



**Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan
Pengembangan Obat, serta Penelitian
Translasi Sebagai Penguatan Ketahanan
Bidang Kesehatan**

Pidato Upacara Pengukuhan

Fadlina Chany Saputri

**Sebagai Guru Besar Tetap dalam Bidang
Ilmu Farmakologi Kardiovaskuler
Fakultas Farmasi Universitas Indonesia**

Depok, 2 Agustus 2023



**Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan
Obat, serta Penelitian Translasi Sebagai
Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan**

Pidato Upacara Pengukuhan

Fadlina Chany Saputri

**Sebagai Guru Besar Tetap dalam Bidang
Ilmu Farmakologi Kardiovaskuler
Fakultas Farmasi Universitas Indonesia**

Depok, 2 Agustus 2023

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas berlimpahnya kasih sayang dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tulisan kecil tentang riset yang dilakukannya. Shalawat dan salam untuk Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, dan pengikutnya hingga akhir zaman. Penulisan buku ini dilakukan dalam rangka upacara pengukuhan penulis sebagai Guru Besar Tetap dalam bidang ilmu Farmakologi Kardiovaskuler pada Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.

Adapun judul pidato yang dibawakan adalah “Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:

Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan” berisi penjelasan tentang pemanfaatan hewan model dalam studi penemuan dan pengembangan obat serta penelitian translasi yang sangat diperlukan untuk menjawab tantangan-tantangan masalah kesehatan dalam skala nasional dan juga global.

Tiada manusia yang lepas dari kekurangan dan kealpaan. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak, buku ini tidak akan sampai ke pembaca. Oleh karena itu, penulis berterima kasih dan memohon pada Allah SWT agar berkenan memberikan limpahan kebaikan bagi semua pihak yang telah banyak membantu penulis. Akhir kata, semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua.

Depok, 2 Agustus 2023

Fadlina Chany Saputri

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	ii
Daftar Gambar	iii
Daftar Tabel	iv
Kata Sambutan	1
1. Penemuan dan Pengembangan Obat (<i>Drug discovery and development</i>)	3
2. Penelitian Translasi (<i>Translation research</i>)	10
3. Pentingnya pemodelan penyakit pada hewan coba dalam penemuan dan pengembangan obat serta penelitian translasi	13
4. Kondisi pemodelan penyakit pada hewan coba saat ini secara global	18
5. Tantangan pembentukan pemodelan penyakit pada hewan coba	21
6. Kondisi pemodelan penyakit pada hewan coba saat ini di Indonesia	24
7. Contoh pembentukan pemodelan penyakit pada hewan coba : penyakit kardiovaskuler	26
Penutup dan Ucapan Terima Kasih	36
Daftar Referensi	42
Riwayat Hidup	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Proses penemuan dan pengembangan obat.	5
Gambar 2.	Tahapan pengembangan obat	7
Gambar 3.	Estimasi waktu dan biaya proses penemuan dan pengembangan	8
Gambar 4.	Model penelitian translasi menurut <i>Evaluation Committee of the Association for Clinical Research Training</i>	13
Gambar 5.	Skema ilustrasi penggunaan hewan model dalam sebuah penelitian	14
Gambar 6.	Skema ilustrasi penggunaan hewan model <i>xenograft</i> dalam penelitian kanker	16
Gambar 7.	Skema ilustrasi penggunaan hewan model <i>knock-out</i> dalam penelitian biomedik	18
Gambar 8.	Klasifikasi berbagai hewan model	22
Gambar 9.	Skema ilustrasi gambaran prevalensi kejadian penyakit kardiovaskuler secara global	27
Gambar 10.	Skema ilustrasi perjalanan penyakit kardiovaskuler serta faktor risiko utama yang mendasari	28
Gambar 11.	Skema ilustrasi pemodelan penyakit hewan coba hipertensi menggunakan metode operasi klip pada ginjal hewan	29
Gambar 12.	Skema ilustrasi pemodelan penyakit hewan coba model tromboemboli menggunakan metode induksi kimiawi <i>Collagen/Epinephrine</i>	30
Gambar 13.	Skema ilustrasi perjalanan penyakit aterosklerosis	31
Gambar 14.	Skema ilustrasi pemodelan penyakit hewan coba model aterosklerosis menggunakan metode induksi administrasi kolesterol dan asam kolat	31
Gambar 15.	Skema ilustrasi pemodelan penyakit hewan coba model infark miokard menggunakan metode induksi isopreterenol	33
Gambar 16.	Skema ilustrasi fungsi PCSK9 pada sel endotel, platelet, dan makrofag	34

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Perkiraan jumlah hewan yang digunakan dalam penelitian pada sejumlah negara-negara maju antara tahun 2019-2021	19
----------	--	----

KATA SAMBUTAN

Bismillaahirrahmaanirrahiim,
Assalaamu'alaykum warahmatullaahi wabarakaatuh,
Selamat pagi dan salam sejahtera untuk kita semua,
Yang kami hormati:

1. Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia,
2. Ketua, Sekretaris dan para Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Indonesia,
3. Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Indonesia,
4. Ketua, Sekretaris dan Anggota Dewan Guru Besar Universitas Indonesia,
5. Ketua, Sekretaris dan Anggota Senat Akademik Universitas Indonesia,
6. Dekan, Wakil Dekan dan seluruh jajaran Pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Indonesia,
2. Ketua, Sekretaris dan Anggota Dewan Guru Besar Fakultas Farmasi Universitas Indonesia,
3. Ketua, Sekretaris dan Anggota Senat Akademik Fakultas Farmasi Universitas Indonesia,
4. Para Dekan, Wakil Dekan, Ketua Departemen, Ketua Program Studi, Dosen, Staf kependidikan, mahasiswa dan seluruh sivitas akademika di lingkungan Universitas Indonesia,
5. Para staf pengajar, tenaga kependidikan, mahasiswa program studi Doktor, Magister, Profesi dan Sarjana di lingkungan Fakultas Farmasi Universitas Indonesia,

Selanjutnya para undangan, keluarga serta hadirin yang saya hormati, Alhamdulillah, Alhamdulillah Rabbil 'alamiin wabihi nasta'iin 'ala umuuriddunya waddiin.

Segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, Rabb semesta alam, dan kepada-Nya kita meminta pertolongan atas segala urusan dunia dan akhirat. Atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga kita semua dapat menghadiri Sidang Terbuka Universitas Indonesia pada hari ini. Shalawat dan salam kita haturkan kepada tauladan kita nabi besar Muhammad SAW yang telah memberikan tuntunan kepada manusia agar sukses dalam kehidupan di dunia dan akhirat kelak. Salam hormat saya sampaikan

kepada hadirin semua atas perkenannya mengikuti acara pengukuhan saya sebagai Guru Besar Tetap Universitas Indonesia.

Hadirin yang saya hormati, Pada kesempatan yang berbahagia ini, perkenankan saya menyampaikan pidato pengukuhan sebagai Guru Besar Tetap dalam bidang Farmakologi Kardiovaskuler pada Fakultas Farmasi Universitas Indonesia dengan judul:

**Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba: Tantangan Dalam
Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan**

Penemuan obat merupakan suatu proses yang bertujuan untuk mengidentifikasi suatu senyawa yang secara terapeutik bermanfaat dalam menyembuhkan dan mengobati penyakit. Proses ini melibatkan identifikasi kandidat, sintesis, karakterisasi, validasi, optimisasi, skrining dan pengujian untuk efikasi terapeutik suatu molekul senyawa. Setelah suatu senyawa menunjukkan signifikansinya dalam penelitian, maka proses pengembangan obat dapat dilanjutkan sebelum memasuki uji klinis. Proses pengembangan obat baru harus melalui beberapa tahapan untuk memastikan obat yang ditemukan merupakan senyawa yang aman, efektif, dan telah memenuhi semua persyaratan peraturan (Deore *et al.*, 2019)

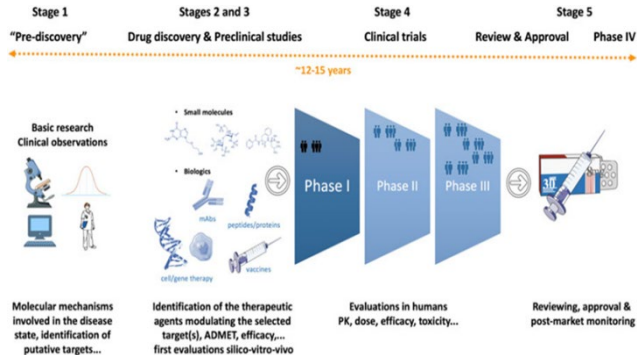
1. Penemuan dan Pengembangan Obat (*Drug discovery and development*)

Penemuan obat memiliki sejarah panjang dan sudah ada sejak awal peradaban manusia. Pada zaman kuno, pengobatan sering ditemukan secara kebetulan atau melalui hasil pengamatan alam, seperti melalui pengamatan penggunaan bahan-bahan yang diekstrak dari tumbuh-tumbuhan atau hewan. Penelitian penemuan obat modern dimulai sekitar awal 1900-an (Singh *et al.*, 2023). Saat ini, pengembangan obat baru biasanya terdiri dari lima tahap utama (Gambar 1):

1. Tahap pra-penemuan, di mana penelitian dasar dilakukan untuk mencoba mengidentifikasi target terapeutik potensial dan untuk memahami jalur pensinyalan disfungsional atau mekanisme molekuler yang mungkin berkaitan dengan kondisi penyakit (Hefti, 2008; Hughes *et al.*, 2011; Mohs dan Greig, 2017; Villoutreix, 2021)
2. Tahap penemuan obat, di mana peneliti mencari molekul (agen terapeutik) atau strategi terapeutik lain yang mengubah fungsi target yang terganggu dan memulihkan kesehatan atau setidaknya meringankan gejala yang terjadi (Gashaw *et al.*, 2012)..
3. Tahap pengembangan praklinis, yang berfokus pada mengklarifikasi cara kerja kandidat obat, menyelidiki potensi toksisitas, memvalidasi efikasi pada berbagai model *in vitro* dan *in vivo*, serta mulai mengevaluasi formulasi.
4. Tahap klinis yang menyelidiki calon obat pada manusia. Studi klinis pada manusia kemudian dapat dimulai dengan menetapkan keamanan dan kemanjuran obat pada pasien dengan mempertimbangkan rasio risiko dan manfaat tertinggi (Kandi dan Vadakedath, 2023). Tahapan pengembangan obat yang terdiri dari uji praklinis dan klinis dapat dilihat pada gambar 2.
5. Tahap peninjauan, persetujuan dan pemantauan pasca-pemasaran.

Pada tahap ini, hasil studi pada tahap-tahap sebelumnya kemudian diserahkan ke badan regulasi obat pada tiap negara untuk peninjauan dokumen dan persetujuan pemasaran obat tersebut. Setelah obat

disetujui, pemantauan terhadap efek samping yang mungkin terjadi, dari waktu ke waktu tetap dilakukan. Langkah terakhir ini sering disebut sebagai studi farmakovigilans, umumnya disebut sebagai uji klinis "fase 4".



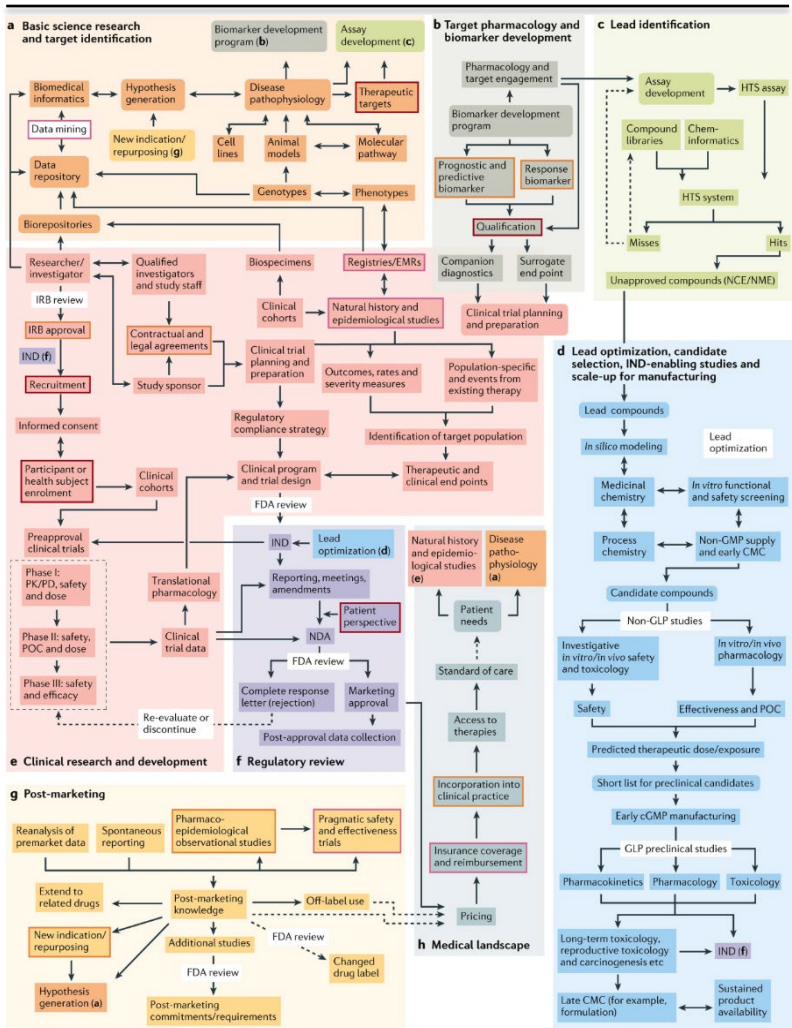
Gambar 1. Proses Penemuan dan Pengembangan Obat (Singh *et al.*, 2023).

