



Majelis Guru Besar
Institut Teknologi Bandung



Majelis Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Pidato Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Profesor Tutus Gusdinar Kartawinata

**INTEGRASI BIOKIMIA DINAMIK DAN STATIK
DALAM KONSEP
DIAGNOSTIKA DAN TERAPETIKA,
KASUS PATOBIOKIMIA SEKRESI
ASAM LAMBUNG**

29 Juni 2012
Ralai Pertemuan Ilmiah ITB

Hak cipta ada pada penulis

**Pidato Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung**
29 Juni 2012

Profesor Tutus Gusdinar Kartawinata

**INTEGRASI BIOKIMIA DINAMIK DAN STATIK
DALAM KONSEP
DIAGNOSTIKA DAN TERAPETIKA,
KASUS PATOBIOKIMIA SEKRESI
ASAM LAMBUNG**



Majelis Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Judul: INTEGRASI BIOKIMIA DINAMIK DAN STATIK DALAM KONSEP
DIAGNOSTIKA DAN TERAPETIKA, KASUS PATOBIOKIMIA
SEKRESI ASAM LAMBUNG.

Disampaikan pada sidang terbuka Majelis Guru Besar ITB,
tanggal 29 Juni 2012.

Hak Cipta dilindungi undang-undang.

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis.

UNDANG-UNDANG NOMOR 19 TAHUN 2002 TENTANG HAK CIPTA

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak mengumumkan atau memperbanyak suatu ciptaan atau memberi izin untuk itu, dipidana dengan pidana penjara paling lama **7 (tujuh) tahun** dan/atau denda paling banyak **Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah)**.
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dipidana dengan pidana penjara paling lama **5 (lima) tahun** dan/atau denda paling banyak **Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)**.

Hak Cipta ada pada penulis

Data katalog dalam terbitan

Tutus Gusdinar Kartawinata

INTEGRASI BIOKIMIA DINAMIK DAN STATIK DALAM KONSEP
DIAGNOSTIKA DAN TERAPETIKA, KASUS PATOBIOKIMIA SEKRESI
ASAM LAMBUNG

Disunting oleh Tutus Gusdinar Kartawinata

Bandung: Majelis Guru Besar ITB, 2012

viii+92 h., 17,5 x 25 cm

ISBN 978-602-8468-54-1

1. Kimia Klinik 1. Tutus Gusdinar Kartawinata

KATA PENGANTAR

Pertama-tama saya ingin mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada Pimpinan dan Majelis Guru Besar Institut Teknologi Bandung yang telah berkenan menyelenggarakan sidang terbuka pada hari ini dengan acara tunggal orasi ilmiah. Sungguh suatu kehormatan bagi kami, dapat menyajikan pengalaman dan buah pikiran dalam sebuah forum ilmiah, yang sangat dirasakan telah pula mendorong kami untuk mencoba merangkum dan menyajikan paparan secara komprehensif tentang bidang keilmuan yang kami tekuni.

Bekal pengetahuan tentang biokimia fundamental penulis peroleh sejak masa pendidikan magister dalam bidang biokimia pada Departemen Kimia FMIPA ITB, kemudian dilanjutkan dengan studi pendalaman biologi kesehatan (*health biology*), opsi terapeutik dan diagnostik, selama menempuh pendidikan doktor di Laboratorium Biokimia Membran, sebuah Unit Riset pada *Centre Nationale des Recherches Scientifiques* (CNRS) di bidang farmasi dan medik pada Fakultas Farmasi, Universitas Montpellier, di wilayah bagian selatan Perancis. Setelah kembali dari tugas belajar, pengalaman selama melaksanakan pengajaran dan penelitian di ITB telah membuka kesempatan kepada penulis untuk memperkaya wawasan dan ketrampilan, serta keinginan untuk mewujudkan konsep integrasi biokimia dinamik dan statik dalam kajian diagnostik klinik.

