidak akan pernah melihat terapi baru dikembangkan untuk kondisi penyakit mereka (Kort dan Jovinge, 2021).

Strategi alternatifnya adalah dengan menggunakan obat-obatan yang telah terbukti aman pada manusia (dan efektif setidaknya untuk satu indikasi) dan berusaha menemukan kegunaan baru obat tersebut

untuk mengobati penyakit tambahan yang baru. Upaya pengembangan seperti ini sering disebut “*Drug Repurposing*” atau, dari sudut pandang yang lebih berfokus pada pasar disebut “*Drug Repositioning*.” Penggunaan kembali obat-obatan telah berlangsung selama beberapa dekade. Beberapa contoh yang paling terkenal adalah minoxidil yang dikembangkan sebagai agen antihipertensi dan digunakan sebagai stimulan pertumbuhan rambut, dan sildenafil yang awalnya diindikasikan untuk angina dan sekarang untuk pengobatan disfungsi ereksi atau hipertensi pulmonal. Seperti banyak penemuan dalam bidang sains, contoh awal reposisi obat ini merupakan hasil dari suatu kebetulan. Termotivasi oleh berbagai contoh tersebut, pencarian indikasi baru untuk obat-obatan yang ada kini dilakukan secara lebih sistematis dengan menggunakan berbagai pendekatan berikut (Kort dan Jovinge, 2021).

Strategi pertama melibatkan pencocokan efek yang tidak diinginkan dalam satu konteks, namun secara langsung punya aktivitas pada proses penyakit di konteks yang lain (minoxidil menjadi contoh pendekatan tersebut). Sebaliknya, obat-obatan mungkin dinilai berdasarkan profil efek sampingnya. Kesamaan dalam profil efek samping mungkin menunjukkan kesamaan dalam farmakologi. Oleh karena itu, dua kelompok obat yang telah disetujui untuk pengobatan penyakit berbeda namun memiliki profil efek samping yang sangat mirip mungkin berguna dalam mengobati penyakit dari kelompok lain. Misalnya, sisipan paket obat yang disetujui dan laporan efek samping dapat digunakan untuk menemukan kecocokan dan indikasi baru dari obat lama. Jejaring farmakologi memberikan pilihan target yang relevan secara farmakologis dengan lebih luas. Selain itu, dengan 4.196 obat yang disetujui FDA (2.700 di antaranya adalah obat molekul kecil (DrugBank) (Wishart *et al.*, 2006), kemungkinan besar setidaknya satu obat sudah tersedia untuk modul penyebab penyakit tertentu, sehingga menghilangkan kebutuhan akan penemuan obat yang memakan waktu lama dan pengembangannya. Berdasarkan dataset PISCES, obat terdaftar mampu berikatan dengan afinitas tinggi pada kantong pengikat rata-rata 39 protein (Wang dan Dunbrack, 2003; Chartier *et al.*, 2017). Dengan demikian, obat dengan molekul kecil sangat mudah berubah-ubah dan bahkan dapat diubah fungsinya

dari satu ke banyak protein target lain dengan tempat pengikatan yang serupa.

Pendekatan kedua berasal dari respons pasien terhadap pengobatan, melibatkan pemanfaatan sejumlah besar data yang tersedia dalam rekam medis elektronik untuk mengekstraksi “**uji klinis *in silico***” yang terjadi secara kebetulan setiap hari di praktek klinis. Peluang ini muncul dari kenyataan bahwa pasien sering kali memiliki berbagai kondisi yang berbeda. Perawatan untuk suatu kondisi dapat mempengaruhi perjalanan klinis pasien dari kondisi yang lain. Alternatifnya, pengobatan simultan untuk berbagai kondisi dapat menghasilkan sinergi yang tidak terduga. Semua yang diperlukan untuk mengekstraksi uji klinis *in silico* tersebut adalah ringkasan data klinis yang cukup besar sehingga jumlah pasien yang memakai Pengobatan A yang cukup dapat diidentifikasi yang juga menggunakan Pengobatan B secara bersamaan dengan kontrol yang sesuai. Hal ini paling baik dilakukan pada studi *cohort retrospective* karena kekhawatiran bias dalam studi *case-control* (Kort dan Jovinge, 2021).

Penggunaan kembali obat-obatan terdaftar dengan profil keamanan yang diketahui mungkin sangat bermanfaat sehingga dapat dengan cepat memenuhi kebutuhan terapeutik dalam banyak modul penyebab penyakit yang berbeda dan mengalahkan penemuan obat klasik. Dengan demikian, sebenarnya kita mungkin sudah memiliki hampir semua obat yang kita butuhkan (Kellenberger *et al.*, 2006; Sperandio *et al.*, 2010). Daripada mengandalkan penggunaan kembali obat secara kebetulan atau skrining ribuan senyawa kecil untuk mengidentifikasi kandidat obat, pendekatan komputasi dengan memanfaatkan jejaring molekuler farmakologi (*Network Pharmacology*) dan interaksi obat-target dibantu pemahaman modul penyakit, menjadi lebih efektif dan efisien dari segi waktu dan biaya dalam pengembangan obat baru.

Hadirin yang saya hormati

Penutup

Akhirnya ijinakan saya mengakhiri pidato ini dengan perspektif ke depan dalam penemuan dan pengembangan obat baru. Setiap

kemajuan dalam ilmu pengetahuan dan teknologi terutama dalam bidang farmakologi dan toksikologi dalam rangka penemuan dan pengembangan obat menjadi sangat penting. Semakin baik kandidat obat dirancang selama tahap percobaan, akan meminimalkan kemungkinan obat tersebut gagal pada tahap akhir terutama dalam uji klinis, dimana pengujiannya sangat mahal. Pandemi COVID-19 telah memaksa kita memikirkan kembali cara mempercepat waktu penemuan dan pengembangan obat dan vaksin. Diperlukan metode penemuan obat yang baru, efektif, dan lebih murah, dan kecerdasan buatan (*Artificial Intelligence*) bersama dengan *big data* mempunyai potensi untuk menyediakannya sumber dan metodenya yang mampu menganalisis data dalam jumlah besar dan dalam waktu yang relatif singkat. Akhirnya perspektif tujuan dari perancangan obat di masa depan tidak bisa lepas dari peran ilmu farmakologi dan toksikologi untuk merancang dan mengembangkan obat yang spesifik, tidak toksik, lebih efektif dan disesuaikan dengan presisi dan personalisasi bagi pasien dengan modul penyakit yang jelas serta peluang untuk penggunaan kembali obat lama (*Drug Repurposing*) secara rasional.

Bapak, Ibu, dan para hadirin yang saya muliakan

Ucapan Terima kasih

Sebelum mengakhiri pidato ini, izinkanlah saya mengungkapkan syukur kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia yang diberikan, serta diberikan kesehatan untuk dapat menyampaikan pidato pengukuhan Guru Besar Universitas Gadjah Mada. Atas diraihnya Jabatan Guru Besar ini, saya menyampaikan terima kasih kepada Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia yang telah mengangkat saya ke jabatan Guru Besar dalam bidang ilmu Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada. Penghargaan, penghormatan, dan ucapan terima kasih saya sampaikan kepada Ketua, Sekretaris, dan anggota MWA; Rektor, Wakil Rektor; Ketua dan Sekretaris Dewan Guru Besar; Ketua, Sekretaris, dan anggota Senat; Dekan, Wakil Dekan, Direktur SDM, Ketua Departemen dan Kalab di lingkungan UGM dan Fakultas Farmasi UGM yang telah memberi kesempatan dan mendukung serta memberi arahan dan bimbingan dalam pencapaian Guru Besar ini.