Dalam praktiknya, penemuan dan pengembangan obat baru merupakan suatu proses yang sangat menantang yang melibatkan banyak disiplin ilmu, upaya bertahun-tahun serta biaya yang sangat mahal (Gambar 2). Proses ini diperkirakan memakan waktu antara 10–15 tahun dengan estimasi biaya yang dibutuhkan bisa mencapai lebih dari 1–2 miliar USD untuk setiap obat baru yang disetujui untuk penggunaan klinis (DiMasi, 2016; Singh dan Seed, 2021; Hinkson *et al.*, 2020). Diagram yang menggambarkan estimasi waktu dan biaya untuk proses penemuan dan pengembangan obat dapat dilihat pada Gambar 3.

Studi praklinis umumnya merupakan bagian dari penelitian dasar yang bertujuan untuk mengevaluasi keamanan dan tolerabilitas suatu obat.

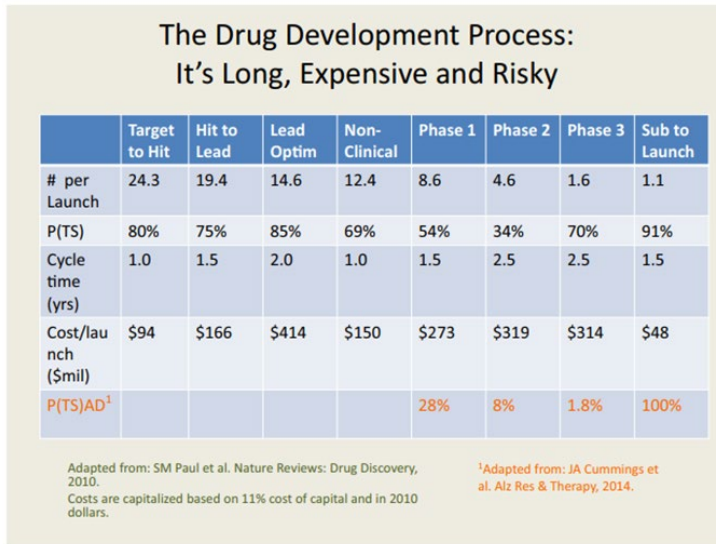
Saat memilih model praklinis, sangat penting untuk memastikan bahwa model yang dipilih sesuai dengan tujuan yang ingin didapatkan. Meskipun investasi dalam pengembangan obat sangat besar, tetapi tingkat keberhasilan obat sampai mencapai uji klinis cukup rendah. Sembilan dari sepuluh kandidat obat biasanya gagal dalam uji klinis Fase I, II, dan III (Dowden and Munro, 2019; Takebe *et al.*, 2019). Tingkat kegagalan ini dapat dikurangi dengan mengadopsi kriteria yang ketat selama tahap praklinis pengembangan obat.

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan



Nature Reviews | Drug Discovery

Gambar 2. Tahapan Pengembangan Obat (Wagner, Dahlem, Hudson, *et al.*, 2018).



Gambar 3. Estimasi Waktu dan Biaya Proses Penemuan dan Pengembangan (Mohs dan Greig, 2017; Paul *et al.*, 2010; Cummings *et al.*, 2014).

Pada penelitian praklinis akan diperoleh satu atau lebih kandidat molekul yang dapat digunakan secara klinis, dimana masing-masing kandidat memiliki bukti aktivitas biologis yang cukup pada target yang relevan dengan penyakit. Selain itu kandidat molekul juga harus terbukti memiliki profil keamanan dan sifat obat yang baik sebelum digunakan pada fase klinis. Sebagian besar program penemuan berusaha menghasilkan lebih dari satu calon molekul karena banyaknya masalah yang biasanya ditemukan pada proses pelaksanaannya, seperti masalah keamanan, kinetika obat, potensi, perlindungan kekayaan intelektual, atau faktor lainnya. Tidak ada proses yang sederhana untuk menghasilkan

kandidat molekul klinis yang layak, meskipun kolaborasi ekstensif di berbagai bidang seperti bidang kimia, biologi, toksikologi, dan farmakokinetik sudah menjadi norma wajib dalam program penemuan obat modern (Drews, 2000).

Hal penting yang harus menjadi pertimbangan dalam menentukan kandidat molekul adalah penilaian validitas target, seperti apakah molekul menargetkan aspek biologi yang relevan dengan penyakit yang dituju dan, apakah target diekspresikan di organ tertentu yang berhubungan dengan penyakit yang dituju sehingga memungkinkan dilakukannya adanya peluang untuk pengobatan? Berikut merupakan informasi-informasi penting yang harus dieksplor selama proses studi penemuan untuk kandidat molekul (Mohs dan Greig, 2017):

1. Kejelasan terkait validasi kandidat molekul dan hubungannya dengan penyakit manusia seperti:
 - a. Kandidat molekul mirip dengan obat lain yang sudah terbukti efektif.
 - b. Data genetik dari manusia.
 - c. Target fisiologi yang dipengaruhi oleh manusia
 - d. Efektivitas molekul kandidat pada hewan model untuk penyakit yang dituju → bukti apa yang mendukung relevansi kandidat molekul tersebut untuk pengobatan penyakit manusia?
2. Reliabilitas penemuan seperti data-data yang didapatkan dari berbagai uji-uji, penentuan dosis, dan populasi.
3. Spesifisitas kandidat molekul terhadap target.
4. Kinetika molekul.
5. Potensi molekul.

6. Margin keamanan dari molekul pada setidaknya dua spesies hewan coba.

Target biologis, bahkan dengan data validasi yang lengkap, hanya akan berguna untuk pengembangan obat jika ditemukan kandidat molekul yang dapat mempengaruhi target dengan cara yang dapat ditoleransi dengan baik dan bermanfaat secara terapeutik. Selain itu, molekul-molekul tersebut harus terbukti memiliki sifat yang memungkinkannya bertindak seperti obat ketika diberikan kepada manusia. Molekul harus memiliki sifat farmakokinetik yang memungkinkan adanya hubungan yang dapat diprediksi dan konsisten antara dosis obat yang diberikan, paparan obat pada lokasi aksi yang diusulkan, dan pengikatan obat ke target untuk tujuan terapeutik. Diperlukan studi praklinis dan klinis yang ekstensif untuk menentukan profil farmakokinetik dari kandidat molekul (Shaffer, 2010).

2. Penelitian Translasi (*Translation research*)

Penelitian translasi mengacu pada proses "*bench-to bedside*" yang memainkan peran penting dalam menjembatani kesenjangan antara ilmu dasar dan penelitian klinis. Tujuan utama dari penelitian translasi adalah untuk memastikan bahwa sebagian besar inovasi berkembang menjadi uji klinis dan juga memiliki probabilitas maksimum untuk berhasil dalam hal keamanan serta bermanfaat bagi masyarakat. Pada proses ini, penting bagi kita untuk mengetahui tentang model *in vivo/in vitro* yang digunakan, kekurangannya, penerapannya pada berbagai penyakit, dan kemampuan menerjemahkan hasil yang didapatkan.

Menurut *National Institutes of Health* (NIH), penelitian translasi terdiri dari dua proses utama. Proses pertama adalah proses dimana

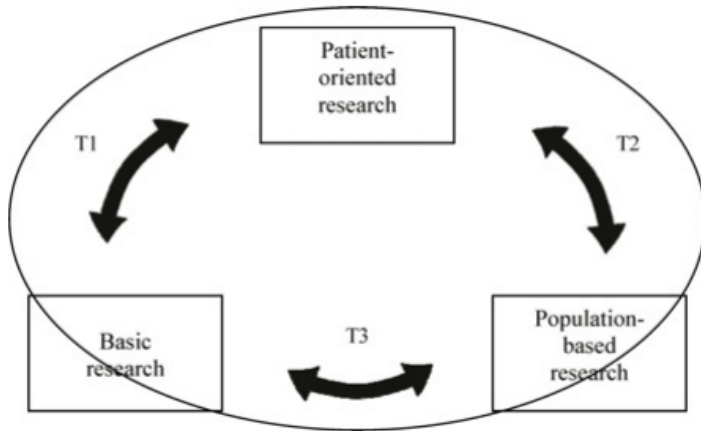
pengetahuan yang diperoleh dalam penelitian laboratorium dan studi praklinis selanjutnya diterapkan pada fase pengembangan uji klinis pada manusia. Proses kedua penelitian translasi terkait dengan tujuannya untuk meningkatkan harmonisasi hasil penelitian sehingga bisa menghasilkan praktik terbaik di masyarakat (Choudhary & Ibdah, 2013).

Strategi penghematan biaya untuk pencegahan dan pengobatan penyakit juga merupakan bagian penting dari penelitian translasi. (National Institutes of Health, 2009) Penelitian translasi, sebagaimana didefinisikan oleh NIH di atas, merupakan proses berkelanjutan dengan tujuan akhir meningkatkan kesehatan pasien melalui penerapan hasil penelitian laboratorium (*bench side*) dengan cepat dan efisien untuk selanjutnya memasuki fase studi klinis dan akhirnya dapat digunakan oleh pasien (*bedside*).

Fase pertama penelitian translasi disebut sebagai T1 dan merupakan jembatan antara penelitian laboratorium dan uji klinis, di mana hasil studi laboratorium menggunakan model hewan, kultur sel, dan studi molekuler dapat digunakan dan diteruskan untuk uji klinis. Fase selanjutnya adalah T2, yang bertujuan untuk menerjemahkan hasil uji klinis ke dalam praktik klinis, dengan tujuan akhir meningkatkan kesehatan masyarakat (Choudhary & Ibdah, 2013).

Belakangan ini, konsep penelitian translasi telah dikembangkan lebih lanjut dengan penambahan fase T3. Menurut Rubio *et al.* penelitian translasi didefinisikan sebagai integrasi multi arah dari penelitian dasar, berorientasi pasien, dan berbasis populasi yang mengarah kepada tujuan akhir untuk meningkatkan kesehatan masyarakat (lihat Gambar 3) (Rubio *et al.*, 2010). Penelitian T1 melibatkan interaksi dua arah antara penelitian dasar dan penelitian berorientasi pasien untuk mencapai pemahaman ilmiah yang lebih baik, dengan koordinasi T2 antara penelitian

berorientasi pasien dan populasi untuk meningkatkan efektivitas pada pasien, dan akhirnya T3 berinteraksi antara penelitian populasi dan penelitian dasar untuk memahami kesehatan manusia dan penyakit. Gambar 3 menunjukkan interaksi dinamis antara penelitian dasar, penelitian berbasis pasien dan penelitian berbasis populasi dengan panah dua arah (Rubio *et al.*, 2010) Penelitian dasar sering dipandang sebagai langkah awal dalam proses penerjemahan dan menjadi dasar riset klinis serta melibatkan riset laboratorium, termasuk riset pada hewan model (Choudhary & Ibdah, 2013).

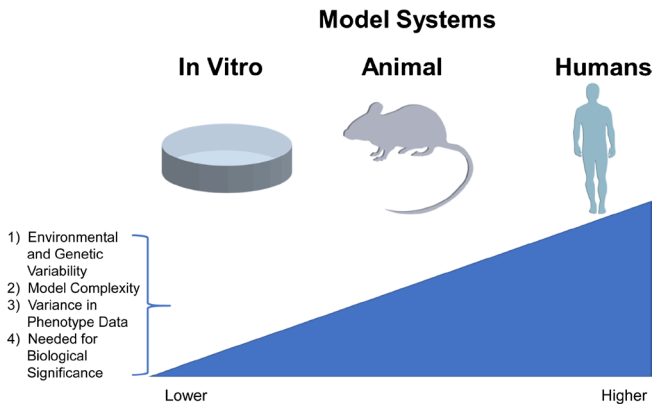


Gambar 4. Model penelitian translasi menurut *Evaluation Committee of the Association for Clinical Research Training* (Rubio *et al.*, 2010; Choudhary & Ibdah, 2013).

3. Pentingnya pemodelan penyakit pada hewan coba dalam penemuan dan pengembangan obat serta penelitian translasi

Penelitian yang menggunakan hewan model telah memberikan kontribusi yang sangat signifikan dalam penemuan dan pengembangan obat, vaksin, antibiotik, serta pemahaman mendasar tentang proses perjalanan penyakit. Relevansinya, pentingnya dan kontribusinya telah lama terbukti dan tercatat dalam sejarah. Bukti dari pemahaman manusia yang berkembang pesat tentang kesehatan dan penyakit, serta keberhasilan kita dalam mengembangkan terapi baru yang meningkatkan kualitas dan memperpanjang hidup manusia, tidak dapat dipisahkan dari penelitian manusia yang melibatkan hewan coba. Salah satu contohnya adalah penemuan dan pengembangan vaksin polio oleh peneliti Albert Sabin pada sekitar tahun 1930, yang menggunakan hewan model jenis

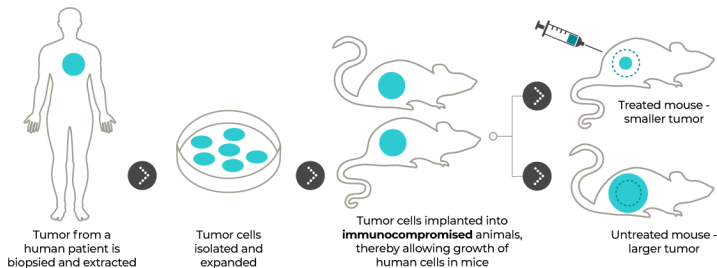
primata, yaitu monyet (Sabin, 1965). Selain itu, insulin yang saat ini digunakan sebagai salah satu agen terapi utama dalam pengobatan penyakit Diabetes Melitus, juga dapat ditemukan berkat pemanfaatan hewan model pada sekitar tahun 1920 (King, 2012). Penelitian yang mendasari pemahaman tentang mekanisme penyakit Diabetes Melitus juga didasarkan pada penelitian pemodelan penyakit pada hewan coba, seperti tikus dan mencit yang dimodifikasi secara genetic (King, 2012). Mayoritas antibiotik juga diujikan pada hewan coba terlebih dulu dalam uji praklinik sebelum diuji pada manusia dalam uji klinik (Zak & O'Reilly, 1991; Loeb *et al.*, 1989). Dengan demikian, penelitian menggunakan hewan model telah memberikan kontribusi yang sangat besar dalam bidang kesehatan dan menyediakan solusi bagi permasalahan kesehatan secara global.