Pembelajaran biokimia klinik memerlukan pemahaman yang terpadu antara konsep dan konteks yang harus dikuasai secara komprehensif, karena karakter ilmu ini yang sangat kaya dengan dasar-dasar kuasi geometrik yang memerlukan berpikir imajinasi ruang dan waktu. Pelaksanaan riset biokimia membutuhkan kemampuan ilmiah untuk mengerti model molekul, konsep biodinamika, interaksi molekul dan mekanismenya dalam keadaan normofisiologi dan patofisiologi, seraya tetap mengikuti perkembangan informasi ilmiah mutakhir yang berlaju cepat.

Pada hakikatnya, jabatan kegurubesaran adalah mandat yang diberikan kepada seorang staf akademik senior di perguruan tinggi yang telah mendapat pengakuan kepakaran (*expertise*) dan kecendikiawanan (*scholarship*) di dalam suatu disiplin ilmu, sehingga dengan demikian ia mampu menjadi pendidik pada taraf wawasan paling tinggi dalam ranah keilmuan tersebut. Dalam melaksanakan tugas, ia mendapat pengakuan atas kemampuannya untuk melaksanakan 6 fungsi profesional berikut: memimpin pengajaran dan seminar ilmiah di bidang studi yang ditekuninya (*to profess*); melaksanakan riset terdepan secara mandiri; memberikan layanan komunitas secara *pro bono* termasuk melaksanakan fungsi konsultasi (memberikan saran kepada pemerintah dan organisasi *non profit*); mengajar dalam bentuk perkuliahan di kampus ataupun secara *on line* dengan mengikuti perkembangan teknologi pengajaran; melatih tenaga akademik baru atau ilmuwan junior termasuk mahasiswa

doktorat; serta mampu menyelenggarakan fungsi administratif dan manajerial akademik pendidikan tinggi. Keseimbangan di antara keenam tugas profesional tersebut sangatlah tergantung kepada kondisi institusi pendidikan, masa pengabdian dan situasi negara tempat ia bekerja.

Dalam pidato ilmiah ini dibahas tentang konsep integratif dalam memahami kesehatan tubuh manusia berdasarkan kaidah-kaidah biokimia, untuk diimplementasikan di bidang terapeutika dan diagnostika, sekaligus merupakan pertanggungjawaban ilmiah yang dapat kami persembahkan kepada publik, khususnya bagi para guru dan dosen yang telah memberikan ilmu pengetahuan dan bimbingan kepada saya selama menunaikan pendidikan.

Dengan memanjatkan syukur dan doa kepada Allah SWT, saya berharap besar semoga paparan ilmiah ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, serta mampu mendorong generasi penerus untuk lebih bersemangat mendalami lebih lanjut bidang keilmuan yang banyak mengkaji rahasia tubuh manusia ini.

Tutus Gusdinar Kartawinata

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vii
1. PENDAHULUAN	1
1.1. Biokimia klinik dalam perspektif kesehatan	1
1.2. Perkembangan keilmuan biokimia klinik	4
2. PENDEKATAN BIOKIMIA DINAMIK DAN STATIK	6
2.1. Biokimia dinamik	7
2.1.1. Energetika molekul dalam aspek biokimia	7
2.1.2. Dimensi 'molekul hidup' dalam ruang dan waktu	9
2.1.3. Konsentrasi molekul hayati	12
2.2. Biokimia statik	12
2.3. Integritas sel dan pengaturan metabolisme	18
2.4. Konsep biokimia tentang tubuh sehat	22
2.4.1. Interaksi antar jaringan	23
2.4.2. Biokimia organ	26
2.4.3. Logika kehidupan, penuaan dan kematian	28
2.5. Konsep biokimia tentang tubuh sakit	30
2.5.1. Penyakit mematuhi aturan dan determinisme hayati	31
2.5.2. Penyakit genetik dan penyakit dapatan	33
2.5.3. Penyakit akut dan penyakit kronis	35
2.5.4. Kajian patobiokimia	37

3. PATOBIOKIMIA SEKRESI ASAM LAMBUNG	40
3.1. Kajian fisiologi lapisan epitel mukosa lambung	42
3.2. Eksplorasi patobiokimia lambung	46
3.2.1. Pompa proton dan inhibitor pompa proton	49
3.2.2. Eksplorasi bahan alam: kuersetin	57
4. FOKUS RISET DAN PENDIDIKAN	60
4.1. Pengembangan riset	60
4.2. Pengembangan metode pembelajaran	67
5. PENUTUP	71
6. UCAPAN TERIMA KASIH	72
BAHAN RUJUKAN	74
CURRICULUM VITAE	79