Pengusulan Guru Besar saya tentu tidak akan pernah terlaksana tanpa izin dan perkenan dari Ketua Senat Fakultas Farmasi pada saat pengajuan, Prof. Dr. apt. Abdul Rohman, M.Si., anggota senat Fakultas, Dekan Fakultas Farmasi Prof. Dr. apt. Satibi, M.Si., dan para wakil Dekan Dr. apt. Nanang Munif Yasin, M.Si., Prof. Dr. rer.nat.apt. RR Endang Lukitaningsih, M.Si., Dr. rer.nat.apt. Nanang Fakhruddin, M.Si., dan segenap pengurus fakultas, beserta tim PAK fakultas dan universitas, saya ucapkan terima kasih atas dukungannya terhadap pengajuan guru besar kami.

Perkenankanlah saya, pada kesempatan yang berbahagia ini menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada guru-guru saya di SD Inpres Darat, SMPN Sogan, SMAN 1 Wates, Kulonprogo, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tokyo, Japan dan Department of Molecular Life Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan. Ucapan terima kasih dan penghargaan yang tinggi saya haturkan kepada Prof. Dr. apt. Supardjan Amir Margono, M.S. (alm.) dan Prof. Dr. apt. Sardjiman, M.S., selaku pembimbing skripsi saya, Dr. apt. Imono Argo Donatus, SU. (alm), dan Prof. Dr. apt. Supardjan Amir Margono, M.S. (alm.), sebagai pembimbing tesis di UGM, Prof. Tsutomu Suzuki., Ph.D dan Prof. Minoru Narita, Ph.D, sebagai pembimbing tesis di Hoshi University, serta Prof. Hideyuki Yamada., Ph.D (alm.) dan Yuji Ishii, Ph.D sebagai supervisor dan co-supervisor disertasi saya. Terima kasih juga saya haturkan kepada Dr. apt. Didik Gunawan, S.U. (alm.) selaku dosen pembimbing akademik.

Terima kasih seterusnya kami haturkan kepada bapak dan ibu dosen senior dan mentor di Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Drs. Mulyono., apt., Prof. Dr. apt. Lukman Hakim, M.Sc., Drs. apt. Djoko Suhardjono, M.Sc. (alm.), Prof. Dr. apt. Djoko Wahyono, SU., Prof. Dr. apt. Sugiyanto, SU, Dra. apt. Dr. apt. Imono Argo Donatus, SU. (alm), dan Dra. apt. Nurlaila, M.Si, saya ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih atas setiap teladan, nasihat dan masukannya. Kepada Prof. Dr. apt. Zullies Ikawati, Dr. apt. Fita Rahmawati, Sp.FRS, Prof. Dr. apt. Tri Murti, Sp.FRS., Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, M.Si., apt. Arif Rahman Hakim,

M.Si., Prof. Dr. apt. Ika Puspita Sari, M.Si., Dr. apt. Purwantiningsih, M.Si., Dr. apt. Nanang Munif Yasin, M.Pharm., apt. Woro Harjaningsih, Sp.FRS., drh. Retno Murwanti, MP., PhD, Dr. apt. Nunung Yuniarti, M.Sc., Rr. apt. Fivy Kurniawati, M.Sc., apt. Irfan Muris Setiawan, M.Sc., apt. Mawardi Ihsan, M.Sc, Dr. apt. Dyaningtyas Dewi Pamungkas Putri, M.Sc., Dr. apt. Soni Siswanto, M.Biomed., apt. Sisca Ucche, M.Pharm.Sc., Ph.D., apt. Maya Ramadhani Indarto, M.Clin.Pharm., dan apt. Firdhani Satia Primasari, M.Clin.Pharm., beserta segenap bapak/ibu tendik Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, terima kasih atas kebersamaan dan kerjasamanya selama ini.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, kami juga menghaturkan terima kasih kepada Prof. Dr. apt. Achmad Mursyidi, M.Sc. (alm) dan Prof. Dr. apt. Lukman Hakim, M.Sc., yang telah mengusulkan dan mengangkat saya sebagai dosen di Fakultas Farmasi UGM. Kepada Prof. Dr. apt. Ibnu Gholib Gandjar DEA (alm.), Prof. Dr. apt. Marchaban, DESS, dan Prof. Dr. Subagus Wahyuono, M.Sc, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, M.Si., selaku Dekan periode yang lalu terima kasih atas bimbingan dan arahan yang diberikan kepada saya dalam meniti karier dan pengabdian di Fakultas Farmasi UGM. Perkenankan pula saya menghaturkan terima kasih kepada Prof. Dr. apt. Zullies Ikawati, dan Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, M.Si. yang telah bersedia meluangkan waktu sibuknya untuk memberikan masukan bagi kesempurnaan naskah pidato ini.

Saya juga mengucapkan terima kasih kepada para mantan rektor UGM, Prof Dr. Pratikno Msoc.Sc, Prof. Ir. Dwikorita Karnawati, M.Sc., Ph.D., dan Prof. Ir. Panut Mulyono, M.Eng., D.Eng., IPU, ASEAN Eng, beserta para mantan Wakil Rektor: Prof Dr. Retno S. Sudibyoy, M.Sc, Apt., Prof. Dr. Suratman, M.Sc., dan Prof. drg. Ika Dewi Ana, M.Kes., Ph.D. yang telah memberikan kepercayaan dan kesempatan kepada saya untuk mengabdikan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT-UGM). Para mantan pengelola LPPT-UGM, Prof. Sismindari, Apt., SU., PhD., Prof. Dr. Harsojo, M.Sc., Prof. Tri Joko Raharjo, S.Si., M.Si., Ph.D., Dra. Mulyati Sarto, M.Si., Prof. Dr. Eng. Kuwat Triyana, M.Si., Prof. Dr. drh. Pudji Astuti, M.P., Prof. Dr. Abdul Rohman, M.Si., Apt., dan Dr. drh. Claude Mona

Airin, M.P., terima kasih atas bimbingan dan kerjasamanya. Kepada seluruh staf LPPT, terima kasih atas kerjasama dan kebersamaannya. Kami juga mengucapkan terima kasih kepada Ir. Hotma Prawoto Sulistiyadi, MT., IP-Md, Dr. Ir. Djoko Wijono, M.Arch., Prof. Drs. Jumina, Ph.D., Ir. Ashar Saputra, S.T., M.T., Ph.D., IPM., ASEAN.Eng., Rumiayati, S.E., M.Sc., CMA., CAPM., CAPF Dr.nat.techn. F.M.C. Sigit Setyabudi, S.T.P., M.P., dan Roby Wijanarko, S.E., serta seluruh staf Project Implementation Unit (PIU) UGM JICA IP-576, yang telah mengajarkan kerjasama, tanggung jawab dan kejujuran.

Teman-teman seperjuangan pada masa studi di Jepang dalam wadah PPI Tokyo dan Fukuoka, Japan yang juga sangat mewarnai perjalanan akademik dan rasa kekeluargaan saat suka maupun duka. Terima kasih pada kawan-kawan seperjuangan masa SMP Sogan, SMAN 1 Wates, Kulonprogo, Farmasi UGM Angkatan 92, apt. Wimbuh Dumadi, S.Si., M.H, dan kawan seperjuangan saat memulai karir di UGM, Prof. Subejo, S.P., M.Sc., Ph.D. dan Prof. Dr. Ir. Kusmono, S.T., M.T., IPM., ASEAN Eng.