Gambar 5. Skema ilustrasi penggunaan hewan model dalam sebuah penelitian (Beck and Meyerholz, 2020).

Berbagai hewan model yang dapat digunakan dalam penelitian penemuan obat diantaranya *Drosophila*, *C. elegans*, mencit, tikus, kelinci, anjing, kucing, dan primata non-manusia. Selama satu abad terakhir, spesies-spesies tersebut dan beberapa spesies lainnya telah digunakan untuk meningkatkan pengetahuan kita tentang penyakit, untuk menguji obat baru, dan untuk memastikan keamanannya sebelum memasuki fase klinis pada manusia (Domínguez-Oliva *et al.*, 2023). Jenis dan spesies hewan yang digunakan dalam pengembangan model dapat mempengaruhi lanskap penelitian dalam hal fasilitas, keahlian, reproduktivitas, dan pendanaan, yang menciptakan berbagai tantangan baru. Penggunaan istilah hewan model menunjukkan hewan coba yang dimanipulasi untuk mereplikasi penyakit manusia. Oleh karena itu, karakteristik klinis juga harus dapat teramati pada hewan model sesuai patofisiologi penyakit. Validasi hingga ke tingkat molekuler penting untuk memastikan terbentuknya model yang diinginkan sesuai dengan kondisi pada manusia. Patofisiologi penyakit menjadi yang krusial karena pada implementasinya digunakan untuk menegaskan bahwa intervensi obat yang diteliti sesuai dengan mekanisme kerjanya yang telah diketahui melalui pengujian *in vitro*. Pengujian menggunakan hewan merupakan tahapan akhir sebelum kandidat obat diujikan ke manusia. Oleh karena itu, model yang terbentuk haruslah valid dan reproduibilitasnya tinggi (Domínguez-Oliva *et al.*, 2023).

Saat ini, penggunaan hewan model untuk penelitian translasi, khususnya di bidang kedokteran dianggap sebagai titik sentral dalam paradigma multiarah penelitian translasi (Choudhary & Ibdah, 2013). Penelitian translasi sebagian besar dikembangkan melalui penggunaan hewan model. Contohnya dalam penelitian kanker seperti *xenografting*, di mana jaringan kanker manusia ditransplantasikan ke *nude mice* atau tikus telanjang yang sistem imunnya ditekan sehingga memungkinkan perkembangan kanker dipelajari secara *in vivo*.

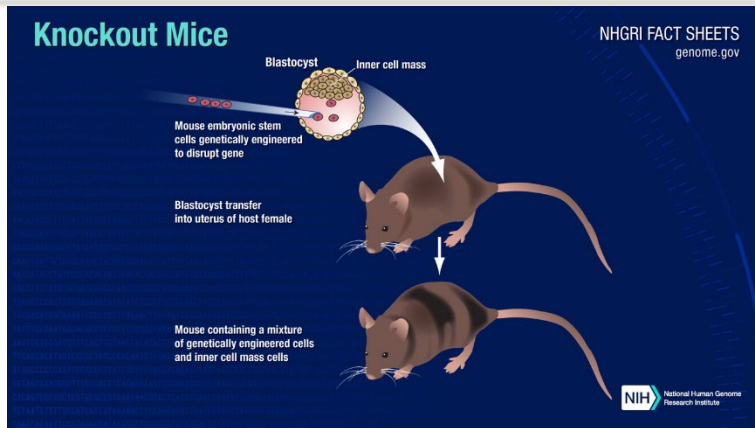


Gambar 6. Skema ilustrasi penggunaan hewan model *xenografi* dalam penelitian kanker (Melior Discovery, 2023)

Selanjutnya, fokus bergeser ke pengembangan "sistem fisiologis manusia" pada model tikus. Salah satu langkah dalam pengembangan *humanized mice* adalah dengan merekayasa tikus dengan mutasi gen yang ditargetkan untuk melumpuhkan respons imun (*knock-out mice*) (Choudhary & Ibdah, 2013; Thomas *et al.*, 2012). Tikus-tikus ini kemudian ditanamkan dengan sel punca hematopoietik manusia, yang kemudian hidup dalam sumsum tulang dan berdiferensiasi menjadi berbagai garis keturunan sel (*cell lineage*) yang membentuk sistem kekebalan tubuh manusia. Model-model ini digunakan dalam berbagai

bidang penelitian termasuk penelitian sistem imun, infeksi, dan onkologi dan dianggap penting bagi kemajuan penelitian translasi saat ini dan di masa depan, termasuk pengembangan pada bidang farmasi dan *personalized medicine* (Choudhary & Ibdah, 2013).

Penggunaan hewan model tikus sangat penting dalam penelitian translasi karena tikus dapat dengan mudah direkayasa secara genetik untuk membuat model tikus penyakit manusia. Knockout Mouse Project (KOMP), sebuah proyek yang diinisiasi oleh NIH, dimulai pada tahun 2003 dengan tujuan untuk “men-knock-out” setiap gen dalam genom tikus untuk membuat beberapa jenis tikus knockout baru (Lloyd, 2011). Melalui proyek ini, tikus knockout tersedia bagi peneliti melalui model tikus hidup, klon sel punca embrionik, atau embrio beku dan sperma dengan tujuan mengembangkan model penyakit manusia yang lebih baik. Meskipun tikus dapat dianggap sebagai alat standar untuk penelitian translasi, beberapa hewan model lainnya, seperti primata, telah dikembangkan dan tersedia untuk penelitian translasi dan pengembangan obat (Barnhart *et al.*, 2012). Serupa dengan *Knockout Mouse Project* (KOMP), *the National Primate Research Centers* (NPRC) membentuk kelompok kerja untuk mengembangkan sumber daya dan mekanisme untuk memfasilitasi kolaborasi antar peneliti primata non-manusia serta untuk mengembangkan *Genome Banking*. Kelompok Kerja Genetika dan Genomik mengembangkan sumber daya untuk membantu pertukaran, analisis, dan perbandingan data genetik dan genom primata di NPRC (Kanthaswamy *et al.*, 2009).



Gambar 7. Skema ilustrasi penggunaan hewan model *knock-out* dalam penelitian biomedik (National Human Genome Research Institute, 2023).

4. Kondisi pemodelan penyakit pada hewan coba saat ini secara global

Pengumpulan data tentang jumlah penggunaan hewan model dalam penelitian secara global merupakan tugas yang cukup kompleks. Namun, setidaknya beberapa data mengenai penggunaan hewan model dari beberapa negara pada tahun 2019-2020 berhasil terkumpul dan dirangkum dalam Tabel 1 (Robinson et al., 2019). Berdasarkan Tabel 1, data menunjukkan bahwa Amerika Serikat memiliki jumlah penggunaan hewan model untuk penelitian yang mencapai angka sekitar 20-24 juta hewan, menjadikannya negara dengan angka penggunaan hewan model tertinggi. Diikuti oleh Cina dengan jumlah sekitar 16 juta hewan model dan Jepang dengan angka sekitar 11 juta hewan model. Selanjutnya, negara-negara yang tergabung dalam Uni Eropa memiliki penggunaan

hewan model sekitar 9 juta hewan, Australia dengan angka sekitar 6 juta hewan model, Kanada dengan angka sekitar 5 juta hewan model, dan Korea Selatan mencapai 4 juta hewan model. Selain itu, Inggris mencatat penggunaan hewan model sebanyak 3 juta hewan model. Untuk jenis hewan model itu sendiri tercatat bahwa mencit, tikus, burung dan ikan sebagai jenis hewan vertebrata yang paling banyak digunakan dalam studi penelitian.

Tabel 1. Perkiraan jumlah hewan yang digunakan dalam penelitian pada sejumlah negara-negara maju antara tahun 2019-2021 (Domínguez-Oliva et al, 2023).

Negara	Jumlah Hewan
Amerika Serikat	20,000,000–24,000,000
Cina	16,000,000
Jepang	11,000,000
Uni Eropa	9,400,000
Australia	6,700,000
Kanada	5,067,778
Korea Selatan	4,141,433
Inggris	3,300,000

Penting untuk dicatat bahwa beberapa peraih penghargaan “Nobel Prize” dianugerahkan pada peneliti-peneliti yang memanfaatkan hewan model dalam penelitiannya. Besarnya jumlah penggunaan hewan model di berbagai negara maju menunjukkan pentingnya studi ini untuk kemajuan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang kesehatan untuk menjawab tantangan-tantangan global di masa mendatang (Domínguez-Oliva et al, 2023 & Robinson et al., 2019).

Pada tahun 2019-2020, selama pandemi COVID-19 yang melanda dan menyebabkan banyak kematian di seluruh dunia, penelitian tentang virus SARS-CoV-2, penyebab penyakit COVID-19 pada saat itu masih terbatas. Pemanfaatan hewan model berperan penting dalam akselerasi penemuan dan pengembangan obat dan vaksin COVID-19. Salah satunya adalah mencit transgenik yang mengekspresikan *human angiotensin converting enzyme II (hACE2) receptor*, yang terlibat dalam patofisiologi COVID-19. Hewan model ini digunakan dalam penelitian Sun et al., hasil penelitian menunjukkan bahwa mencit transgenik berhasil mereplikasi virus SARS-CoV-2 setelah diinokulasi secara *intranasal* dan *intra gastric*, menghasilkan *viral load* yang meningkat pada paru-paru, trakea, otak, dan feses, serta peningkatan kadar Interleukin (IL), sitokin inflamasi, dalam plasma darah hewan model. Selain itu, penelitian dengan *syrian hamster* menunjukkan bahwa virus SARS-CoV-2 menginfeksi saluran pernapasan dengan berikatan dengan reseptor ACE2 pada permukaan sel alveoli dan menyebabkan pneumonia pada 67% hewan model (Domínguez-Oliva et al, 2023).

Berbagai pemodelan penyakit pada hewan juga telah dikembangkan untuk penyakit lain, seperti kanker, diabetes mellitus, obesitas, hipertensi, dan aktivasi platelet (Domínguez-Oliva et al, 2023). Dengan data-data ini, penelitian menggunakan hewan model telah

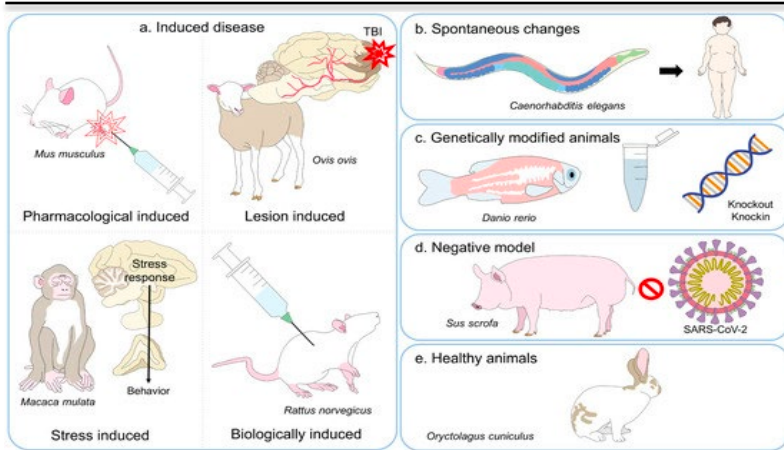
memberikan wawasan penting dalam memahami berbagai macam patofisiologi penyakit. Temuan-temuan dari penelitian ini telah memberikan pemahaman lebih lanjut tentang mekanisme yang mendasari sebuah penyakit dalam tubuh manusia dan berkontribusi secara signifikan pada penemuan dan pengembangan agen terapi baru.

5. Tantangan pembentukan pemodelan penyakit pada hewan coba

Secara garis besar terdapat tiga teknik dalam pengembangan pemodelan penyakit pada hewan coba, yaitu (Domínguez-Oliva et al, 2023 & Robinson et al., 2019):

1. Induksi penyakit secara farmakologi dimana digunakan bahan kimia / agen farmakologis sebagai agen penginduksi
2. Induksi penyakit dengan tindakan operasi dimana dilakukan intervensi secara invasif pada organ tertentu sehingga model penyakit dapat berkembang
3. Modifikasi secara genetik (*genetically modified animals*) dimana dilakukan *gene editing* pada gen target yang dikehendaki pada sel embrio hewan sehingga hewan model dapat terbentuk secara spontan saat hewan dilahirkan.

Tentunya ketiga model induksi tersebut memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing yang akan disesuaikan kembali dengan tujuan dari masing-masing penelitian. Namun seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran dan kebutuhan akan penemuan-penemuan tingkat lanjut, pemodelan hewan coba secara modifikasi genetik menjadi metode yang lebih umum digunakan pada penelitian-penelitian di negara-negara maju.



Gambar 8. Klasifikasi berbagai hewan model. Hewan model yang digunakan dalam penelitian dapat dibagi menjadi lima tipe utama. (a) Tipe utama adalah model-model di mana hewan diinduksi untuk menunjukkan patologi yang mirip dengan yang mempengaruhi manusia atau hewan lain melalui pemberian obat-obatan atau zat biologis lainnya, penyebab luka, atau pengeksposan pada stres atau kondisi lingkungan lainnya. Kemudian, model-model berdasarkan perubahan spontan (b) termasuk hewan-hewan di mana jalur normal kehidupan mereka memprediksi mereka akan mengembangkan penyakit tertentu. (c) Subjek uji yang dimodifikasi secara genetik adalah hewan-hewan dengan gen atau protein knockin atau knockout. (d) menggunakan individu yang tidak rentan terhadap penyakit tertentu tetapi digunakan untuk mengevaluasi kerentanan terhadap patologi spesifik.