INTEGRASI BIOKIMIA DINAMIK DAN STATIK DALAM KONSEP DIAGNOSTIKA DAN TERAPETIKA, KASUS PATOBIOKIMIA SEKRESI ASAM LAMBUNG

1. PENDAHULUAN

1.1. Biokimia klinik dalam perspektif kesehatan

Di era milenium ketiga ini masyarakat makin sungguh-sungguh menempatkan derajat kesehatan, keindahan dan kebahagiaan menjadi dambaan status modernitas selain kecanggihan mesin, pakaian, makanan, asesoris dan *personal gadget*, sebagai kebutuhan yang sangat diutamakan. Bahkan dalam tatanan masyarakat modern itu, menjadi keniscayaan bagi setiap orang untuk saling berbagi (*sharing*) pengetahuan, dan kesehatan makin diperhitungkan sebagai sumberdaya yang menentukan kinerja seseorang. Maka kini organisasi yang mengatur kesehatan manusia sedunia, yakni WHO, mendefinisikan kesehatan sebagai "kondisi fisik, mental dan sosial yang tidak memerlukan perawatan atau penyembuhan karena penyakit"; lantas kitapun makin disadarkan untuk memahami bahwa penyakit adalah deviasi dari kondisi sehat. Paradigma sehat telah menjadi slogan populer pemimpin bangsa untuk mengajak warganya.

Definisi manusia sehat menurut *clinical biochemist* adalah "seseorang yang memiliki metabolisme benar-benar teratur, dinyatakan dalam data-angka yang sesuai dengan kisaran batas fisiologi normal". Status

kesehatan seseorang secara relatif dapat dibandingkan terhadap kondisi tubuh individu rujukan (referensi), berdasarkan hasil pemeriksaan konstituen biokimia yang terkandung di dalam tubuh pada keadaan dan waktu tertentu, atau dibandingkan terhadap angka rata-rata yang diperoleh dari suatu populasi rujukan. Dalam praktek klinik, para *biochemist/biologist* memastikan jenis dan kadar konstituen biokimia dalam tubuh subyek-periksa berdasarkan sifat alami dan evolusinya pada kondisi yang terdefinisi, dibandingkan dengan suatu angka rujukan. Karena ada keragaman biologis dan analitis, data hasil pengukuran hampir selalu memiliki deviasi terhadap harga benar (*true value*), dan karena itu prediksi status kesehatan perlu dilengkapi pertimbangan batas toleransi penyimpangan dari harga sebenarnya (*true value*), suatu angka yang disepakati sebagai standar setelah diyakini secara ilmiah paling dekat dengan kadar alamiah.

Di dalam cairan tubuh terkandung ribuan jenis senyawa kimia seperti glukosa, ion, hormon, obat, toksin, asam amino dan protein, asam lemak, dsb, yang terlibat dalam proses metabolisme atau dikeluarkan sebagai sisa metabolisme. Sejak 2000 tahun silam, dengan fasilitas yang sangat sederhana, dokter dan ilmuwan China dan Mesir telah mampu mengamati perubahan komposisi kimia urin sebagai indikasi untuk beberapa kasus penyakit. Setiap penyakit disebabkan oleh dan dapat menyebabkan perubahan komposisi biokimia tubuh, contohnya: perubahan konsentrasi glukosa pada pasien diabetes melitus, fluktuasi

kadar urea pada penderita gangguan ginjal, atau munculnya senyawa baru dalam sirkulasi darah yang dapat menjadi petanda kanker (*tumor marker*). Biokimia klinik mempelajari perubahan struktur, sifat dan konsentrasi senyawa kimia di dalam tubuh yang terkait dengan status kesehatan dan penyakit.

Selain memberi manfaat bagi klinisi kedokteran dalam mendiagnosis pasien, riset biokimia klinik memberikan tantangan bagi para ilmuwan yang menginvestasikan waktu dan tenaga, berupaya meningkatkan ilmu pengetahuan dan sistem pelayanan kesehatan demi menjamin kelangsungan mutu hidup manusia.