Pada kesempatan yang mulia ini, perkenankan pula saya memersembahkan gelar Guru Besar ini dan sembah bakti yang tulus saya haturkan kepada kedua orang tua saya, Bapak Ambari dan Ibu Suminah, yang telah membesarkan dengan penuh pengorbanan, perjuangan, dan do'a tiada henti dan mendidik dengan penuh rasa kasih sayang, serta memberikan keteladanan hidup kepada saya. Kepada mertua saya alm. Bapak Ma'ruf., S.Ag (alm.) dan Ibu Mulkirom., S.Ag., (alm.) saya menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas dukungan, perhatian dan do'a-do'anya. Saya juga mengucapkan rasa terima kasih kepada kakak dan adikku mas Arief Musthofa, S.Si, M.Epid, Arief Budi Santoso, S.T., dan Agung Nugroho, S.Pt. beserta kakak/adik ipar, serta keponakan atas doa dan dukungannya. Terima kasih juga kepada mas Amri, mbak Dian, Om Bambang, Lik Mur, Bulek Dal, Bulek Kenik, dik Dahlia, mas Darajatun dan seluruh keluarga Kulonprogo dan Karanganyar atas doa dan dukungannya.

Akhirnya, terimakasih tak terhingga saya sampaikan kepada istri tercinta, Hafifah Ernawati, S.F., Apt., yang telah penuh pengertian,

pengorbanan dan dukungan serta do'a tiada henti turut serta menghantarkan saya untuk memperoleh semua pencapaian ini. Inshaallah akan mengantarkan kita dalam keluarga yang sakinah, mawadah, dan warohmah. Kepada anak-anakku tercinta, Fahmi Irfan Faiz dan Aisya Zaheena Khansa, terima kasih sekali atas pengertian, dan pengorbanannya sebagai sumber inspirasi dan penyemangat selama bapak studi dan berkarya selama perjalanan karir sampai pencapaian sekarang ini. Semoga kalian menjadi anak yang sholeh dan sholehah serta sukses meraih cita-cita. *Aamiin yaa Rabbal'alamiin.*

Hadirin yang saya hormati

Meskipun ingin rasanya saya menyampaikan ucapan terima kasih dengan menyebut satu per satu orang ataupun lembaga, tetapi hanya ruang dan waktulah yang membatasi saya. Semoga buah amalan kebaikan bapak, ibu, dan saudara sekalian kepada saya dilipatgandakan oleh Allah SWT. Akhir kata, seiring ungkapan mohon maaf apabila ada banyak hal yang mungkin kurang berkenan atas pidato pengukuhan ini.

*Billahittaufiq wal hidayah,
Wassalaamu 'alaikum wa rahmatullaahi wa barakaatuh.*

DAFTAR PUSTAKA

- Abbasi, M., Amanlou, M., Aghaei, M., Bakherad, M., Doosti, R., Sadeghi-Aliabadi, H., 2020. New heat shock protein (HSP90) inhibitors, designed by pharmacophore modeling and virtual screening: synthesis, biological evaluation and molecular dynamics studies. *J Biomol Struct Dyn*. 38(12):3462-3473.
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37(SUPPL.1):81–90.
- Arndt, T., Jörns, A., Weiss, H., Tiedge, M., Hedrich, H.J., Lenzen, S., et al. 2013. A variable CD3+ T-cell frequency in peripheral blood lymphocytes associated with type 1 diabetes mellitus development in the LEW.1AR1-iddm rat. *PLoS ONE*. 8(5):e64305.
- Baroroh, H.N., Nugroho, A.E., Lukitaningsih, E., **Nurrochmad A.**, 2021. Immune-enhancing effect of bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) urban) fiber fractions on mouse peritoneal macrophages, lymphocytes, and cytokines. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 12:84-92.
- Baroroh, H.N., Nugroho, A.E., Lukitaningsih, E., and **Nurrochmad, A.**, 2020. Water-Soluble Fiber from Bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) Tuber Modulates Immune System Activity in Male Mice. *Sci. Pharm.* 2020, **88**:0034.
- Berndt, A., Sundberg, B.A., Silva, K.A., Kennedy, V.E.Richardson, M.A., Li, Q., et al., 2014. Phenotypic characterization of the KK/HIJ inbred mouse strain. *Vet. Pathol.*, 51(4):846–57.
- Bhaskaran K.L., Osei, R.S., Kotei, E., Agbezuge, E.Y., Ankora, C., Ganaa, E.D., 2022. A Survey on Big Data in Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics. *Big Data and Cognitive Computing.*, 6(4):161.
- Bleisch, V.R., Mayer, J., Dickie, M.M., 1952., Familial diabetes mellitus in mice, associated with insulin resistance, obesity, and hyperplasia of the islands of Langerhans. *Am. J. Pathol.*, 28(3):369–85.
- Bryda, E.C., 2013. The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. *Mo Med.* 110(3):207–11.

- Cerqueira, N.M., Gesto, D., Oliveira, E.F., Santos-Martins, D., Brás, N. F., Sousa, S.F., et al., 2015. Receptor-based virtual screening protocol for drug discovery. *Arch. Biochem. Biophys.*, 582:56–67.
- Chavda, V.P., Patel, A.B., Vihol, D., Vaghasiya, D.D., Ahmed, K.M.S.B., Trivedi, K.U., et al., 2022. Herbal Remedies, Nutraceuticals, and Dietary Supplements for COVID-19 Management: An Update. *Clin. Complement. Med. Pharmacol.*, 2(1), 100021.
- Chen, J.Z., Wang, J., Xie, X.Q., 2007. GPCR structure-based virtual screening approach for CB2 antagonist search. *J. Chem. Inf. Model.*, 47(4):1626–1637.
- Cheng, F., Kovács, I.A., Barabási, A.L., 2019. Network-based prediction of drug combinations. *Nat Commun.* 10(1):1197.
- Chartier, M., Morency, L.P., Zylber, M.I., Najmanovich, R.J., 2017. Large-scale detection of drug off-targets: hypotheses for drug repurposing and understanding side-effects. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 18(1):18.
- Colwill, K., Gräslund, S., 2011. Renewable Protein Binder Working Group. A roadmap to generate renewable protein binders to the human proteome. *Nat Methods.*, 8:551–8.
- Darwis, D., Pangerteni, D.S., Abbas, B., Puspitasari, T., Nuryanthi, N., **Nurrochmad, A.**, and Airin, C.M., 2020. Molecular Weight, Degree of Deacetylation, and Acute Oral Toxicity Evaluation of Irradiated and Nonirradiated Chitosan Using Mice. *Macromol. Symp.*, 391, 1900149.
- da Silva Rocha, S.F.L., Olanda, C.G., Fokoue, H.H., Sant'Anna, C.M.R., 2019. Virtual Screening Techniques in Drug Discovery: Review and Recent Applications. *Curr. Top. Med. Chem.*, 19(19), 1751–1767.
- Desaphy, J., Bret, G., Rognan, D., & Kellenberger, E., 2015. sc-PDB: a 3D-database of ligandable binding sites--10 years on. *Nucleic Acids Res.*, 43(Database issue), D399–D404.
- DiMasi, J.A., Grabowski, H.G., Hansen, R.W. 2016. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health Econ.* 47:20–33.