Kemudian hewan sehat (e), sebagai hewan model negatif atau kontrol pembanding. (Dominguez-Oliva et al., 2023).

Perlu dicatat kembali, tujuan utama dari pemanfaatan hewan model adalah untuk mendapatkan informasi penting dalam penelitian sebelum mencapai tahap uji klinis pada manusia. Hewan model dapat digunakan sebagai model yang paling mendekati kondisi klinis pada manusia untuk memeriksa keamanan dan efektivitas sampel yang akan diuji. Karena kontribusinya yang signifikan, penggunaan hewan model sebagai metode *in vivo* untuk mendukung data *in vitro* dalam penelitian tidak dapat dihindarkan.

Meskipun beberapa alternatif pengganti pemodelan hewan sedang dikembangkan seperti *three dimensional (3D) cell culture*, 3D organ bioprinting, dan pemodelan simulasi penyakit *in vivo* berbasis *artificial intelligence (AI)*, setidaknya dalam jangka waktu ke depan penggunaan hewan model diperkirakan akan terus dikembangkan untuk penelitian *in vivo* karena validitas dan reproduibilitasnya yang sudah terbukti (Robinson et al., 2019).

Dalam penelitian biomedis, dikenal sebuah istilah yaitu *Rs of Biomedical Research*, yang merupakan sebuah prinsip untuk menyelenggarakan penelitian yang menggunakan hewan model dengan perhatian pada isu etika dan kesejahteraan hewan (Robinson et al., 2019). Prinsip tersebut meliputi:

1. *Replacement*: Metode penggantian dalam pengujian hewan dalam penelitian biomedis melibatkan menggantikan penggunaan hewan hidup dengan metode lain yang sepenuhnya tidak melibatkan hewan. Setiap kali memungkinkan, metode penggantian seperti metode *in vitro* dilakukan sebagai pengganti pengujian pada hewan.
2. *Reduction*: Para peneliti menggunakan teknik yang memungkinkan mereka memperoleh informasi yang cukup namun dengan jumlah hewan yang lebih sedikit.
3. *Refinement*: Metode penyempurnaan dalam pengujian hewan penting karena bertujuan untuk mengurangi rasa sakit dan penderitaan pada hewan.

6. Kondisi pemodelan penyakit pada hewan coba saat ini di Indonesia

Di Indonesia, penggunaan hewan model dalam kegiatan pendidikan dan penelitian di bidang kedokteran dan farmasi pun sudah merupakan hal yang umum. Namun, hingga saat ini, data mengenai total jumlah penggunaan hewan model di Indonesia masih belum diketahui secara pasti. Meskipun begitu, terdapat pola yang dapat diamati dari studi-studi yang menggunakan hewan model di Indonesia jika kita bandingkan dengan di beberapa negara maju. Di Indonesia, mayoritas studi masih menggunakan metode induksi penyakit pada hewan coba dengan cara farmakologi atau operasi menggunakan hewan *wild type*. Sementara itu, secara global, di negara-negara maju, pemodelan penyakit pada hewan coba sudah lebih banyak beralih menggunakan metode modifikasi secara genetik (Domínguez-Oliva et al., 2023; Handajani, F., 2021, & Robinson et al., 2019). Situasi ini merupakan tantangan dan peluang bagi para peneliti di Indonesia untuk tetap bisa melakukan penelitian meskipun dengan keterbatasan dalam hal fasilitas, regulasi, pendanaan, dan sumber dayamasyarakat.

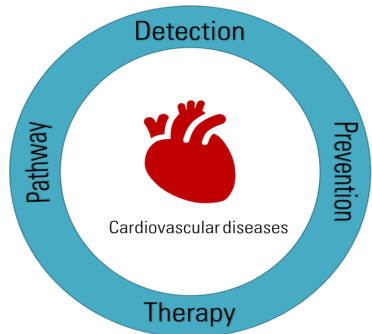
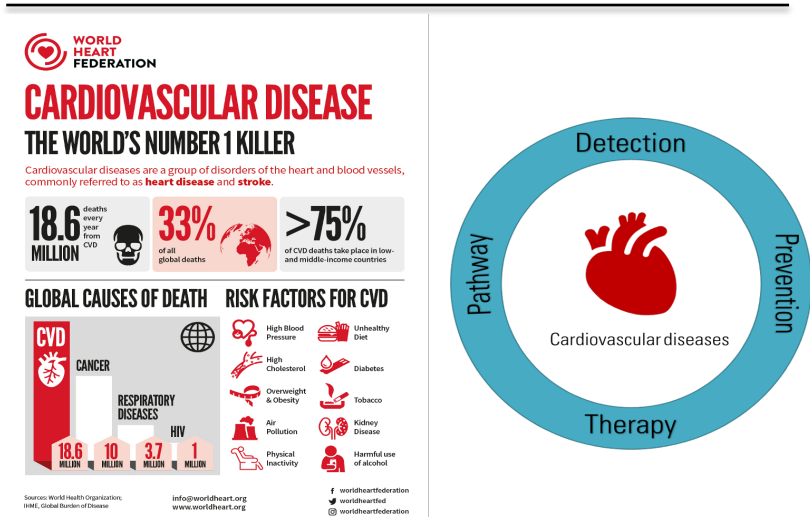
Untuk diketahui, pengembangan hewan model menggunakan metode modifikasi genetik dinilai lebih efektif, valid, dan memiliki reproduibilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan metode induksi secara kimiawi, operasi, ataupun farmakologi menggunakan hewan *wild type*. Sebagai contoh, adalah pengembangan model hewan aterosklerosis menggunakan mencit yang dimodifikasi secara genetik dengan mengeliminasi (*knock-out*) beberapa kandidat gen kunci seperti apolipoprotein E (ApoE) dan reseptor *low-density lipoprotein* (LDLR). Kedua gen ini diketahui memainkan peran penting dalam metabolisme lipid dalam tubuh manusia. Model mencit *knock-out* ApoE (ApoE^{-/-}) dan

tikus *knock-out* Ldlr (LDLR^{-/-}) merupakan hewan model yang paling banyak digunakan untuk pemodelan aterosklerosis karena kedua hewan model ini dapat mengalami kondisi hiperlipidemia yang berujung pada pembentukan plak aterosklerosis secara spontan hanya dari beberapa minggu setelah dilahirkan tanpa induksi diet khusus. Secara global, penggunaan model hewan *knock-out* Apoe^{-/-} sudah menjadi umum dalam penelitian terkait hiperlipidemia, aterosklerosis, dan kardiovaskuler (Denis et al., 2012), namun di Indonesia, metode pemodelan hewan ini masih belum umum dan sulit didapatkan sehingga pembentukan model hewan hiperlipidemia yang masih sering digunakan adalah dengan menggunakan metode induksi diet tinggi lemak (*high fat diet-induced model*) dimana membutuhkan waktu yang jauh lebih lama, dan tingkat validitas serta reproduisibilitas yang lebih kecil dalam pembentukan pemodelan penyakit terkait.

Meskipun penggunaan hewan model *wild type* terdapat banyak kekurangan, namun untuk mengatasi keterbatasan dan ketersediaan hewan coba yang lebih sesuai di Indonesia, perlu dilakukan pengembangan model hewan yang representatif terhadap jalur patofisiologi yang memberikan karakteristik klinis yang serupa dengan manusia. Hal ini menjadi tantangan bagi peneliti yang sangat krusial dan strategis untuk dapat memberikan *tools* yang valid dalam penemuan dan pengembangan obat serta penelitian translasi untuk dapat memberikan manfaat kepada manusia.

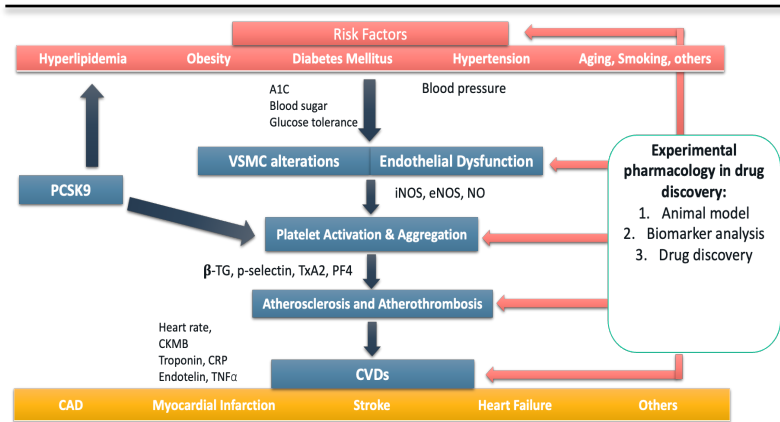
7. Contoh pembentukan pemodelan penyakit pada hewan coba : penyakit kardiovaskuler

Sebagai informasi, penyakit kardiovaskuler masih menjadi penyebab utama kematian secara global, dengan diperkirakan 17,9 juta orang meninggal pada tahun 2019 dan menyumbang 32% dari angka kematian global, di mana 85% di antaranya disebabkan oleh serangan jantung dan stroke dengan faktor risiko utama adalah aterosklerosis (WHO, 2021). Penggunaan hewan model untuk penyakit kardiovaskuler telah terbukti bermanfaat dan terus dikembangkan untuk meningkatkan pemahaman tentang patofisiologi penyakit ini hingga kepada tingkat mekanisme molekuler terapi baru yang lebih efektif. Namun, sampai saat ini, pengembangan model hewan untuk penyakit kardiovaskular menghadapi tantangan praklinis yang sulit karena keterbatasan model hewan yang sesuai untuk mereplikasi kompleksitas penyakit manusia yang mungkin memerlukan waktu lebih dari 50 tahun untuk menghasilkan peristiwa tersebut secara klinis.



Gambar 9. Skema ilustrasi gambaran prevalensi kejadian penyakit kardiovaskuler secara global (World Heart Federation, 2023)

Beberapa faktor telah diidentifikasi sebagai faktor risiko utama penyakit kardiovaskuler diantaranya: hiperlipidemia, obesitas, diabetes mellitus, dan hipertensi (Gambar 7) (Hajar, 2017) sehingga pemodelan hewan model dengan latar belakang penyakit ini kemudian sering dikembangkan menjadi pemodelan hewan kardiovaskuler untuk dapat menginvestigasi kemungkinan intervensi terapeutik penyakit kardiovaskular hingga di setiap faktor risikonya.

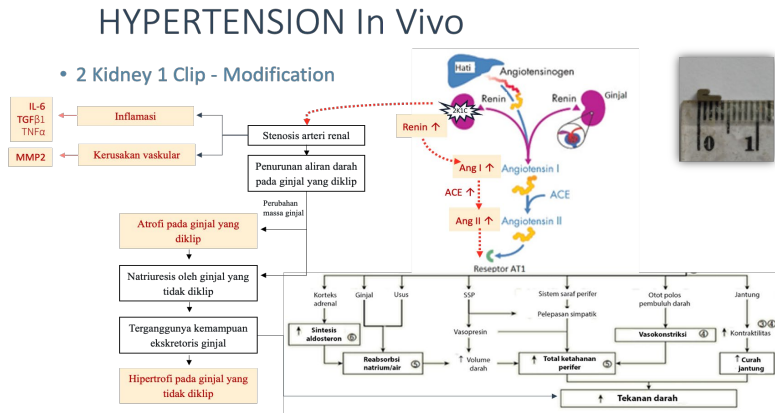


Gambar 10. Skema ilustrasi perjalanan penyakit kardiovaskuler serta faktor risiko utama yang mendasari

7.1. Pemodelan hewan hipertensi

Hipertensi, didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik (SBP) ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik (DBP) ≥ 90 mmHg, yang merupakan masalah kesehatan yang berkembang di seluruh dunia. (Go AS, 2013). Untuk pembentukan hewan model hipertensi salah satu teknik yang dapat digunakan adalah dengan melibatkan penyempitan arteri ginjal menggunakan klip. Patofisiologi dalam model ini sangat mirip dengan kondisi hipertensi renovaskular pada manusia. Namun, perlu dicatat bahwa hipertensi jenis ini, yaitu hipertensi renovaskular hanya mewakili sebagian kecil dari kasus hipertensi pada manusia secara keseluruhan. Berikut adalah pemodelan hewan hipertensi yang telah berhasil kami kembangkan dan publikasikan (Nurfardilla, Saputri, and Harahap, 2019 & Saputri, Hutahaean, Mun'im, 2021). Studi ini juga pada akhirnya dapat membantu untuk mengevaluasi potensi obat bahan alam sebagai agen antihipertensi. Selain metode operasi, banyak juga digunakan model

induksi diet tinggi natrium (NaCl) secara tunggal atau yang dikombinasikan dengan glucocorticoid/mineralocorticoid yang dapat membentuk hewan model hipertensi dari pengaruh asupan yang diberikan (Lerman et al. 2019).