Perkembangan pesat ilmu kedokteran dipacu oleh kecanggihan instrumentasi, tidak terkecuali di bidang kedokteran laboratorium (*laboratory medicine*). Konsep lama telah banyak dimodernisasi untuk mencapai kinerja tinggi dalam mengungkap rahasia penyakit. Pengembangan metodologi biokimia analisis yang berbasis spektroskopi absorpsi dan fluoresensi, elektroforesis zona dan kapiler, spektroskopi massa yang dikopel dengan kromatografi gas (GC-MS) dan kromatografi cair (LC-MS), serta teknik imunokimia dan hibridisasi DNA, kini semakin maju dan membutuhkan pengelolaan spesifik. Bahkan perkembangan metode dan teknik biomedika yang berbasis hasil riset biofisika dan fisika medik, telah memperkenalkan berbagai parameter baru yang dapat menentukan diagnosis yang akurat, praktis, komprehensif, nyaman bagi pasien.

Kini dibutuhkan ilmuwan laboratorium klinik (*clinical laboratory scientist, CLS*) yang mampu mengintegrasikan berbagai metode analisis, reagensia diagnostik dan instrumentasi otomatis-robotik dan mengimplementasikan *expert system*, mikroelektronika dan informatika dalam pelayanan laboratorium, serta mampu bekerja efektif dalam menjaga mutu hasil pemeriksaan, serta meningkatkan kinerja laboratorium diagnostik klinik. Ilmuwan tersebut memiliki kapabilitas manajerial yang khas, yang populer dengan sebutan '*management by laboratory*'.

1.2. Perkembangan keilmuan biokimia klinik

Biokimia klinik adalah ilmu untuk mempelajari berbagai aspek kimia yang ada di dalam tubuh manusia, baik keadaan sehat maupun sakit, dan mengkaji aplikasi metode analisis laboratorium untuk tujuan diagnosis, pemantauan pengobatan, dan pencegahan penyakit (P. Luos, M.C. Sanz, 1969). Kegiatan riset di bidang biokimia klinik mencakup identifikasi, karakterisasi dan kuantisasi senyawa endogen yang memberikan indikasi tentang status penyakit atau kondisi kesehatan seseorang.

Sebagai ilmu dasar penunjang diagnostik, biokimia klinik berkembang dari aplikasi azas-azas fisika, kimia dan biologi yang diimplementasikan berupa teknik analisis spesimen jaringan, cairan tubuh dan kultur sel. Kemajuan yang pesat dalam riset biokimia secara progresif membuahkan metode teroptimasi (*optimized method*) dengan

kepekaan tinggi untuk menghasilkan data akurat yang digunakan untuk tujuan diagnosis dan monitoring penyakit, termasuk diagnosis penyakit yang tidak atau belum nampak gejalanya (asimtomatik). Kimia analisis, biokimia, biologi sel/molekul, bioinformatika dan biostatistika merupakan kelengkapan ilmu yang mendorong perkembangan riset dan pengembangan diagnostik klinik. Spesialisasi biokimia diagnostik pada saat ini berkembang menjangkau area pediatri, geriatri, toksikologi dan endokrinologi.

Sebagai disiplin ilmu, biokimia klinik mulai dikembangkan kira-kira satu abad yang lalu, setelah hasil riset metodologi analisis biokimia dan kimia organik banyak dipublikasikan. Data biokimia digunakan sebagai parameter untuk menetapkan status diagnosis pasien, diperoleh di laboratorium klinik dari hasil pemeriksaan spesimen biologis yang cepat dan terjamin akurat. Dibutuhkan signifikansi data yang handal untuk dapat menjamin kebenaran rekomendasi atas hasil investigasi penyakit.

Kegiatan riset biokimia klinik merupakan interaksi interdisiplin ilmu yang melibatkan ilmu kedokteran, anatomi-fisiologi, farmakologi-toksikologi, ilmu forensik, fisika medik dan analisis biologi molekuler. Sainis menemukan dan mengembangkan metode baru untuk diagnosis dan terapi penyakit, ranah penelitian biokimia klinik telah menjadi arena pencapaian saintifik yang menarik untuk menghasilkan temuan original di bidang riset dasar dan terapan.