- Di Nisio, M., van Es, N., Büller, H.R., 2016. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*. 388:3060–73.
- Doytchinova, I., Atanasova, M., Valkova, I., Stavrakov, G., Philipova, I., Zhivkova, Z., et al., 2018. Novel Hits for Acetylcholinesterase Inhibition Derived by Docking-Based Screening on ZINC database. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 33:768–776.
- Dornas, W.C., Silva, M.E., 2011. Animal models for the study of arterial hypertension. *J Biosci.* 36(4):731–737.
- Ekins, S., Williams, A.J., 2011. Finding promiscuous old drugs for new uses. *Pharm. Res.* 28(8):1785–1791.
- Eleazu, C.O., Eleazu, K.C., Chukwuma, S., Essien, U.N., 2013. Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *J. Diabetes Metab. Disord.*, 12(1):60.
- FactSet Fundamentals*. 2021. FactSet Research Systems Inc.: Connecticut, CT, USA.
- Fajrin, F.A., **Nurrochmad, A.**, Nugroho, A.E., Susilowati, R., 2019. The improvement of pain behavior and sciatic nerves morphology in mice model of painful diabetic neuropathy upon administration of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe.) extract and its pungent compound, 6-shogaol. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 10:149-56.
- Fajrin, F.A., Nugroho, A.E., **Nurrochmad, A.**, and Susilowati, R., 2018, Molecular Docking Analysis of Ginger Active Compound on Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1 (TRPV1). *Indones. J. Chem.*, **18**(1):179 – 185.
- Fajrin, F.A., **Nurrochmad, A.**, Nugroho, A.E., Susilowati, R., 2017. Optimization of mice model of painful diabetic neuropathy (PDN). *J. Med. Sci.*, 49(3):97-105.
- Fakhrudin, N., Pertiwi, K.K., Takubessi, M.I., Susiani, E.F., **Nurrochmad, A.**, Widyarini, S., Sudarmanto, A., Nugroho, A.A., Wahyuono, S., 2020. A geranylated chalcone with antiplatelet activity from the leaves of breadfruit (*Artocarpus altilis*). *Pharmacia*, 67(4):173–180.

- Fakhrudin, N., Mufinnah, F.F., Husni, M.F., Wardana, A.E., Wulandari, E.I., Putra, A.R, Santosa, D., **Nurrochmad, A.**, Wahyuono, S., 2021. Screening of selected Indonesian plants for antiplatelet activity. *Biodiversitas.*, **22**(12): 5268-5273.
- Federiuk, I.F., Casey, H.M., Quinn, M.J., Wood, M.D., Ward, W.K., 2004. Induction of type-1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan: route of administration, pitfalls, and insulin treatment. *Comp. Med.*, 54(3):252–7.
- Ferreira, L.G., Dos Santos, R.N., Oliva, G., Andricopulo, A.D., 2015. Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20:13384–421.
- Fluri, F., Schuhmann, M. K., Kleinschnitz, C., 2015. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des. Devel. Ther.*, 9:3445–3454.
- Fogel, D.B. 2018. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp. Clin. Trials Commun.*, 11:156–164.
- Forli, S., Huey, R., Pique, M.E., Sanner, M. F., Goodsell, D.S., Olson, A.J., 2016. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nat Protoc.*, 11(5):905–919.
- Furman, B.L., 2015. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr. Protoc. Pharmacol.*, 70:5.47.1-5.47.20.
- Graham, M.L., Schuurman, H.J., 2015. Validity of animal models of type 1 diabetes, and strategies to enhance their utility in translational research. *Eur. J. Pharmacol.*, 759:221–30.
- Gladka, M.M., Molenaar, B., de Ruiter, H., van der Elst, S., Tsui, H., Versteeg, D., et al., 2018. Single-Cell Sequencing of the Healthy and Diseased Heart Reveals Cytoskeleton-Associated Protein 4 as a New Modulator of Fibroblasts Activation. *Circulation*. 138(2):166–180.
- Goh, K.I., Choi, I.G., 2012. Exploring the human diseasome: the human disease network. *Brief. Funct. Genomics*. 11(6):533–542.

- Goh, K.I., Cusick, M.E., Valle, D., Childs, B., Vidal, M., & Barabási, A.L., 2007. The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104(21): 8685–8690.
- Gupta, I., Collier, P.G., Haase, B., Mahfouz, A., Joglekar, A., Floyd, T., et al., 2018a. Single-cell isoform RNA sequencing characterizes isoforms in thousands of cerebellar cells. *Nat Biotechnol.*, 36:1197–202.
- Gupta, M., Sharma, R., & Kumar, A., 2018b. Docking techniques in pharmacology: How much promising? *Comput. Biol. Chem.* 76:210–217.
- Harding, S.D., Faccenda, E., Southan, C., Maffia, P., Davies, J.A., 2018. A new guide to immunopharmacology. *Nat. Rev. Immunol.*, 18(12):729–729.
- Hastuti, I., **Nurrochmad, A.**, Sari, I.P., Fakhruhin, N., 2021. Studi aktivitas antiplatelet dan antitrombosis ekstrak air daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg). *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia.* **14**(1): 77-86.
- Helmi, Fakhruhin, N., **Nurrochmad, A.**, Sudarmanto, B.S.A, Ikawati, I., *In Vitro* and *In Silico* Studies of Secang Wood (*Caesalpinia sappan* L.) Extracts and Brazilin as Natural Phosphodiesterase-1 (PDE1) Inhibitor for Herbal Cognitive Enhancer Development. *Research J. Pharm. Tech.* **13**(5): May 2020.
- Heydemann, A., 2016. An Overview of Murine High Fat Diet as a Model for Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.* 2016:2902351.
- Hughes, J.P., Rees, S.; Kalindjian, S.B.; Philpott, K.L. 2011. Principles of early drug discovery. *Br. J. Pharmacol.* 162:123949.
- Iannaccone, P.M., Jacob, H.J. 2009. Rats! *Dis. Model Mech.* 2(5–6):206–10.
- Ighodaro, O.M., Adeosun, A.M., Akinloye, O.A., 2017. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Kaunas).*53(6):365–74.

- Irwin, J.J., Sterling, T., Mysinger, M.M., Bolstad, E.S., Coleman, R.G., 2012. ZINC: a free tool to discover chemistry for biology. *J Chem Inf Model.*, 52(7):1757–1768.
- Islam, M.S., du Loots, T., 2009. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 31(4):249–61.
- Katoh, M., Sakurai, K., Fujimoto, Y., 2002. Alloxan radical-induced generation of reactive oxygen species in the reaction system of alloxan with ascorbate. *Yakugaku Zasshi*, 122(10):831–9.
- Kaur, H., Carvalho, J., Looso, M., Singh, P., Chennupati, R., Preussner, J., et al., 2017. Single-cell profiling reveals heterogeneity and functional patterning of GPCR expression in the vascular system. *Nat Commun.*, 8:15700.
- Kellenberger, E., Muller, P., Schalon, C., Bret, G., Foata, N., Rognan, D., 2006. sc-PDB: an annotated database of druggable binding sites from the Protein Data Bank. *J. Chem. Inf. Model.* 46(2):717–727.
- Kenakin, T., 2011. *Pharmacology in Drug Discovery: Understanding Drug Response*. Academic Press 1st Edition, <https://doi.org/10.1016/C2009-0-63928-3>.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia., 2020. *Tetap Produktif, Cegah dan Atasi Diabetes Mellitus*. In Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI. Kemenkes Republik Indonesia, Jakarta.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia., 2022. Kemenkes luncurkan Formularium Fitofarmaka. <https://farmalkes.kemkes.go.id/2022/06/kemenkes-luncurkan-formularium-fitofarmaka/>. Diakses tgl 30 Desember 2023).
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., et al., 2019. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res.*, 47(D1), D1102–D1109.
- Kim, E., Choi, A.S., Nam, H., 2019. Drug repositioning of herbal compounds via a machine-learning approach. *BMC Bioinformatics*. 20(Suppl 10):247.
- Kilchmann, F., Marcaida, M. J., Kotak, S., Schick, T., Boss, S. D., Awale, M., et al., 2016. Discovery of a Selective Aurora A