Gambar 11. Skema ilustrasi pemodelan penyakit hewan coba hipertensi menggunakan metode operasi klip pada ginjal hewan

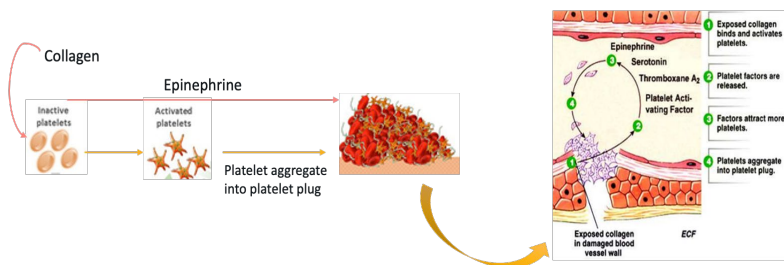
7.2. Pemodelan kondisi trombotosis pada hewan

Trombotosis dapat didefinisikan sebagai kondisi medis ketika terjadi bekuan darah (trombus) yang terbentuk di dalam pembuluh darah sehingga mengakibatkan penyumbatan aliran darah. Bekuan darah ini dapat muncul di pembuluh darah vena (trombotosis vena) atau arteri (trombotosis arteri). Trombotosis dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan, termasuk penyakit jantung, stroke, atau emboli paru jika bekuan darah terlepas dan masuk ke aliran darah ke organ vital (Koupenova, M., et al., 2018). Oleh karena itu pemodelan penyakit trombotosis juga umum dilakukan dalam penelitian kardiovaskuler. Salah

satu metode yang dapat digunakan adalah dengan menginduksi kondisi tromboemboli dengan mengadministrasikan kolagen dan epinefrin. Kedua agen ini diketahui memiliki mekanisme kerja yang dapat menginduksi aktivasi platelet yang akan berujung pada kondisi trombosis (Saputri and Nityasa 2018 &

THROMBOSIS In Vivo

Collagen/Epinephrine-induced Pulmonary Embolism Model



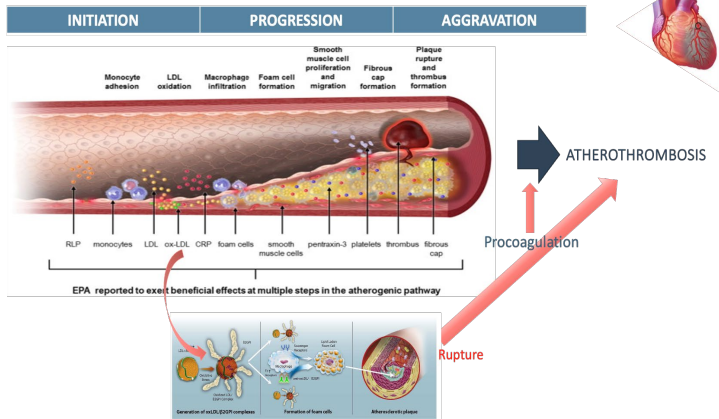
Gambar 12. Skema ilustrasi pemodelan penyakit hewan coba model tromboemboli menggunakan metode induksi kimiawi
Collagen/Epinephrine

7.3. Pemodelan kondisi atherosclerosis-atherothrombosis pada hewan

Masih terkait dengan pemodelan hewan model trombosis yang erat kaitannya dengan kondisi aterosklerosis, metode lain yang dapat digunakan adalah dengan mengadministrasikan kolesterol dan asam lemak kepada hewan coba selama 10 minggu secara oral. Studi menunjukkan, hasil induksi ini dapat meningkatkan profil lipid pada hewan coba dan terbentuknya foam cells pada pembuluh darah setelah dilakukan analisa histopatologi. Induksi ini diharapkan lebih menyerupai kondisi trombosis-aterosklerosis pada manusia karena proses perjalanan penyakit yang lebih

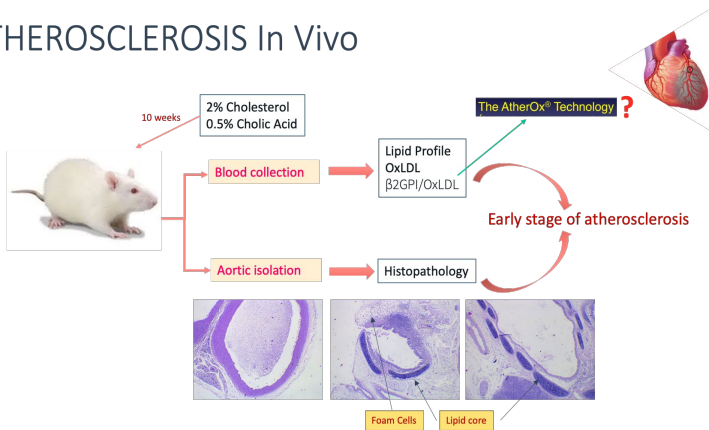
serupa dibandingkan dengan kondisi tromboemboli yang diinduksi oleh *collagen-epinephrine*.

ATHEROSCLEROSIS



Gambar 13. Skema ilustrasi perjalanan penyakit aterosklerosis

ATHEROSCLEROSIS In Vivo



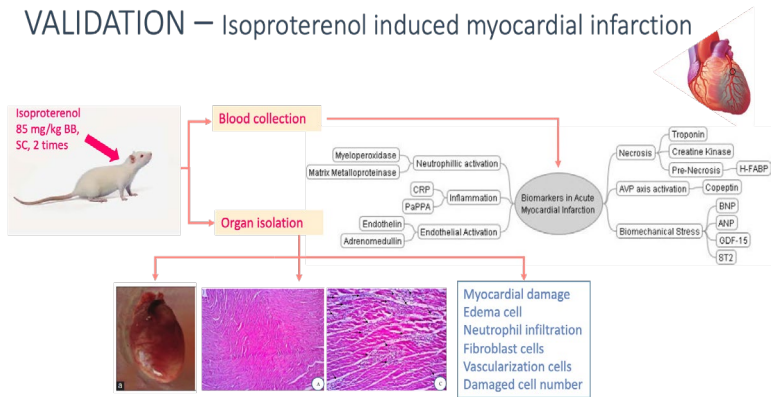
Gambar 14. Skema ilustrasi pemodelan penyakit hewan coba model aterosklerosis menggunakan metode induksi administrasi kolesterol dan asam kolat

7.4. Pemodelan hewan infark miokard

Infark miokardium / *myocardial infraction* (MI) didefinisikan sebagai kematian sel-sel miokardium yang disebabkan oleh pasokan oksigen yang tidak mencukupi (iskemia) dan biasanya didiagnosis berdasarkan presentasi klinis pasien, catatan medis, dan evaluasi elektrokardiogram (ECG) (Thygesen et al., 2018). Aktivasi trombosit dan kaskade pembekuan darah sangat kritis dalam timbulnya dan perkembangan MI. MI dapat dipicu oleh stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas dalam jumlah besar pada sel miokardium (Koupenova, M., et al., 2018).. Radikal bebas ini berasal dari reaksi oksidasi senyawa kimia tertentu seperti peroksidasi lipid, hiperlipidemia, dan hiperglikemia. Selain itu, obat-obatan tertentu juga dapat menjadi penyebab stres oksidatif. Sebagai contoh, isoproterenol, yang merupakan obat golongan agonis β -adrenergik nonselektif, digunakan sebagai model untuk menginduksi MI pada tikus (Nugraheni and Saputri 2017). . Isoproterenol dapat menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) dengan cepat, yang dapat mempengaruhi respon seluler dan fungsional dalam jantung.

Selain isoproterenol, model MI lainnya adalah cedera reperfusi. Stimulasi reseptor β -adrenergik oleh isoproterenol dan proses reperfusi menyebabkan gangguan keseimbangan antara pembentukan radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidatif, yang berkontribusi pada nekrosis miokardium. Pengembangan metode hewan model yang tepat di Indonesia akan menjadi penting untuk memahami lebih lanjut penyakit MI dan untuk menguji potensi agen-agen terapi baru .

VALIDATION – Isoproterenol induced myocardial infarction

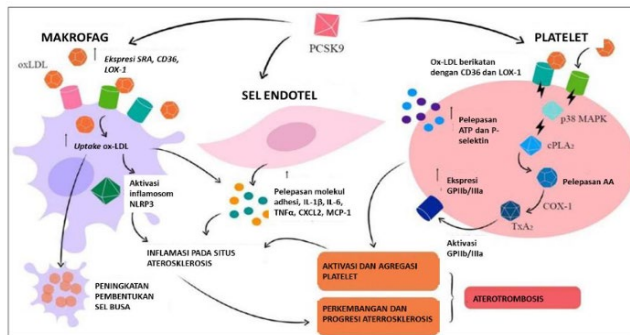


Gambar 15. Skema ilustrasi pemodelan penyakit hewan coba model infark miokard menggunakan metode induksi isopreterenol

7.5. Pemodelan hewan model PCSK9 pada aktivasi platelet dan infark miokard

Salah satu terapi target yang sedang dikembangkan sebagai agen *lipid lowering-therapy* adalah *inhibitor* dari *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9). Fungsi utama dari PCSK9 adalah mendegradasi LDLR. Penurunan kadar LDLR karena terdegradasi menyebabkan peningkatan kadar kolesterol LDL (LDL-C) dalam plasma. Peningkatan kadar LDL-C telah dikaitkan dengan pembentukan plak aterosklerosis dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Gallego-Colon, Daum, & Yosefy, 2020). Karena peran penting PCSK9 dalam regulasi kadar LDLR dan LDL-C, PCSK9 menjadi target terapeutik yang menjanjikan untuk mengatasi hiperkolesterolemia (Seidah, 2017). Salah satu contoh pemanfaatan hewan model dalam pengembangan PCSK9 inhibitor adalah studi dilakukan oleh Denis et al., yang menunjukkan

bahwa tikus defisiensi ApoE terhindar dari aterosklerosis karena ketiadaan PCSK9; dan overekspresi PCSK9 menyebabkan fenotipe aterosklerosis yang lebih parah pada hewan model ApoE *knock-out*. Beberapa studi lain pun memberikan data pendukung tentang kaitan PCSK9 dengan penyakit kardiovaskuler yang dikaitkan dengan penyakit jantung infark miokard dan aktivasi platelet (Puteri, Azmi, Kato, and Saputri, 2022 & Puteri et al., 2022).



Gambar 16. Skema ilustrasi fungsi PCSK9 pada sel endotel, platelet, dan makrofag (Barale et al., 2021, telah diolah kembali)

Saat ini, hanya ada tiga PCSK9 inhibitor yang telah disetujui oleh FDA (Food and Drug Administration) dan beredar di pasaran, yaitu Alirocumab dan Evolocumab berupa antibodi monoklonal yang disetujui pada tahun 2015, serta Inclisiran berupa siRNA (small interfering RNA) yang disetujui pada tahun 2021 (Paton, 2016 & Arnold, 2022). Beberapa hasil studi telah menunjukkan efektivitas penggunaan agen PCSK9 inhibitor sebagai terapi penurunan lipid dibandingkan dengan terapi sebelumnya. Namun, obat-obat ini memiliki keterbatasan, diantaranya karena pemberiannya hanya dapat melalui rute injeksi, kemudian

harganya yang mahal, dan akses terbatas, membuat agen-agen terapi ini belum tersedia secara luas termasuk Indonesia. Oleh karena itu, penemuan dan pengembangan PCSK9 inhibitor di Indonesia dalam bentuk *small molecule* menjadi urgensi yang perlu dilakukan. Hal ini bertujuan agar Indonesia dapat secara mandiri mengembangkan agen PCSK9 inhibitor yang lebih terjangkau dari segi harga dan produksi, lebih mudah didapatkan, dan lebih nyaman untuk dikonsumsi karena dapat diberikan secara oral. Dalam proses penemuan dan pengembangan obat ini, hewan model yang tepat, valid, dan memiliki tingkat reproduibilitas yang tinggi sangat diperlukan. Oleh karena itu, pengembangan metode hewan model di Indonesia terutama dalam hal ini adalah pemodelan penyakit kardiovaskuler harus terus berkembang mengikuti perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, serta untuk memenuhi kebutuhan akan penemuan-penemuan tingkat lanjut sehingga Indonesia tidak tertinggal dengan negara-negara lainnya dalam penelitian bidang kesehatan.

Penutup dan Ucapan Terima Kasih

Para hadirin yang saya hormati, akhirnya berkenankanlah saya pada akhir pidato pengukuhan ini memanjatkan rasa syukur yang mendalam ke hadirat Ilahi Robbi atas limpahan nikmat dan karunia-Nya yang telah diberikan kepada saya dan keluarga selama ini.

Perkenankan pula saya menyampaikan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada Pemerintah Republik Indonesia melalui Menteri Pendidikan dan Kebudayaan, Bapak Nadiem Makarim, B.A., MBA., yang telah memberikan kepercayaan kepada saya, serta kepada Rektor Universitas Indonesia, Prof. Ari Kuncoro, S.E., M.A., Ph.D dan kepada Ketua Dewan Guru Besar Universitas Indonesia, Prof. Harkristuti Harkrisnowo, S.H., M.A., Ph.D beserta seluruh Anggota Dewan Guru Besar Universitas Indonesia yang telah mengukuhkan saya pada hari ini dan telah berkenan menerima saya dalam lingkungan akademik yang sangat terhormat ini.

Terima kasih saya ucapkan juga kepada Sekretaris Universitas, dr. Agustin Kusumayati, M.Sc., Ph.D; Wakil Rektor Bidang Akademik dan Kemahasiswaan, Prof. Dr. rer. nat. Abdul Haris, Wakil Rektor Bidang Keuangan dan Logistik, Vita Silvira, S.E., MBA; Wakil Rektor Bidang Riset dan Inovasi, drg. Nurtami, Ph.D, Sp.OF(K), dan Wakil Rektor Bidang SDM dan Aset, Prof. Dr. Ir. Dedi Priadi, DEA.

Terima kasih kepada Ketua Tim Adhoc PAK Universitas Indonesia, Prof. Heru Suhartanto, M.Sc., Ph.D beserta seluruh Guru Besar Anggota Tim Adhoc PAK Universitas Indonesia. Ketua Senat Akademik Universitas Indonesia, Prof. Nachrowi Djalal, M.Sc, M.Phil., Ph.D beserta seluruh

anggota Senat Akademik Universitas Indonesia yang telah menyetujui dan merekomendasikan saya menjadi Guru Besar.