Ditinjau dari aspek praktis, biokimia klinik adalah sains terapan

dengan dua sisi pemahaman yang saling melengkapi, yaitu bagian analitik dan bagian interpretatif. Pemahaman analitik memerlukan pendekatan **biokimia statik** sebagai dasar untuk melakukan pemeriksaan secara *in vitro* terhadap spesimen biologi yang diperoleh dari tubuh pasien atau manusia sehat, menetapkan ambang kadar komponen kimia yang terdapat di dalam spesimen cairan atau jaringan tubuh. Pemahaman interpretatif merupakan pendekatan **biokimia dinamik** untuk memahami fungsi dan mekanisme biologi yang terjadi di dalam tubuh subyek, baik pasien maupun manusia sehat, kajian menggunakan hasil laboratorium untuk diagnosis penyakit, skrining penyakit spesifik, dan monitoring perjalanan suatu penyakit. Berkaitan dengan tujuan diagnosis penyakit dan pemantauan terapi, biokimia dinamik mempelajari berapa besar terjadi perubahan komposisi kimia darah atau cairan lainnya di dalam tubuh subyek periksa.

2. PENDEKATAN BIOKIMIA DINAMIK DAN STATIK

'Apabila satu organ membutuhkan sesuatu, maka seluruh tubuh akan merasakannya'

-La Fontaine-

Filosofi teori biokimia yang berkembang sejak abad ke-19 mengenalkan dikotomi antara molekul yang berguna dan yang tidak berguna, kini berubah dan dianggap tidak relevan karena sesungguhnya

setiap molekul mempunyai peran di dalam sel, jaringan dan tubuh organisme, serta fungsinya dapat dipelajari dari tampilan struktur kimia.

Sekarang sudah bisa dipelajari fungsi, peran, dan cara kerja setiap molekul, tidak lagi sebatas hanya pengetahuan reaksi-reaksi kimia. Seandainya pun ada molekul yang fungsinya tidak jelas, maka diyakini keberadaannya sebagai akibat mengalami evolusi penghentian sintesis, walaupun sesungguhnya proses evolusi itu tidak pernah berhenti. Pernyataan tentang ketiadaan fungsi suatu molekul yang eksis di alam, semata-mata karena kita tidak memiliki cukup informasi ilmiah tentang molekul tersebut.

2.1. Biokimia dinamik

Konsep biokimia dinamik tidak mengenal molekul satu lebih penting dari yang lain, karena pada hakekatnya setiap molekul mempunyai karakter dan peran masing-masing dalam suatu sistem biologi. Dasar filosofi yang sangat perlu dipahami dalam mempelajari biokimia dinamik terutama mengenai fenomena energetika, dimensi dan konsentrasi molekul.

2.1.1. Energetika molekul dalam aspek biokimia

Energi dapat diibaratkan sebagai 'hak guna eksklusif' yang dimiliki suatu materi yang memungkinkan ia berubah bentuk menjadi kerja atau sebaliknya mampu berubah bentuk akibat dari suatu kerja. Berasal dari bahasa Yunani, *en* (εν, di dalam) dan *ergo* (εργω, bekerja) berarti 'memiliki

sesuatu yang bekerja di dalam', energi tidak dapat diketahui secara absolut berapa banyak dan jumlahnya, namun dapat diketahui dari hasil pengukuran berapa perbedaannya jika suatu benda berubah bentuk, atau jika ada perubahan energi yang diikuti dengan terbentuknya zat (misalnya ATP) atau benda lain. Kajian perubahan energi didasarkan pada sistem tertutup atau terisolasi di mana molekul-molekul tidak berinteraksi dengan keadaan di luar sistem. Dalam keadaan demikian, jika sebagian molekul mengalami perubahan energi maka bagian lainnya akan mengalami hal sebaliknya, karena terjadi pertukaran energi. Hal seperti itu terjadi juga di dalam medium berwujud **plasma** (plasma dipahami sebagai wujud keempat dari materi alam selain bentuk padat, cair dan gas) yang menjadi sarana penyangga utama kehidupan sel.