- Kinase Inhibitor by Virtual Screening. *J Med Chem.* 59(15):7188–7211.
- King, A.J., 2012. The use of animal models in diabetes research. *Br. J. Pharmacol.*, 166(3):877–94.
- Kleinschnitz, C., Mencl, S., Kleikers, P.W.M., Schuhmann, M.K., López, M.G., Casas, A.I., et al., 2016. NOS knockout or inhibition but not disrupting PSD-95-NOS interaction protect against ischemic brain damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 36:1508–1512.
- Kleikers, P.W., Hooijmans, C., Göb, E., Langhauser, F., Rewell, S.S., Radermacher, K., et al., 2015. A combined pre-clinical meta-analysis and randomized confirmatory trial approach to improve data validity for therapeutic target validation. *Sci Rep.* 5:13428.
- Kong, L.L., Wu, H., Cui, W.P., Zhou, W.H., Luo, P., Sun, J., et al., 2013. Advances in murine models of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res.*, 2013:797548.
- Kort, E., Jovinge, S., 2021. Drug Repurposing: Claiming the Full Benefit from Drug Development. *Curr Cardiol Rep.* 23(6): 62.
- Kumar, S., Singh, R., Vasudeva, N., Sharma, S., 2012. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents. *Cardiovasc. Diabetol.*, 11:9.
- Kushwaha, K., Sharma, S., Gupta, J., 2020. Metabolic Memory and Diabetic Nephropathy: Beneficial Effects of Natural Epigenetic Modifiers. *Biochimie.*, 170:140–151.
- Kubatka, P., Mazurakova, A., Koklesova, L., Samec, M., Sokol, J., Samuel, S. M., et al., 2022. Antithrombotic and antiplatelet effects of plant-derived compounds: a great utility potential for primary, secondary, and tertiary care in the framework of 3P medicine. *EPMA J.*, 13(3), 407–431.
- Lentz, K., Raybon, J., Sinz, M.W., 2013. *Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives Book*. Drug metabolism and pharmacokinetics in drug discovery. Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives. Jie Jack Li, E. J. Corey, John Wiley & Sons, p. 99–139.

- Lenzen, S., 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2):216–26.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., et al., (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 382(13):1199–1207.
- Liu, X., Chen, W., Li, W., Li, Y., Priest, J. R., Zhou, B., et al., 2019. Single-Cell RNA-Seq of the Developing Cardiac Outflow Tract Reveals Convergent Development of the Vascular Smooth Muscle Cells. *Cell Rep.* 28(5):1346–1361.e4.
- Lansdowne, L.E., 2017. 4 Toxicology Approaches in Drug Discovery. *Technology Network Drug Discovery*. Published November 24, 2017.<https://www.technologynetworks.com/drug-discovery/lists/4-toxicology-approaches-in-drug-discovery-294488>.
- Loscalzo, J., 2012. Personalized cardiovascular medicine and drug development: time for a new paradigm. *Circulation*. 125(4):638–645.
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., et al., 2020. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6):683–690.
- McGrail, S. 2021. *Key differences in small molecule, biologics drug development*. Pharma News Intelligence. 20 August 2021. Available online: <https://pharmanewsintel.com/news/key-differences-in-small-molecule-biologics-drug-development> (Accessed on 20 November 2023).
- Menche, J., Sharma, A., Kitsak, M., Ghiassian, S. D., Vidal, M., Loscalzo, J., Barabási, A.L., 2015. Disease networks. Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome. *Science* 347(6224): 1257601.
- Molecular Conceptor Learning Series; Synergix Ltd.: Singapore, 2012.
- Mohebali, M., 2013. Visceral leishmaniasis in Iran: review of the epidemiological and clinical features. *Iran J Parasitol.* 8:348-358

- Mohebali, M., Hajjaran, H., Hamzavi, Y., Mobedi, I., Arshi, S., Zarei, Z., 2005. Epidemiological aspects of canine visceral leishmaniosis in the Islamic Republic of Iran. *Vet. Parasitol.*, 129(3-4):243–251.
- Moore, T.J., Zhang, H., Anderson, G., Alexander, G.C., 2018. Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015–2016. *JAMA Inter. Med.*, 178(11):1451–1457.
- Murwanti, R., **Nurrochmad, A.**, Gani, A.P., Sasmito, E., Edwina, A.E., Chandra, M.K., Suryawan, F.H., Wardana, A.R., Natalia, & Budiningsih, J.L.S.R., 2023. Acute and Subchronic Oral Toxicity Evaluation of Herbal Formulation: *Piper crocatum* Ruiz and Pav., *Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume, and *Phyllanthus niruri* L. in Sprague-Dawley Rats. *J. Toxicol.*, 2023:7511397.
- Nosengo, N., 2016. Can you teach old drugs new tricks? *Nature.* 534:314–316
- Novitasari, D., Meiyanto, E., Kato, J., Jenie, R.I., 2022, Antimigratory Evaluation from Curcumin-Derived Synthetic Compounds PGV-1 and CCA-1.1 on HCC1954 and MDA-MB-231 Cells, *Indones. J. Cancer Chemoprev.*, 13(2), 71-82.
- Novitasari, D., Jenie, R.I., Kato, J., Meiyanto, M., 2023, Chemoprevention curcumin analog 1.1 promotes metaphase arrest and enhances intracellular reactive oxygen species levels on TNBC MDA-MB-231 and HER2-positive HCC1954 cells. *Res. Pharm. Sci.*, 18(4), 358-370.
- Nurrochmad, A.**, Lukitaningsih, E., Meiyanto, M., 2011. Anticancer Activity of Rodent Tuber (*Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume on Human Breast Cancer T47D Cells. *Int J Phytomed.* 3:138-146.
- Nurrochmad, A.**, Wirasti, Dirman, A., Lukitaningsih, E., Rahmawati, A., and Fakhruddin, N., 2018, Effects of Antioxidant, Anti-Collagenase, Anti-Elastase, Anti-Tyrosinase of the Extract and Fraction from *Turbinaria decurrens* Bory. *Indonesian J Pharm.* 29(4):188 – 197.

- O'Brien, P. D., Sakowski, S. A., & Feldman, E. L., 2014. Mouse models of diabetic neuropathy. *ILAR Journal*, 54(3):259–272.
- O'Collins, V.E., Macleod, M.R., Donnan, G.A., Horkey, L.L., van der Worp, B.H., Howells, D.W., 2006. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann. Neurol.* 59(3):467–477.
- Pearson, J.A., Wong, F.S., Wen, L., 2016. The importance of the Non Obese Diabetic (NOD) mouse model in autoimmune diabetes. *J. Autoimmun.*, 66:76–88.
- Prentis, R.A., Lis, Y., Walker, S.R., 1988. Pharmaceutical Innovation by the Seven UK-Owned Pharmaceutical Companies (1964–1985). *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 25:387–396.
- Prinz, F., Schlange, T., Asadullah, K., 2011. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov.* 10(9):712.
- Putra, I.M.W.A., Fakhrudin, N., **Nurrochmad, A.**, & Wahyuono, S., 2022. Antidiabetic activity of *Coccinia grandis* (L.) Voigt: Bioactive constituents, mechanisms of action, and synergistic effects. *J. Appl. Pharm. Sci.*, 12(01):041-054.
- Putra, I.M.W.A., Fakhrudin, N., **Nurrochmad, A.**, & Wahyuono, S., 2023. A Review of Medicinal Plants with Renoprotective Activity in Diabetic Nephropathy Animal Models. *Life* (Basel, Switzerland), **13**(2), 560.
- Puspitasari, I., Asmah Susidarti, R.A., **Nurrochmad, A.**, Pridiyanto, Utami, D.A., Febrian, P., Ziyad, T., 2021. Acute and Sub-Chronic Toxicity Study of 1-(2, 5-Dihydroxyphenil)-3-Pyridine-2-Il-Propenone in Adult Female Mice. *Indones. J. Pharm.* 32(2):150–157.
- Putri, D.D.P., Maran, G.G., Kusumastuti, Y., Susidarti, R.A., Meiyanto, E., Ikawati, M., 2022. Acute toxicity evaluation and immunomodulatory potential of hydrodynamic cavitation extract of citrus peels, *J. Appl. Pharm. Sci.*, 12(4):136-145.
- Rahmawati, D.R., **Nurrochmad, A.**, Jenie, R.I., Meiyanto, E., 2023. The Synergistic Cytotoxic Effect of Pentagamavunon-1 (PGV-1) and Curcumin Correlates with the Cell Cycle Arrest to Induce Mitotic Catastrophe in 4T1 and T47D Breast Cancer Cells. *Indones. Biomed. J.*, 15(5):318-27.