Tak lupa saya ucapkan terima kasih sedalam-dalamnya kepada Prof. Dr. apt. Maksum Radji, M.Biomed. Ketua Departemen Farmasi FMIPA periode 2001-2005 dan 2005-2008 yang telah menerima saya menjadi bagian dari keluarga besar Farmasi UI; Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S. Dekan Fakultas Farmasi UI (FFUI) periode 2011-2013 yang telah menerima saya kembali setelah menyelesaikan Pendidikan S3 saya; Dr. apt. Mahdi Jufri, M.Si Dekan FFUI periode 2013-2022; Prof. Dr. apt. Arry Yanuar, M.Si Dekan FFUI periode 2022-2026 yang telah mempercayai saya bergabung dalam jajaran struktural FFUI; Prof. Dr. apt. Abdul Munim, M.Si Wakil Dekan Bidang 2 periode 2013-2022; Dr. apt. Sutriyo, M.Si Wakil Dekan Bidang 2 periode 2022-2026; dan Ketua Dewan Guru Besar FFUI, Prof. Dr. apt. Hayun, M.Si, Sekretaris Dewan Guru Besar FFUI, Prof. Dr. apt. Berna Elya, M.Si, beserta seluruh anggota Dewan Guru Besar FFUI, dan Ketua Senat Akademik FFUI, Dr. apt. Iskandarsyah, M.Si.

Hadirin yang saya hormati,

Terima kasih yang setulus-tulusnya saya haturkan kepada Bapak dan Ibu Guru di SDN 3 Mataram, SMPN 2 Mataram, SMAN 1 Mataram, serta para dosen saya tercinta di Jurusan Farmasi Universitas Indonesia, Departemen Farmasi Institut Teknologi Bandung dan Fakultas Farmasi Universiti Kebangsaan Malaysia, yang telah sangat berjasa membimbing dan mendidik saya.

Terima kasih yang tidak terhingga kepada pembimbing skripsi saya, apt. Dra. Azizahwati, M.S. yang telah menguatkan saya untuk bergabung ke

dalam keluarga besar FFUI dan memberikan contoh bagaimana menjadi seorang pendidik yang baik dan selalu Ikhlas. Pembimbing tesis saya, Prof. Dr. apt. Elin Yulinah Sukandar dan yang telah mendahului Dr. rer. nat. Joseph Iskendarso Sigit; dan promotor S3 saya, Prof. Dato' Dr. Ibrahim Jantan yang telah menerima saya, membimbing saya, dan mensupport saya baik moril maupun materiil serta memberikan contoh sebagai akademisi dan peneliti yang selalu berusaha memberikan yang terbaik. Terima kasih kepada rekan-rekan seperjuangan selama menempuh Pendidikan di semua jenjang yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Terima kasih kepada seluruh staf pengajar dan tenaga kependidikan di FFUI, khususnya rekan sejawat di Kelompok Bidang Ilmu (KBI) Farmakologi dan Farmasi Klinik, yaitu dari lab Farmakologi: Prof. Dr. apt. Anton Bahtiar, M.Biomed.; Dr. apt. Heri Setiawan, M.Sc.; apt. Tri Wahyuni, M.Biomed. Ph.D.; apt. Meidi Utami Putri, M.Sc., Ph.D.; dan apt. Nuriza Ulul Azmi, M.Sc., serta dari lab Farmasi Klinik: Prof. Dr. apt. Retnosari Andrajati, M.S.; Dr. apt. Santi Purnasari, M.Si.; Prof. apt. Rani Sauriasari, M.Sc., Ph.D.; apt. Nadia Farhanah Syafhan, M.Si., Ph.D; apt. Larasati Arrum Kusumawardani, M.Si.; apt. Nisa Maria, M.Farm.; apt. Kartika Citra Dewi Permatasari, M.Farm.; dan apt. Hindun Wilda Risni, M.Farm. yang telah senantiasa mendukung; serta Galuh Ayu Silvia Ningrum, S.Farm. dan Pak Surya yang selalu membantu tanpa kenal waktu. Terima kasih yang tidak terlupakan kepada teman sejawat dari seluruh kelompok bidang ilmu di Fakultas Farmasi, yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas dukungannya selama ini dan kerjasamanya dalam setiap kegiatan tridharma Perguruan Tinggi yang tiada habisnya. Terima kasih atas semua kebaikan yang diberikan. Semoga Allah SWT

menerima segala kebaikan dan berkenan menggantinya dengan kebaikan yang lebih banyak.

Terima kasih juga kepada Dr. apt. Raditya Iswandana, M. Farm.; Prof. Dr. apt. Anton Bahtiar, M.Biomed.; apt. Meidi Utami Putri, M.Sc., Ph.D.; Dr. apt. Febrina Amelia Saputri, M.Farm.; apt. Widya Dwi Aryati, M.Si.; alm. Dr. apt. Eko Raditya Rifai, M.Sc., yang telah menjadi mitra dalam mengemban amanah di unit Pendidikan, Kemahasiswaan, Riset, Inovasi, dan Pengabdian Masyarakat; apt. Eme Stepiani Sitepu, M.Sc.; apt. Nuriza Ulul Azmi, M.Sc.; Dr-Ing. Apt. Taufiq Indra Rukmana, M.Farm, atas kerjasama dalam mengemban amanah di Unit Kerjasama, Ventura, dan Hubungan Alumni dan semua staf kependidikan yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang sangat solid dalam menjalankan setiap tugas di Fakultas Farmasi. Terima kasih kepada tim SDM FFUI dan SDM UI, yang telah banyak membantu saya dalam urusan administratif.

Terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada seluruh mitra riset saya, Prof. Dato' Dr. Ibrahim Jantan dari The Institute of Systems Biology (INBIOSIS) Universiti Kebangsaan Malaysia, Prof. Khalid Rahman dari Laboratory of Molecular Biology Liverpool John Moores University, Prof. Mitsuyasu Kato dan Watanabe Yukihide dari Laboratory of Experimental Pathology Tsukuba University, Prof. Satoru Takahashi dan Prof. Mizuno Seiya dari Animal Research Center Tsukuba University, Prof. Eiji Matsuura dari Okayama University, dr. Bambang Widyanoro, SpJP., Ph.D dari RS Jantung Harapan Kita, Dr. apt. Neng Fisheri Kurniati dari Sekolah Farmasi ITB, Dr. Masteria Yunovilsa Putra, Dr. Eng. Asep bayu, M. Eng., Dr. Siti Irma Rahmawati, dan Dr. Ratih Asmana Ningrum dari Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN).

Kepada seluruh mahasiswa FFUI, khususnya mahasiswa bimbingan, baik S1, S2, maupun S3, terimakasih atas kerjasamanya, yang telah bekerja dengan ikhlas dan sangat giat dalam melaksanakan aktivitas riset.

Terima kasih atas kebersamaannya kepada seluruh teman-teman saya di SD, SMP, SMA, dan tentunya “Gosfar 96” Farmasi UI Angkatan 96 yang sangat heboh dan mampu mewarnai ILUNI FFUI dengan keceriaannya. Tak lupa kepada ILUNI FFUI, baik pengurus maupun anggota mulai dari Angkatan 1965 hingga 2018, kakak-kakak alumni yang selalu siap sedia mendampingi kami disetiap kegiatan keilmiah hingga pengabdian kepada masyarakat.

Hadirin yang saya muliakan,

Pada kesempatan yang membahagiakan sekaligus mengharukan ini, perkenankan saya menyampaikan rasa terima kasih kepada mereka yang mempunyai arti yang teramat penting dalam perjalanan hidup saya. Kepada kedua orang tua saya, ayah saya alm. Ir. Syafril Salim dan ibu saya Asmi Japarin yang telah memberikan pengalaman kehidupan, dan do'a yang terus mengalir yang tidak dapat dibalas dengan apapun. Bersikaplah seperti padi yang makin tua makin merunduk, demikian pesan yang sampai saat ini melekat di hati dan pikiran yang pernah tersampaikan sebelum ayahanda meninggalkan dunia ini.

Kepada suami tercinta, Bambang Febriansyah, ST., yang telah menjadi teman hidup setia dalam suka dan duka. Kasih sayangnya tiada terputus, dan dukungannya yang luar biasa dengan mengizinkan saya berkarya diluar rumah dalam menebar kebaikan. Pengorbanannya begitu besar sejak awal hidup bersama dengan menjalani kehidupan yang tidak sempurna karena harus terpisah jarak hingga rela membesarkan dua anak

perempuan kecil ketika istrinya harus menempuh Pendidikan S2 dan S3. Kepada anak-anakku tersayang, Salsabila Kamila Azkia, Jihan Fadhila Aisyah, Muhammad Wildan Aqila, dan Muhammad Azka Raihan, terimakasih telah menjadi penenang hati, penyejuk jiwa ayah dan bunda dan menerima dengan ikhlas atas waktu bersama yang berkurang. Kalian, anak-anak yang hebat dan kuat. Juga terima kasih kepada uni dan uda tercinta, atas seluruh doa dan dukungannya. Terima kasih kepada alm. ayah dan ibu mertua, dan seluruh keluarga besar saya tercinta atas dukungannya terhadap apa yang saya jalani selama ini.

Terakhir kepada seluruh hadirin, tamu undangan yang telah meluangkan waktu untuk menghadiri acara ini, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya. Pencapaian jabatan tertinggi ini merupakan amanah bagi saya pribadi untuk dapat terus memberikan kontribusi kepada kemajuan ilmu pengetahuan bagi almamater, bangsa, dan negara tercinta. Untuk itu, saya memohon doa dari hadirin semua, agar saya senantiasa diberikan kekuatan dalam menunaikan amanah ini dalam rangka meraih ridho Ilahi Robbi.

Semoga Allah SWT menyatukan hati-hati kita dan melimpahkan rahmat dan karunia-Nya selalu. Aamiin ya robbal 'aalamiin.

Wassalaamu 'alaykum warahmatullaahi wabarakaatuh.

Daftar Referensi

- Arnold N, Koenig W. PCSK9 Inhibitor Wars: How Does Inclisiran Fit in with Current Monoclonal Antibody Inhibitor Therapy? Considerations for Patient Selection. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Nov;24(11):1657-1667. doi: 10.1007/s11886-022-01782-6.
- Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 30;22(11):5880. doi: 10.3390/ijms22115880. PMID: 34070931; PMCID: PMC8198903.
- Barnhart, K. F., Christianson, D. R., Kolonin, M. G., Hulvat, J. F., Chan, L., Arap, W., & Pasqualini, R. (2012). Response to comment on “a peptidomimetic targeting white fat causes weight loss and improved insulin resistance in obese monkeys”. *Science translational medicine*, 4(131), 1311r2-1311r2.
- Beck, A.P., Meyerholz, D.K. Evolving challenges to model human diseases for translational research. *Cell Tissue Res* 380, 305–311 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03134-3>
- Choudhary, A., & Ibdah, J. A. (2013). Animal models in today’s translational medicine world. *Missouri Medicine*, 110(3), 220.
- Cummings, J. L., Morstorf, T., & Zhong, K. (2014). Alzheimer’s disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer’s research & therapy*, 6(4), 1-7.
- D. M. Paton, “PCSK9 inhibitors: monoclonal antibodies for the treatment of hypercholesterolemia.” *Drugs Today (Barc)*., vol. 52, no. 3, pp. 183–192, Mar. 2016.
- Denis, M.; Marcinkiewicz, J.; Zaid, A.; Gauthier, D.; Poirier, S.; Lazure, C.; Seidah, N.G.; Prat, A. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. *Circulation* **2012**, *125*, 894-901, doi:10.1161/circulationaha.111.057406.
- Deore, A. B., Dhumane, J. R., Wagh, R., & Sonawane, R. (2019). The stages of drug discovery and development process. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 7(6), 62-67.
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of health economics*, 47, 20-33.
- Domínguez-Oliva A, Hernández-Avalos I, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Mota-Rojas D. The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications. *Animals (Basel)*. 2023 Mar

- 31;13(7):1223. doi: 10.3390/ani13071223. PMID: 37048478; PMCID: PMC10093480.
- Domínguez-Oliva, A., Hernández-Ávalos, I., Martínez-Burnes, J., Olmos-Hernández, A., Verduzco-Mendoza, A., & Mota-Rojas, D. (2023). The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications. *Animals*, 13(7), 1223.
- Dowden, H., & Munro, J. (2019). Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat. Rev. Drug Discov*, 18(7), 495-496.
- Drews, J. (2000). Drug discovery: a historical perspective. *science*, 287(5460), 1960-1964.
- Gallego-Colon, E., Daum, A., & Yosefy, C. (2020). Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *European Journal of Pharmacology*,
- Gashaw, I., Ellinghaus, P., Sommer, A., & Asadullah, K. (2011). What makes a good drug target?. *Drug discovery today*, 16(23-24), 1037-1043.
- Go AS (2013) Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 127: E841-E841.
- Hajar R. Risk Factors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109-14.
- Handajani, F. (2021). Metode Pemilihan Dan Pembuatan Hewan Model Beberapa Penyakit Pada Penelitian Eksperimental. (Ed. S. Prabowo). Diterbitkan Oleh: Zifatama Jawaara. Cetakan Pertama, Juni 2021.
- Hefti, F. F. (2008). Requirements for a lead compound to become a clinical candidate. *BMC neuroscience*, 9(3), 1-7.
- Hinkson, I. V., Madej, B., & Stahlberg, E. A. (2020). Accelerating therapeutics for opportunities in medicine: a paradigm shift in drug discovery. *Frontiers in pharmacology*, 770.
- Hughes, J. P., Rees, S., Kalindjian, S. B., & Philpott, K. L. (2011). Principles of early drug discovery. *British journal of pharmacology*, 162(6), 1239-1249.
- Kandi, V., & Vadakedath, S. (2023). Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *Cureus*, 15(2).
- Kanthaswamy, S., Capitanio, J. P., Dubay, C. J., Ferguson, B., Folks, T., Ha, J. C., ... & Rogers, J. (2009). Resources for genetic management and genomics research on non-human primates at the National Primate Research Centers (NPRCs). *Journal of medical primatology*, 38, 17-23.
-