Energi kimia terjadi karena dinamika perubahan struktur molekul, setiap kali molekul mengalami perubahan bentuk (transformasi, konformasi, deformasi) selalu disertai energetika; suatu reaksi kimia hanya terjadi jika perubahan energi sesuai dengan yang dibutuhkan oleh perubahan ikatan kimia. Kestabilan hayati terjadi jika energetika produk akhir cenderung dipertahankan lebih kecil daripada produk awal. Selisih energi muncul berupa panas (kalor), peristiwa pelepasan panas dapat terjadi mendadak saat energi peruraian diperlukan untuk membantu memunculkan kerja dalam kondisi spesifik, misalnya pada pengaturan suhu tubuh, sedangkan dalam kondisi umum, panas dilepaskan secara alami menjadi bentuk energi lain.

Termodinamika, berasal dari bahasa Yunani *thermos* ($\theta\epsilon\rho\mu\omicron\zeta$, suhu atau panas) dan *dynamo* ($\delta\upsilon\nu\alpha\mu\omega$, kerja atau kekuatan) artinya 'kerja yang dihasilkan karena bantuan panas'. Panas di dalam tubuh adalah bentuk energi yang diperlukan untuk memindahkan atau mengubah suatu materi karena pengaruh perbedaan suhu; panas akan menghasilkan pergerakan molekul secara tidak beraturan dalam tiga jenis gerak, yaitu translasi, rotasi dan vibrasi. Semakin banyak molekul bergerak semakin tinggi suhu tubuh, namun dalam kondisi normal (sehat) panas yang diproduksi sendiri oleh tubuh tidak akan melampaui batas toleransi tubuh, karena ada mekanisme pengaturan, yakni molekul pertama akan kurang bekerja sedangkan molekul kedua lebih banyak bekerja. Panas merupakan energi transit, berada dalam status berpindah, selanjutnya akan menghasilkan kerja mekanik, seperti yang terjadi pada proses pergerakan sel otot.

Energetika di dalam sebuah sel hidup dapat dipahami berdasarkan fenomena alam bahwa tiap molekul yang berubah bentuk atau berpindah tempat akan mengkonsumsi energi, seringkali disertai pengeluaran panas. Energi osmotik plasma merupakan energi mekanik yang bergantung kepada tiga hal berikut: konsentrasi molekul terlarut dalam ruang plasma, gaya tarik molekul air, besar perubahan dari kondisi keteraturan.

2.1.2. Dimensi 'molekul hidup' dalam ruang dan waktu

Untuk mendalami biokimia perlu pemahaman yang kuat tentang molekul serta komposisi atom-atom pembentuknya, jenis ikatan kimia

dan arsitektur molekul, serta sifat-sifat khusus yang dimiliki oleh molekul petanda (*marker molecule*) setiap jalur metabolisme di dalam sel. Kini, eksplorasi biokimia klinik telah diperkuat dengan penggunaan mikroskop, sehingga berbagai molekul besar yang dulu dikarakterisasi berdasarkan pengamatan biokimia sekarang dapat dianalisis berdasarkan gambar hasil observasi mikroskopik. Teknik sitologi dapat memastikan zona lokasi molekul di dalam sel, dalam diagnostika diperlukan untuk mengetahui dan memastikan peran molekul tertentu di dalam sel atau organit sub-sel, dengan membandingkan ukuran tiga dimensi molekul dan mengukur berapa jarak yang mampu ditempuh perjalanan (trayektori) molekul, baik di dalam ruang intra-sel maupun di ruang ekstra-sel.

Untuk memahami dinamika molekul di dalam jasad hidup perlu data kuantitatif tentang ukuran makromolekul, sel, jaringan dan organ; pemahaman kualitatif saja tidak memadai, karena tidak dapat memastikan bentuk relief molekul dan dinamikanya. Sungguh menakjubkan, kemampuan luar biasa dimiliki sebuah molekul untuk dapat menempuh perjalanan di dalam tubuh makhluk hidup, apabila dengan cermat diperhitungkan berapa banyak permasalahan energetika dan kendala dimensional untuk menghadapi kompleksitas mekanisme pengenalan oleh sistem tubuh.