- Rakieten, N., Rakieten, M.L., Nadkarni, M.R., 1963. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemother Rep.* 29:91–8.
- Ramírez, D., Concha, G., Arévalo, B., Prent-Peñaloza, L., Zúñiga, L., Kiper, A.K., et al., 2019. Discovery of Novel TASK-3 Channel Blockers Using a Pharmacophore-Based Virtual Screening. *Int. J. Mol. Sci.* 20(16):4014.
- Roep, B.O., Atkinson, M., 2004. Animal models have little to teach us about type 1 diabetes: 1. In support of this proposal. *Diabetologia.* 47(10):1650–6.
- Rohilla, A., Ali, S., 2012. Alloxan induced diabetes: mechanisms and effects. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.*, 3(2):819–23.
- Sagala, R.J., Murwanti, R., Ghani, A.P., Yuswanto, A., 2020. Immunomodulatory Activity of Combination of *Phyllanthus niruri* Linn, *Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume, and *Piper crocatum* on Macrophage Phagocytosis *In Vitro*. *Trad. Med. J.*, 25(2):67-75.
- Scannell, J.W., Blanckley, A., Boldon, H., Warrington, B., 2012. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat. Rev. Drug Discov.* 11(3):191–200.
- Seok, J., Warren, H. S., Cuenca, A. G., Mindrinos, M. N., Baker, H. V., Xu, W., et al., 2013. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110:3507–3512.
- Segal-Lieberman, G., Rosenthal, T., 2013. Animal models in obesity and hypertension. *Curr hypertens Rep.* 15(3):190–195.
- Sharma, P., Garg, A., Garg, S., Singh, V., 2016. Animal model used for experimental study of diabetes mellitus: an overview. *Asian J. Biomat. Res.* 2:99–110.
- Shanks, N., Greek, R., Greek, J., 2009. Are animal models predictive for humans? *Philos Ethics Humanit Med* : PEHM. 4, 2.
- Sinha, S., Vohora, D. 2018. (Eds.) *Drug discovery and development: An overview*. In *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands.

- Sperandio, O., Reynès, C.H., Camproux, A.C., & Villoutreix, B.O., 2010. Rationalizing the chemical space of protein-protein interaction inhibitors. *Drug Discov. Today*. 15(5-6):220–229.
- Sorger, P.K., 2012. Schoeberl B. An Expanding Role for Cell Biologists in Drug Discovery and Pharmacology. *Mol. Biol. Cell.*, 23(21):4162–4164.
- Subramani, B., Sathiyarajeswaran, P., 2022. Current update on herbal sources of antithrombotic activity—a comprehensive review. *Egypt J. Intern. Med.* 34: e56.
- Sujono, T.A., **Nurrochmad, A.**, Lukitaningsih, E., Nugroho, A.E. 2021a. Immunomodulatory Effect of Methanolic Extract and Ethyl Acetate Fraction of Bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) Tuber in Mice. *Pharmacog. J.* **13**(1): 59-65.
- Sujono, T.A., **Nurrochmad, A.**, Lukitaningsih, E., Nugroho, A.E., 2021b. Immunomodulatory Effect of Petroleum Ether Extract and Ethyl Acetate Fraction of Bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) In Vitro. *Indones. J. Pharm.* **32**(4): 454–463
- Sun, J., He, W. T., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., et al., 2020. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol.Med.*, 26(5):483–495.
- Szkudelski, T., 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.*, 50(6):537–46.
- platelet signaling and responsiveness: implications for thrombosis and hemostasis. *Thromb Haemost.*, 122:879–94.
- Tungmunnithum, D., Thongboonyou, A., Pholboon, A., Yangsabai, A., 2018. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview. *Medicines*, 5:93.
- Todd, J.A., 2016. Intolerable secretion and diabetes in tolerant transgenic mice, revisited. *Nat Genet.*, 48(5):476–7.
- Tomczak, K., Czerwińska, P., Wiznerowicz, M., 2015. The cancer genome atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemp. Oncol.*, 19:A68–77.
- Wang, G., Dunbrack, R.L., Jr., 2003. PISCES: a protein sequence culling server. *Bioinformatics*. 19(12):1589–1591.

- Wahyuni, A.S., Hakim, L., **Nurrochmad, A.**, Astuti, P., 2020. The Sinergistic Effect of Black Rice Bran Extract and Glibenclamide on Protecting Renal, Hepatic, and Pancreatic Cells in Alloxan Induced Rats. *Int. J. Pharm. Res.* 12(1):509-517.
- Waring, M.J., Arrowsmith, J., Leach, A.R., Leeson, P.D., Mandrell, S., Owen, R.M., et al., 2015. An Analysis of the Attrition of Drug Candidates from Four Major Pharmaceutical Companies. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 14:475–486.
- Vallance P., 2010. An audience with Patrick Vallance. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9(11):834.
- Wales, J. A., Chen, C. Y., Breci, L., Weichsel, A., Bernier, S.G., Sheppeck, J.E., et al., 2018. Discovery of stimulator binding to a conserved pocket in the heme domain of soluble guanylyl cyclase. *J Biol Chem.*, 293(5):1850–1864.
- Warszycki, D., Rueda, M., Mordalski, S., Kristiansen, K., Satała, G., Rataj, K., et al., 2017). From Homology Models to a Set of Predictive Binding Pockets-a 5-HT_{1A} Receptor Case Study. *J. Chem. Inf. Model.* 57(2):311–321.
- Wijianto, B., Ritmaleni, Purnomo, H., and **Nurrochmad, A.**, 2019. *In silico* and *in vitro* assay of HGV analogue as antibacterial. *Int J Pharm Pharm Sci.* 11(3):78-85.
- Wijianto, B., Ritmaleni, Purnomo, H., **Nurrochmad, A.**, 2020a. *In silico* and *in vitro* anti-inflammatory evaluation of 2,6-bis-(3'-ethoxy, 4'-hydroxybenzylidene)-cyclohexanone, 2,6-bis-(3'-Bromo,4'-methoxybenzylidene)-cyclohexanone, and 2,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzylidene)-cyclohexanone. *J Appl Pharm Sci.* 10(06): 099-106.
- Wijianto, B., Ritmaleni, Purnomo, H., and **Nurrochmad, A.**, 2020b. Curcumin mono-carbonyl analogs as potent antibacterial compounds: Synthesis, biological evaluation and docking simulation study. *Rasayan J Chem.* 13(2):1153-1165.
- Wishart, D.S., Knox, C., Guo, A.C., Shrivastava, S., Hassanali, M., Stothard, P., et al., 2006. DrugBank: a comprehensive resource for *in silico* drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res.* 34(Database issue), D668–D672.