- King, A. J. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British journal of pharmacology*, 166(3), 877-894.
- Koupenova, M., et al., *Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis*. *Circ Res*, 2018. **122**(2): p. 337-351.
- Lerman et al. 2019. Animal Models of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 73; e87-e120.
- Lloyd, K. K. (2011). A knockout mouse resource for the biomedical research community. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1245(1), 24-26.
- Loeb, J. M., Hendee, W. R., Smith, S. J., & Schwarz, M. R. (1989). Human vs animal rights: in defense of animal research. *Jama*, 262(19), 2716-2720.
- Melior Discovery. (2023). Xenograft Models. Retrieved from <https://www.meliordiscovery.com/in-vivo-efficacy-models/xenograft-models/>
- Melior Discovery. (n.d.). Xenograft Models. Retrieved from <https://www.meliordiscovery.com/in-vivo-efficacy-models/xenograft-models/>
- Mohs, R. C., & Greig, N. H. (2017). Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3(4), 651-657.
- N. G. Seidah, "The PCSK9 revolution and the potential of PCSK9-based therapies to reduce LDL-cholesterol.," *Glob. Cardiol. Sci. Pract.*, vol. 2017, no. 1, p. e201702, Mar. 2017.
- National Human Genome Research Institute. (2023). Knockout Mice Fact Sheet. Retrieved from <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Knockout-Mice-Fact-Sheet/>
- National Institutes of Health. (2009). Part II full text of announcement. Section I. Funding opportunity description. I. Research objectives. *Institutional Clinical and Translational Science Award (U54)*. RFA-RM-07-007. Available at: <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-RM-07-007.html>. Accessed November, 13.
- Nugraheni K., Saputri F. C. (2017). The Effect of Secang Extract (Caesalpinia Sappan Linn) on the Weight and Histology Appearance of White Male Rats' Hearts Induced by Isoproterenol. *Int. J. App Pharm.* 9, 59-61. 10.22159/ijap.2017.v9s1.135_41

- Nurfaradilla SA, Saputri FC, Harahap Y. Effects of *Hibiscus Sabdariffa* Calyces Aqueous Extract on the Antihypertensive Potency of Captopril in the Two-Kidney-One-Clip Rat Hypertension Model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 Jul 17;2019:9694212. doi: 10.1155/2019/9694212.
- Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., & Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature reviews Drug discovery*, 9(3), 203-214.
- Puteri MU, Azmi NU, Kato M, Saputri FC. PCSK9 Promotes Cardiovascular Diseases: Recent Evidence about Its Association with Platelet Activation-Induced Myocardial Infarction. *Life (Basel)*. 2022 Jan 27;12(2):190. doi: 10.3390/life12020190.
- Puteri MU, Azmi NU, Ridwan S, Iqbal M, Fatimah T, Rini TDP, Kato M, Saputri FC. Recent Update on PCSK9 and Platelet Activation Experimental Research Methods: In Vitro and In Vivo Studies. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Aug 10;9(8):258. doi: 10.3390/jcdd9080258.
- Robinson NB, Krieger K, Khan FM, Huffman W, Chang M, Naik A, Yongle R, Hameed I, Krieger K, Girardi LN, Gaudino M. The current state of animal models in research: A review. *Int J Surg*. 2019 Dec;72:9-13. doi: 10.1016/j.ijvsu.2019.10.015. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31627013.
- Rubio, D. M., Schoenbaum, E. E., Lee, L. S., Scheingart, D. E., Marantz, P. R., Anderson, K. E., Platt L.D., Baez A., & Esposito, K. (2010). Defining translational research: implications for training. *Academic medicine: journal of the Association of American Medical Colleges*, 85(3), 470.
- Sabin, A. B. (1965). Oral poliovirus vaccine: history of its development and prospects for eradication of poliomyelitis. *Jama*, 194(8), 872-876.
- Saputri FC, Avatara C. Antithrombotic Effect of *Kaempferia galanga* L. and *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. on Collagen-epinephrine Induced Thromboembolism In Mice. *Pharmacognosy Journal*. 2018;10(6):1149-1153.
- Saputri FC, Hutahaean I, Mun'im A. *Peperomia pellucida* (L.) Kunth as an angiotensin-converting enzyme inhibitor in two-kidney, one-clip Goldblatt hypertensive rats. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Nov;28(11):6191-6197. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.06.075.
- Saputri, F. C., & Nityasa, A. R. (2018). Antithrombotic effect of *Trigonella foenum-graecum* on collagen/epinephrine-induced
-

- thromboembolism in mice. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(1), 56.
- Shaffer, C. L. (2010). Defining neuropharmacokinetic parameters in CNS drug discovery to determine cross-species pharmacologic exposure–response relationships. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (Vol. 45, pp. 55-70). Academic Press.
- Singh, N., Vayer, P., Tanwar, S., Poyet, J. L., Tsaïoun, K., & Villoutreix, B. O. (2023). Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups. *Frontiers in Drug Discovery*, 3, 1201419.
- Singh, V. K., & Seed, T. M. (2021). How necessary are animal models for modern drug discovery?. *Expert opinion on drug discovery*, 16(12), 1391-1397.
- Thomas, H. E., Mercer, C. A., Carnevalli, L. S., Park, J., Andersen, J. B., Conner, E. A., ... & Kozma, S. C. (2012). mTOR inhibitors synergize on regression, reversal of gene expression, and autophagy in hepatocellular carcinoma. *Science translational medicine*, 4(139), 139ra84-139ra84.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
- Villoutreix, B. O. (2021). Post-Pandemic drug discovery and development: facing present and future challenges. *Frontiers in Drug Discovery*, 1, 728469.
- Wagner, J., Dahlem, A., Hudson, L. *et al*. A dynamic map for learning, communicating, navigating and improving therapeutic development. *Nat Rev Drug Discov* 17, 150 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.217>
- WHO, (2021).
- WHO. (2021). Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- World Heart Federation. (2023). Retrieved from <https://world-heart-federation.org/>
- Zak, O., & O'Reilly, T. (1991). Animal models in the evaluation of antimicrobial agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 35(8), 1527-1531.

Riwayat Hidup



Prof. Dr. apt. Fadlina Chany Saputri, M.Si., Apt.

Data Diri

NIP	: 197804192008122001
NIDN	: 0019047802
SINTA ID	: 5990168
Jabatan Fungsional/TMT	: Guru Besar/IV/A/1 Oktober 2022
Pangkat/Golongan	: Pembina/IV/A
Pekerjaan	: Staf Pengajar Fakultas Farmasi UI
H-index Scopus	: 12
H-index Google Scholar	: 16
H-index WOS	: 10
Tempat Tanggal Lahir	: Mataram, 19 April 1978
Alamat E-mail	: fadlina.chany@farmasi.ui.ac.id
Nama Orang Tua	: Ir. Syafril Salim
	Asmi Japarin
Nama Suami	: Bambang Febriansyah, ST.
Nama Anak	: Salsabila Kamila Azkia
	Jihan Fadhila Aisya
	Muhammad Wildan Aqila
	Muhammad Azka raihan

Riwayat Pendidikan

Tahun	Gelar
2012	: Doctor of philosophy (Ph.D) Fakulti Farmasi, University Kebangsaan Malaysia, Malaysia
2004	: Magister Sains (M.Si.) Fakultas Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Indonesia
2001	: Apoteker (apt.) Departemen Farmasi, FMIPA, Universitas Indonesia, Indonesia
2000	: Sarjana Sains (S.Si), Departemen Farmasi, FMIPA, Universitas Indonesia, Indonesia

Riwayat Jabatan Struktural

Tahun	Jabatan
2022-sekarang	: Wakil Dekan Bidang Pendidikan, Penelitian dan Kemahasiswaan, FFUI
2020-2022	: Manajer pendidikan, kemahasiswaan, riset, inovasi dan pengabdian masyarakat, FFUI
2018-2020	: Manajer Pendidikan dan Kemahasiswaan, FFUI
2014-2018	: Manajer kerjasama, ventura dan hubungan alumni, FFUI

Publikasi Ilmiah (5 Tahun Terakhir)

No	Judul	Nama Jurnal	Volume/ Nomor/Tahun	Peran
1	Platelet Glycoprotein-Ib (GPIb) May Serve as a Bridge between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Atherosclerosis, Making It a Potential Target for Antiplatelet Agents in T2DM Patients	Life	13(7):1473/2023	Corresponding Author
2	Potential Ethanol Extract of <i>Rhinachantus nasutus</i> (L.) Kurz Stem Bark as Antioxidant and Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Activity	Research Journal of Pharmacy and Technology <small>this link is disabled</small>	16(3), pp. 1187–1192/2023	Co-Author
3	The Ethanolic Extract of <i>Rhinachantus nasutus</i> (L.) Kurz Flower has Antioxidant, Anti-Gout, and Antibacterial Potential	Pharmacognosy Journal	14(6), pp. 867–872/2022	Co-Author
4	Phytochemical Screening, Antioxidant Activity, and Anti-Inflammatory Potential of <i>Rhinachantus nasutus</i> (L.) Kurz Flower Ethanol Extract	Pharmacognosy Journal	14(5), pp. 521–526/2022	Co-Author
5	Development And Validation Of HPLC-UV Method For Simultaneous Analysis Of Acrylamide And Glycidamide In Volumetric Absorptive Microsampling	International Journal of Applied Pharmaceutics	14(5), pp. 170–174/2022	Co-Author

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No	Judul	Nama Jurnal	Volume/ Nomor/Tahun	Peran
6	Recent Update on PCSK9 and Platelet Activation Experimental Research Methods: In Vitro and In Vivo Studies	Journal of Cardiovascular Development and Disease	9(8),2022	Corresponding Author
7	PCSK9 Promotes Cardiovascular Diseases: Recent Evidence about Its Association with Platelet Activation-Induced Myocardial Infarction	Life	12(2), 190/2022	Corresponding Author
8	Imperata cylindrica and Moringa oleifera: Antithrombotic Effect on Pulmonary Thromboembolism in Mice	Pharmacognosy Journal	14(1), pp. 148-153/2022	Corresponding Author
9	Formulation and characterization of bitter melon (Momordica charantia Linn.) fruit fraction loaded solid lipid nanoparticles	Pharmacognosy Journal	13(6), pp. 1347–1354/2021	Co-Author
10	Two triterpenoids from Rubus fraxinifolius leaves and their tyrosinase and elastase inhibitory activities	Scientific Reports	11(1), 20452/2021	Co-Author
11	Peperomia pellucida (L.) Kunth as an angiotensin-converting enzyme inhibitor in two-kidney, one-clip Goldblatt hypertensive rats	Saudi Journal of Biological Sciences	28(11), pp. 6191–6197/2021	Corresponding Author
12	Application of ultrasound-assisted extraction on the stem bark of rhinchantus nasutus (L.) Kurz, total phenolic, and its potential	Pharmacognosy Journal	13(5), pp. 1297–1303/2021	Co-Author

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No	Judul	Nama Jurnal	Volume/ Nomor/Tahun	Peran
	as antioxidant and inhibitor of alpha-glucosidase enzyme activity			
13	Optimization of betaine-sorbitol natural deep eutectic solvent-based ultrasound-assisted extraction and pancreatic lipase inhibitory activity of chlorogenic acid and caffeine content from robusta green coffee beans	Heliyon	7(8), e07702/2021	Co-Author
14	Optimization of ionic liquid-based microwave-assisted extraction on brazilin levels from sappan wood and its dipeptidyl peptidase IV inhibition activity	Journal of Applied Pharmaceutical Science	11(7), pp. 072–079/2021	Co-Author
15	Evaluation of co-administration of roselle water extract (<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.) and aspirin for antiplatelet therapy in male Sprague-Dawley rats	Pharmacognosy Journal	13(2), pp. 563–569/2021	Corresponding Author
16	Characterization and biodistribution of trans resveratrol- peg-folic acid-gold nanoparticle conjugates	Tropical Journal of Pharmaceutical Research	20(2), pp. 223–230/2021	Co-Author
17	Bioanalytical Method Validation of Acrylamide and Glycidamide in Dried Blood Spot Using Ultra High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry	Systematic Reviews in Pharmacy	11(11):1192-1198/2020	Co-Author

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No	Judul	Nama Jurnal	Volume/ Nomor/Tahun	Peran
18	Effect of pioglitazone tablet administration on liver functions, lipid profile, and antioxidant parameters associated with fatty liver in male sprague-dawley rats	Pharmaceutica l Sciences Asia	47 (4), 340- 346/2020	Corresp onding Author
19	Inhibition of pancreatic elastase in silico and in vitro by <i>Rubus rosifolius</i> leaves extract and its constituents	Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences	Volume : 12/ Issue : 3/Page : 317— 323/2020	Co- Author
20	Simultaneous Natural Deep Eutectic Solvent-Based Ultrasonic-Assisted Extraction of Bioactive Compounds of Cinnamon Bark and Sappan Wood as a Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor	Molecules	2020, 25(17), 3832	Co- Author
21	Cellular uptake study and cytotoxicity study of resveratrol-gold-peg-folate (RSVAU-PEG-FA) nanoparticles on hela human cervical cancer cell line	International Journal of Applied Pharmaceutics	2020, 12(4), pp. 113–118	Co- Author
22	Utilization of [Bmim]BF ₄ -MAE on enhancement of γ -oryzanol extraction from rice bran and its tyrosinase inhibitory activity	Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences	2020, 56, pp. 1–11, e18115	Co- Author
23	Pharmacokinetic Herb-Drug Interaction between <i>Hibiscus sabdariffa</i> Calyces Aqueous Extract and Captopril in Rats	Evidence- Based Complementar y and Alternative Medicine	Article ID 5013898, Volume 2020, 8 pages/2020	Corresp onding Author