Hal penting lain dalam memahami sistem hayati adalah masalah ukuran waktu; biologi adalah ilmu yang berhubungan dengan proses

terkait dengan durasi karena ada proses pembaruan dan pergantian. Biomolekul memiliki masa hidup (usia) dalam durasi hayati rata-rata beberapa hari, yaitu selama 'serombongan molekul yang sama' menjalankan fungsi hayati hingga digantikan oleh molekul lainnya; padahal peruraian molekul berlangsung random seolah-olah tidak proporsional terhadap waktu. Untuk mengestimasi masa pembaruan molekul digunakan satuan **waktu paruh**, yaitu waktu yang diperlukan untuk memperbarui setengah dari jumlah molekul di dalam sel atau lingkungannya. Waktu paruh dapat juga diukur dari kecepatan reaksi biokimia, yaitu berapa lama diperlukan untuk pembentukan molekul pada kondisi tertentu. Contoh yang paling banyak dieksplorasi adalah laju reaksi biokatalitik oleh enzim, dinyatakan sebagai jumlah senyawa yang dapat terbentuk tiap satuan waktu, kemudian konvensi para ahli menggunakannya sebagai parameter biokimia klinik, yakni *Systeme Internationale* (SI) dalam satuan mol/detik atau disebut *katal* (*kat*). Namun banyak negara masih menggunakan hasil konvensi *International Unit* (IU) tahun 1961 yang menyatakan satuan mikromol/menit.

Setiap spesies makhluk hidup memiliki sifat karakteristik dan masa hidup yang dapat dibedakan satu dengan lainnya dalam mengikuti evolusi alam. Demikian juga pada tingkat molekul, terdapat molekul yang proses pembaruannya lambat seperti molekul konstituen utama sistem saraf dan sistem tulang rangka, dan ada pula yang mengalami pembaruan sangat cepat seperti materi genetik mRNA.

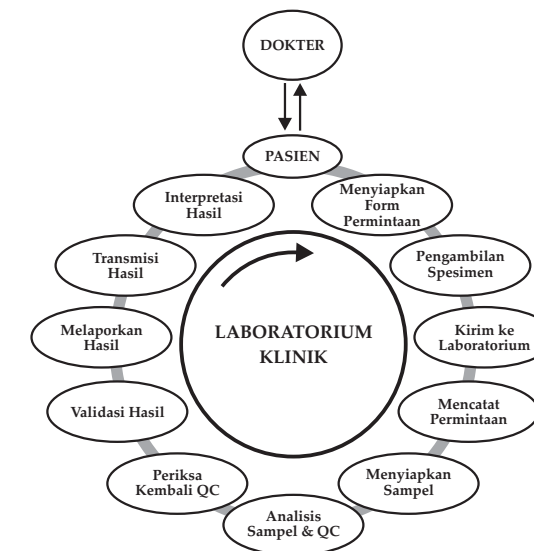
2.1.3. Konsentrasi molekul hayati

Dalam konsep biokimia statik, jumlah molekul yang terkandung dalam suatu medium (sel, jaringan, tubuh) dinyatakan sebagai konsentrasi molar; tapi menurut konsep biokimia dinamik dipahami bahwa molekul tersebut terdistribusi berlainan dari satu zona ke zona lainnya di dalam setiap sel, oleh karena itu digunakan istilah pool molekul, yang artinya sekumpulan molekul yang mengalami reaksi tertentu pada suatu jalur metabolisme, dalam suatu spesies. Di dalam satu sel, kalsium (Ca) terdistribusi di berbagai zona dengan perbedaan konsentrasi hingga jutaan kali; perbedaan konsentrasi molar di setiap zona itu dipertahankan oleh membran pemisah yang hanya terbentuk selama diperlukan; perpindahan kalsium dari zona konsentrasi tinggi ke rendah akan menyebabkan eksitasi fungsi sel, itulah salahsatu yang disebut mekanisme **aktivasi**.