- Wu, J., Yan, L.J., 2015. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 8:181–8.
- Zhavoronkov, A., Ivanenkov, Y.A., Aliper, A., Veselov, M.S., Aladinskiy, V.A., Aladinskaya, A.V., et al., 2019. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat. Biotechnol.*, 37(9):1038–1040.

BIODATA



Nama: : Prof. Dr. apt. Arief Nurrochmad,
 M.Si., M.Sc., Apt
 TTL : Kulonprogo, 16 Juli 1973
 NIP : 197307161998031001
 Jabatan/Gol : Guru Besar / IVA
 Kantor : Departemen Farmakologi dan
 : Farmasi, Fakultas Farmasi UGM,
 Sekip Utara Yogyakarta
 Rumah : Jatirejo RT05/RW22 No.95c,
 Sendangadi, Mlati, Sleman 55285

Keluarga

Istri : Hafifah Ernawati, S.F., Apt
 Anak : Fahmi Irfan Faiz
 Aisyah Zaheena Khansa

Riwayat Pendidikan

1985 : Lulus SD Inpres Darat, Wates, Kulonprogo
 1988 : Lulus SMPN Sogan, Wates, Kulonprogo
 1991 : Lulus SMAN 1 Wates, Kulonprogo
 1997 : Lulus S-1 Farmasi, Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta
 1998 : Lulus Apoteker, Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta
 2002 : Lulus S-2 Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, UGM,
 Yogyakarta
 2004 : Lulus S-2 Pharmacology & Toxicology, Department of
 Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and
 Pharmaceutical Sciences, Tokyo, Japan.
 2009 : Lulus S-3 Molecular Pharmacology and Toxicology,
 Department of Molecular Life Sciences, Kyushu University,
 Fukuoka, Japan.

Riwayat Pekerjaan/Jabatan

- 1998 – skr : Dosen Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada
 2023 – skr : Koordinator Pengelola *Learning Center* APSLC, Fakultas Farmasi UGM
 2012 – skr : Anggota Komisi Etik Penelitian Prakinik, LPPT UGM
 2019 – skr : Anggota Tim Ahli, Badan POM, Jakarta.

Pengalaman Manajerial

- 2012 – 2014 : Kepala Bidang Layanan Penelitian Prakinik dan Pengembangan Hewan Coba, LPPT UGM.
 2014 – 2017 : Kepala Bidang Layanan Penelitian dan Pengembangan, LPPT UGM
 2017 – 2018 : Kepala Bidang Layanan Pengujian, Kalibrasi dan Sertifikasi, LPPT, UGM
 2018 – 2023 : Asisten Direktur Bidang Peralatan, Project Implementation, UGM

Penghargaan

- 2012 : Piagam Tanda Kehormatan Satyalancana Karya Satya X Tahun. Presiden Republik Indonesia.
 2020 : Piagam Penghargaan Kesetiaan 15 Tahun. Rektor UGM
 2022 : Piagam Tanda Kehormatan Satyalancana Karya Satya XX Tahun. Presiden Republik Indonesia

Publikasi Ilmiah (Terseleksi)

- Rahmawati, D.R., **Nurrochmad, A.**, Jenie, R.I., Meiyanto, E., 2023. The Synergistic Cytotoxic Effect of Pentagamavunon-1 (PGV-1) and Curcumin Correlates with the Cell Cycle Arrest to Induce Mitotic Catastrophe in 4T1 and T47D Breast Cancer Cells. *Indonesian Biomed J.* 5(5):296-350.
- Putra, I.M.W.A., Fakhrudin, N., **Nurrochmad, A.**, & Wahyuono, S., 2023. A Review of Medicinal Plants with Renoprotective Activity in Diabetic Nephropathy Animal Models. *Life* (Basel, Switzerland), **13**(2), 560.
- Murwanti, R., **Nurrochmad, A.**, Gani, A.P., Sasmito, E., Edwina, A.E., Chandra, M.K., Suryawan, F.H., Wardana, A.R., Natalia,

- & Budiningsih, J.L.S.R., 2023. Acute and Subchronic Oral Toxicity Evaluation of Herbal Formulation: *Piper crocatum* Ruiz and Pav., *Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume, and *Phyllanthus niruri* L. in Sprague-Dawley Rats. *J. Toxicol*, 2023, 7511397.
- Sundhani, E., Nugroho, A.E, **Nurrochmad, A.**, Puspitasari, I., Prihati, D.A., and Lukitaningsih, E., 2022. Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions of Glipizide with *Andrographis paniculata* (Burm. f.) and Andrographolide in Normal and Diabetic Rats by Validated HPLC Method. *Molecules*. **27**:6901.
- Sundhani, E., Nugroho, A.E., **Nurrochmad, A.**, and Lukitaningsih, E., 2022. Molecular interactions of *Andrographis paniculata* Burm. f. Active Compound with Nuclear Receptor (CAR and PXR): An *In Silico* Assessment Approach. *Indones. J. Chem.*, **22** (1):126 – 141.
- Sundhani, E., Lukitaningsih, E., **Nurrochmad, A.**, Nugroho, A.E., 2022. Potential pharmacokinetic and pharmacodynamic herb–drug interactions of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) and andrographolide: A systematic review. *J Herbmed Pharmacol*. **11**(2): 154-165.
- Putra, I.M.W.A., Fakhrudin, N., **Nurrochmad, A.**, Wahyuono, S., 2022. Antidiabetic activity of *Coccinia grandis* (L.) Voigt: Bioactive constituents, mechanisms of action, and synergistic effects. *J App Pharm Sci*. **12**(01):041-054.
- Setiawan, P.Y.B, Kertia, N., **Nurrochmad, A.**, Wahyuono, S., 2022. Synergistic anti-inflammatory effects of *Curcuma xanthorrhiza* rhizomes and *Physalis angulata* herb extract on lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *J Appl Pharm Sci*. **12**(07):088-098.
- Baroroh, H.N., Nugroho, A.E., Lukitaningsih, E., **Nurrochmad, A.**, 2021. Immune-enhancing effect of bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) urban) fiber fractions on mouse peritoneal macrophages, lymphocytes, and cytokines. *J Nat Sc Biol Med*. **12**:84-92.
- Sujono, T.A., **Nurrochmad, A.**, Lukitaningsih, E., Nugroho, A.E. 2021. Immunomodulatory Effect of Methanolic Extract and

- Ethyl Acetate Fraction of Bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Phcogj.com Urban) Tuber in Mice. *Pharmacog J.* **13**(1): 59-65.
- Sujono, T.A., **Nurrochmad, A.**, Lukitaningsih, E., Nugroho, A.E., 2021. Immunomodulatory Effect of Petroleum Ether Extract and Ethyl Acetate Fraction of Bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) In Vitro. *Indones J. Pharm.* **32**(4): 454–463
- Fakhrudin, N., Mufinnah, F.F., Husni, M.F., Wardana, A.E., Wulandari, E.I., Putra, A.R, Santosa, D., **Nurrochmad, A.**, Wahyuono, S., 2021. Screening of selected Indonesian plants for antiplatelet activity. *Biodiversitas.* **22**(12): 5268-5273.
- Hastuti, I., **Nurrochmad, A.**, Sari, I.P., Fakhrudin, N., 2021. Studi aktivitas antiplatelet dan antitrombosis ekstrak air daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg). *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia.* **14**(1): 77-86.
- Helmi, Fakhrudin, N., **Nurrochmad, A.**, and Ikawati, I., 2021. *Caesalpinia sappan* L. Ameliorates Scopolamine-Induced Memory Deficits in Mice via the cAMP/PKA/CREB/BDNF Pathway. *Sci Pharm.* **2021**, 89, 29.
- Puspitasari, I., Asmah Susidarti, R.A., **Nurrochmad, A.**, Pridiyanto, Utami, D.A., Febrian, P., Ziyad, T., 2021. Acute and Sub-Chronic Toxicity Study of 1-(2, 5-Dihydroxyphenil)-3- Pyridine-2-Il-Propenone in Adult Female Mice. *Indones J Pharm.* **32**(2):150–157.
- Helmi, Fakhrudin, N., **Nurrochmad, A.**, Sudarmanto, B.S.A, Ikawati, I., 2020. *In Vitro* and *In Silico* Studies of Secang Wood (*Caesalpinia sappan* L.) Extracts and Brazilin as Natural Phosphodiesterase-1 (PDE1) Inhibitor for Herbal Cognitive Enhancer Development. *Research J. Pharm. and Tech.* **13**(5): May 2020
- Fakhrudin, N., Pertiwi, K.K., Takubessi, M.I., Susiani, E.F., **Nurrochmad, A.** Widyarini, S., Sudarmanto, A., Nugroho, A.A., Wahyuono, S.A., 2020. Geranylated Chalcone with Antiplatelet Activity from the Leaves of Breadfruit (*Artocarpus Altilis*). *Pharmacia.* **67**:173–180.
- Baroroh, H.N., Nugroho, A.E., Lukitaningsih, E., and **Nurrochmad, A.**, 2020. Water-Soluble Fiber from Bengkoang (*Pachyrhizus*