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No	Judul	Nama Jurnal	Volume/ Nomor/Tahun	Peran
24	Synthesis and preliminary in vitro anti-inflammatory evaluation of mannich bases derivatives of 4'-methoxy-substituted of asymmetrical cycloalnone analogs	Indonesian Journal of Pharmacy	Vol 31 (1)/2020	Co-Author
25	Leucaena leucocephala (Lam.) de Wit Seeds: A new potential source of sulfhydryl compounds	Pharmacognosy Journal	12(2): 298-302/2020	Co-Author
26	Anti-elastase, anti-tyrosinase, and anti-oxidant of Rubus fraxinifolius stem methanolic extract	Pharmacognosy Journal	12(2): 271-275/2020	Co-Author
27	Effect of Uncaria gambir and Uncaria sclerophylla on PulmonaryThromboembolism Mice	Pharmacognosy Journal	12(1), Jan-Feb/2020	Corresponding Author
28	Optimization of choline chloride-glycerol based natural deep eutectic solvent for extraction bioactive substances from Cinnamomum burmannii barks and Caesalpinia sappan heartwoods	Heliyon	5(12), e02915/2019	Co-Author
29	Microscopic Characters, Phytochemical Screening Focus on Alkaloid and Total Phenolic Content of Uncaria gambir Roxb. And Uncaria sclerophylla Roxb. Leaves	Pharmacognosy Journal	11(1),119-123/2019	Corresponding Author

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No	Judul	Nama Jurnal	Volume/ Nomor/Tahun	Peran
30	Pharmacokinetics of salicylic acid in an interaction study of aqueous extract of hibiscus sabdariffa 1 with aspirin in rat plasma	International Research Journal of Pharmacy	10(6)/2019	Corresponding Author
31	Synthesis and anticancer potential of aminomethyl derivatives of methyl-substituted asymmetrical curcumin mono-carbonyl	Journal of Applied Pharmaceutical Science	9(08), pp 018-024/2019	Co-Author
32	The Antidiabetic Effectivity of Indonesian Plants Extracts via DPP-IV Inhibitory Mechanism	Journal of Young Pharmacists	11(2) : 161-164/2019	Co-Author
33	Total Phenolic Contents, Quercetin Determination and Anti Elastase Activity of Melastoma malabathricum L. Leaves Extract from Different Method of Extractions	Pharmacognosy Journal	11(1),124-128/2019	Corresponding Author
34	Effects of Hibiscus Sabdariffa Calyces Aqueous Extract on the Antihypertensive Potency of Captopril in the Two-Kidney-One-Clip Rat Hypertension Model	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	Volume 2019, Article ID 9694212, 7 pages	Corresponding Author
35	Difference of Acidic Adding Effect in Ethanol Extraction of White Mulberry Stem Bark (Morus alba) and DPP-4 Inhibiting Activity	Pharmacognosy Journal	11(4),790-795/2019	Co-Author

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No	Judul	Nama Jurnal	Volume/ Nomor/Tahun	Peran
	Screening for Identifying its Antidiabetic Potential			
36	Antithrombotic effect of <i>Mucuna pruriens</i> L. and <i>Coriandrum sativum</i>	Pharmacognosy Journal	11(2), pp. 413-417/2019	Corresponding Author
37	Simultaneously extraction of caffeine and chlorogenic acid from <i>Coffea canephora</i> bean using natural deep eutectic solvent-based ultrasonic assisted extraction	Pharmacognosy Journal	11(2), pp. 267-271/2019	Co-Author
38	Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 (DPP IV) activity by some Indonesia edible plants	Pharmacognosy Journal	11(2), pp. 231-236/2019	Co-Author
39	Application of the natural deep eutectic solvent choline chloridesorbitol to extract chlorogenic acid and caffeine from green coffee beans (<i>Coffea canephora</i>)	Journal of Applied Pharmaceutical Science	9(3), pp. 82-90/2019	Co-Author

HAKI

No	Judul/Tema HAKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID
1	Suatu komposisi kombinasi antara secang (<i>caesalpinia sappan</i>) dan Jahe (<i>zingiber officinale</i>) sebagai suplemen untuk mencegah infark miokardial dan metode pembuatannya	2023	Paten	IDP000005877
2	Suatu komposisi ekstrak daun gambir (<i>Uncaria gambir</i>) sebagai antitrombotik	2021	Paten sederhana	IDS000003601

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No	Judul/Tema HAKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID
3	Suatu sediaan hair tonic penumbuh rambut yang mengandung ekstrak etanol daun murbei (<i>Morus alba</i> L.) dan proses pembuatannya	2020	Paten	IDP00201702084
4	Gel ekstrak etanol daun the hijau sebagai penumbuh bulu mata	2020	Paten	IDP000072948
5	Suatu komposisi kombinasi antara jahe (<i>Zingiber officinale</i>) dan Secang (<i>Caesalpinia sappan</i>) sebagai antitrombotik	2020	Paten	IDP000072727
6	Proses pembuatan fraksi tanaman suruhan (<i>Peperomia pellucida</i> L.) sebagai penurun tekanan darah	2020	Paten	IDP000072614
7	Proses pembuatan tonik rambut dengan cara ekstraksi akar manis (<i>Glycyrrhiza glabra</i> Linn.) menggunakan metode maserasi dengan larutan etanol	2020	Paten	IDP000071519
8	Suatu ekstrak air secang (<i>Caesalpinia sappan</i>) untuk menurunkan interleukin 1 β dan meningkatkan interleukin 10 pada infark miokardium	2020	Paten	IDP000071272
9	Suatu komposisi kombinasi antara jahe (<i>Zingiber officinale</i>) dan Secang (<i>Caesalpinia sappan</i>) sebagai antihiperlipidemia dan penurun atherogenic index of plasma (AIP)	2020	Paten sederhana	IDS000003076
10	Ekstrak etanol batang buah naga (<i>Hylocereus undatus</i> L.) sebagai antiinflamasi, analgesik, dan antioksidan serta proses pembuatannya	2019	Paten	IDP000061528
11	Suatu komposisi kombinasi antara secang (<i>Caesalpinia</i>	2019	Paten	IDP000061264

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No	Judul/Tema HAKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID
	<i>sappan</i>) dan jahe (<i>Zingiber officinale</i>) untuk menurunkan tekanan darah pada tikus yang dibuat serangan jantung (infark miokardial)			
12	Suatu komposisi kombinasi antara secang (<i>caesalpinia sappan</i>) dan Jahe (<i>zingiber officinale</i>) sebagai suplemen untuk mencegah infark miokardial dan metode pembuatannya	2019	Paten	S00201907697

Pengabdian Masyarakat

No	Jenis Pengabdian kepada Masyarakat	Penyandang Dana	Tahun
1	Peduli Baduy-Pengabdian Masyarakat Berkelanjutan	UI	2023
2	Peduli Cianjur	ILUNI FFUI	2023
3	Penyuluhan Kesehatan Desa Binaan FFUI	UI	2022
4	Vaksinasi Desa Binaan Bersama TNI	UI	2021
5	Pembuatan Hand Sanitizer utk Faskes dan Masyarakat	UI	2020
6	Peningkatan Ekonomi Pasca Tsunami Sumur Banten	UI	2019
7	Bakti Sosial Kesehatan Pasca Tsunami ke Sumur Banten	ILUNI FFUI	2018
8	Penyuluhan dan Pengobatan Gratis Bakti Apoteker di Daerah Jakarta Utara	ILUNI FFUI	2017

Awards

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No.	Jenis Penghargaan	Institusi Pemberi Penghargaan	Tahun
1	Penghargaan Artikel Ilmiah Berkualitas Tinggi Bidang Kesehatan dan Obat	Kemenristek/BRIN	2020
2	Penghargaan Dosen Pembimbing Peraih Pendanaan PKM 5 Bidang	Kemendikbud-Belmawa	2020
3	Reward Hak Paten dan Hak Cipta	FF UI	2020
4	Finzelberg Award, Society for Medicinal Plant and Natural Product Research	GA	2019
5	Penghargaan Publikasi Ilmiah Internasional	Dikti	2019
6	Tanda Kehormatan Satyalancana Karya Satya X Tahun	Presiden RI	2019
7	Penghargaan Publikasi Ilmiah Internasional	Dikti	2018
8	Penghargaan Publikasi Ilmiah Internasional Batch 1	Lembaga Pengelola Dana Pendidikan	2016
9	DIIB Award Kategori Kekayaan Intelektual-Paten Terdaftar (2)	UI	2016
10	DIIB Award Kategori Kekayaan Intelektual-Paten Terdaftar (1)	UI	2016
11	Penghargaan Ilmiah bagi Dosen/Peneliti	UI	2013
12	Periset UI Produktif	UI	2012

Grants

No.	Judul Penelitian	Tahun	Peran
1	Prospective therapy of brazilin compound for disrupting cholesterol metabolism pathway	2023	Principal Investigator

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No.	Judul Penelitian	Tahun	Peran
2	Screening of natural-derived products in disrupting PCSK9 and LDLR interaction	2023	Principal Investigator
3	Cardiovascular Protective Effects of <i>Eleutherine americana M.</i> and <i>Physalis angulata L.</i>	2023	Principal Investigator
4	Prospective Therapy of <i>Eleutherine americana M.</i> and <i>Physalis angulata L.</i> for Disrupting Vascular Injury-Related Signaling Pathways	2022	Principal Investigator
5	PCSK9 And It's Related Signaling Pathway As Prospective Therapy For Cardiovascular Disease	2022	Principal Investigator
6	Cardiovascular Protective Effects of <i>Eleutherine americana M.</i> and <i>Physalis angulata L.</i>	2022	Principal Investigator
7	Signalling Pathway Of Pcsk9 In Lipoprotein Homeostasis Related To The Cardiovascular Disease As Prospective Therapies	2021	Principal Investigator
8	Penanda Biologis Sel Trombosit, Netrofil dan Makrofag pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Coronary Artery Disease Berdasarkan ASCVD (Atherosclerosis Cardiovascular Disease) Risk Score	2022	Principal Investigator
9	Penanda Biologis Sel Trombosit, Netrofil dan Makrofag pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Coronary Artery Disease Berdasarkan ASCVD (Atherosclerosis Cardiovascular Disease) Risk Score	2021	Principal Investigator
10	Eksplorasi Bahan Alam Indonesia sebagai Agen Intervensi dalam	2021	Principal Investigator

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No.	Judul Penelitian	Tahun	Peran
	Patofisiologi dan Patogenesis Penyakit Kardiovaskular		
11	Signaling Pathway for the progression of Cardiovascular Disease	2020	Principal Investigator
12	Studi Aktivitas Antihipertensi In Vivo dari Ekstrak Resep Jamu Kuno pada Model Tikus Stenosis Arteri Renal	2020	Principal Investigator
13	Uji Efek Neuroprotektif Ekstrak Etanol Kunyit Dikombinasi Dengan Pare Pada Tikus Model Demensia Terkait Kerusakan Vaskular Akibat Stenosis Arteri Renal	2020	Principal Investigator
14	Evaluasi Efikasi, Keamanan dan Interaksi Herba-Obat: Studi Terhadap Fungsi Organ dan Gangguan Pada Sistem Kardiovaskular	2019	Principal Investigator
15	Investigasi mekanisme aksi tanaman obat indonesia sebagai antiplatelet	2019	Principal Investigator
16	Pengembangan tanaman obat indonesia sebagai terapi preventif infark miokardial	2019	Principal Investigator
17	Evaluasi Aktivitas Biologi dan Potensi Interaksi Tanaman Obat Indonesia	2018	Principal Investigator
18	Investigasi mekanisme aksi tanaman obat indonesia sebagai antiplatelet	2018	Principal Investigator
19	Pengembangan tanaman obat indonesia sebagai terapi preventif infark miokardial	2018	Principal Investigator
20	Tanaman obat Indonesia sebagai terapi preventif infark miokard	2018	Principal Investigator

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:
Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi
Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan

No.	Judul Penelitian	Tahun	Peran
21	Skринing tanaman obat Indonesia sebagai antitrombotik	2017	Principal Investigator
22	Evaluasi efektivitas gamma oryzanol sebagai gastroprotektif	2017	Principal Investigator
23	Pengembangan tanaman obat Indonesia sebagai terapi preventif infark miokardial	2017	Principal Investigator
24	Skринing farmakologi tanaman obat Indonesia dengan efek nefroprotektif dan trombolitik	2016	Principal Investigator
25	Potensi <i>Caesalpinia sappan</i> dan <i>Zingiber officinale</i> sebagai kardioprotektif dalam patogenesis infark miokardium	2015	Principal Investigator
26	Eksplorasi potensi tanaman obat Indonesia sebagai fitoterapi infark miokardium melalui efek antiinflamasi dan antioksidan	2015	Principal Investigator
27	Pengembangan obat antihipertensi berbasis tanaman obat Indonesia	2015	Principal Investigator
28	Proses pengayaan alkaloid dari herba suruhan <i>Peperomia pellucida</i> dalam usaha pembuatan fitoterapi hipertensi	2015	Principal Investigator
29	Drug discovery for diabetes and its complication-research cluster for natural products-based drug discovery and development	2014	Principal Investigator
30	Potensi tanaman obat sebagai ACE inhibitor	2014	Principal Investigator
31	Development of Biomolecular and Complementary Medicine Research	2013	Principal Investigator