erosus (L.) Urban) Tuber Modulates Immune System Activity in Male Mice. *Sci. Pharm.* 2020, **88**, 0034.

- Fajrin, F.A., Nugroho, A.E., **Nurrochmad, A.**, Susilowati R., 2020. Ginger extract and its compound, 6-shogaol, attenuates painful diabetic neuropathy in mice via reducing TRPV1 and NMDAR2B expressions in the spinal cord. *J Ethnopharmacol.* **249**:112396.
- Wahyuni, A.S., Hakim, L., **Nurrochmad, A.**, Astuti, P., 2020. The Sinergistic Effect of Black Rice Bran Extract and Glibenclamide on Protecting Renal, Hepatic, and Pancreatic Cells in Alloxan Induced Rats. *In J Pharm Res.* 12(1):509-517.
- Wijianto, B., Ritmaleni, Purnomo, H., **Nurrochmad, A.**, 2020a. In silico and in vitro anti-inflammatory evaluation of 2,6-bis-(3'-ethoxy, 4'-hydroxybenzylidene)-cyclohexanone, 2,6-bis-(3'-Bromo,4'-methoxybenzylidene)-cyclohexanone, and 2,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzylidene)-cyclohexanone. *J Appl Pharm Sci.* **10**(06): 099-106.
- Wijianto, B., Ritmaleni, Purnomo, H., and **Nurrochmad, A.**, 2020b. Curcumin mono-carbonyl analogs as potent antibacterial compounds: Synthesis, biological evaluation and docking simulation study. *Rasayan J Chem.* 13(2):1153-1165.
- Wijianto, B., Ritmaleni, Purnomo, H., and **Nurrochmad, A.**, 2019. *In silico* and *in vitro* assay of HGV analogue as antibacterial. *Int J Pharm Pharm Sci.* 11(3):78-85.
- Fajrin, F.A., **Nurrochmad, A.**, Nugroho, A.E., Susilowati, R., 2019, The Improvement of Pain Behavior and Sciatic Nerves Morphology in Mice Model of Painful Diabetic Neuropathy upon Administration of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe.) Extract and Its Pungent Compound, 6-Shogaol. *J Nat Sc Bio Med* **10**:149-56.
- Fakhrudin, N., Wiyono, T, Putra, A.R., Widyarini, S, **Nurrochmad, A.**, 2019. The evaluation on anti-platelet and antithrombosis activities of *Cinnamomum sintoc* bark extract. *Thai J Pharm. Sci.* **43** (4): 219-226.
- Fajrin, F.A., Nugroho, A.E., **Nurrochmad, A.**, and Susilowati, R., 2018, Molecular Docking Analysis of Ginger Active Compound

on Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1 (TRPV1). *Indones J Chem* **18**(1):179 – 185.

- Nurrochmad, A.**, Wirasti, Dirman, A., Lukitaningsih, E., Rahmawati, A., and Fakhruddin, N., 2018, Effects of Antioxidant, Anti-Collagenase, Anti-Elastase, Anti-Tyrosinase of The Extract and Fraction from *Turbinaria decurrens* Bory. *Indonesian J Pharm.* **29**(4):188 – 197.
- Fajrin, F.A., **Nurrochmad, A.**, Nugroho, A.E., Susilowati, R., 2017. Optimization of mice model of painful diabetic neuropathy (PDN). *J Med Sci.*, 49(3):97-105.
- Sari, I.P and **Nurrochmad, A.**, 2016. Sub-acute toxicity study of ethanolic extract of pacing (*Costus speciosus*) in male mice. *Int J Pharm Pharm Sci.* 8(12):97-101.
- Nurrochmad, A.**, Ikawati, M., Sari, I.P., Murwanti, R., Nugroho, A.E., 2015. Immunomodulatory Effects of Ethanolic Extract of *Thyphonium flagelliforme* (Lodd) Blume in Rats Induced by Cyclophosphamide. *J Evid Based Complementary Altern Med.* **20**(3):167-172. doi:10.1177/2156587214568347
- Nurrochmad, A.**, Lukitaningsih, E., Monikawati, A., Septhea, D.B., Meiyanto, E., 2013. Combination of low-concentration of novel phytoestrogen (8,9)-furanlyl-pterocarpan-3-ol from *Pachyrhizus erosus* attenuated tamoxifen-associated growth inhibition on breast cancer T47D cells. *Asian Pac J Trop Med.* **3**(11): 847-852.
- Nurrochmad, A.**, Margono, S. A., Sardjiman, Hakim, A. R., Ernawati, Kurniawati, E., & Fatmawati, E. (2013). Hepatoprotective and antioxidant activity of Pentagamavunon-0 against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. *Asian Pac J Trop Med*, 6(6):438–442.
- Nurrochmad, A.**, Sari, I.P, Murwanti, R., Sardjiman, Candraningrum, T., Afritasari, D., Martina, D., Siahaan, I.W., 2012. Hepatoprotective effect of Gamavuton-0 against D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure. *Indonesian J. Pharm.* **23**(1):18–26.
- Nurrochmad, A.**, Ishii, Y., Nakanoh, H., Inoue, T., Horie, T., Sugihara, K., Ohta, S., Taketomi, A., Maehara, Y., and Yamada,

H., 2010, Activation of Morphine Glucuronidation by Fatty Acyl-CoAs and Its Plasticity: A Comparative Study in Humans and Rodents Including Chimeric Mice Carrying Human Liver. *Drug Metab. Pharmacokinet* **25** (3): 262–73.

Takeda, S., Ishii, Y., Iwanaga, M., **Nurrochmad, A.**, Ito, Y., Mackenzie, P. I., Nagata, K., Yamazoe, Y., Oguri, K., & Yamada, H. (2009). Interaction of cytochrome P450 3A4 and UDP-glucuronosyltransferase 2B7: evidence for protein-protein association and possible involvement of CYP3A4 J-helix in the interaction. *Mol Pharmacol.* **75**(4), 956–964.

Nurrochmad, A., Hakim, A.R, Supardjan, A.M, Sardjiman and Yuniarti, N., 2010, Evaluation of Hepatoprotective and Antioxidant Activity of Hexagamavunon-1 Against Carbon Tetrachloride-induced Hepatic Injury in Rats. *Int J Pharm Pharmaceut Sci.* **2**(3): 45–48.