2.2. Biokimia statik

Pendekatan biokimia statik digunakan untuk menyederhanakan proses biokimia dinamik, mengikuti anggapan klasik bahwa molekul adalah benda mati yang akan memberikan reaksi jika diberikan aksi kimia, sehingga dapat diamati adanya perubahan sinyal instrumen ukur. Tujuan pendekatan ini adalah untuk menemukan parameter-parameter indikatif tentang kondisi kesehatan tubuh subyek, sehingga memudahkan dunia kedokteran dalam menentukan standar diagnosis pasien, yang

ditetapkan dalam konvensi para ahli oleh suatu komite untuk menetapkan batas harga normal, standar materi biologi, dan standar kerja di laboratorium. Sebuah metode diagnostik dapat diimplementasikan di laboratorium klinik setelah melalui uji eksperimen dan evaluasi berdasarkan kriteria mutu terstandar. Dokumen internasional yang dirujuk: 1) Hasil kerja komisi pakar *International Union of Pure and Applied Chemistry* bidang kimia klinik; 2) Hasil kerja komisi pakar pada *International Federation of Clinical Chemistry–Laboratory Medicine* (IFCC-LM). Sedangkan dokumen rujukan setempat: 1) Hasil kerja kelompok pakar tingkat nasional yang diangkat Menteri Kesehatan; 2) Hasil penetapan yang dilakukan oleh panel tenaga ahli berdasarkan kajian laboratorium, dengan mempertimbangkan perkembangan pengetahuan patofisiologi dan diperlukan perubahan cepat dalam implementasi metodologi analitik.

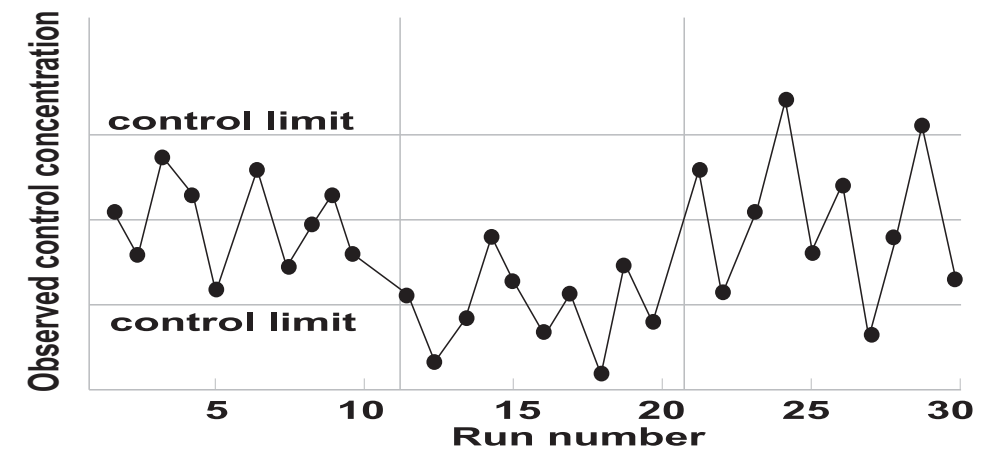


Gambar 1. Siklus pekerjaan laboratorium klinik

Metode analisis dipilih berdasarkan kriteria: 1) *Reliability*. Kajian ilmiah tentang mutu dan kinerja metode, syarat reliabilitas diukur berdasarkan pemantapan mutu teknis suatu metode; 2) *Dependability/ Practicality*: Metode harus bisa digunakan sesuai dengan lingkungan kerja laboratorium, mempertimbangkan kondisi kerja tenaga analis dalam menggunakan instrumen dan meningkatkan pengetahuan, meliputi a.l. masa penggunaan metode, keberhasilan memindahkan zat antar-wadah, biaya reagensia, keperluan teknis khusus, pergantian pegawai, resiko kerusakan alat, instrumentasi otomatis/robotik dan kecanggihan reagensia diagnostik, sistem pelatihan tenaga analis dan teknisi tentang cara penggunaan dan mengatasi kemacetan alat serta menanggulangi kekurangan reagensia; 3) *Efectivity*: Metode harus memiliki kinerja tepat yang dapat membedakan status normofisiologi dan patofisiologi, untuk tujuan memperoleh hasil analisis yang dapat diinterpretasi sesuai keperluan diagnosis, dapat memberi kejelasan status patofisiologi penyakit, dan dapat digunakan dalam kasus-kasus khusus yang berkaitan dengan kondisi pengujian di laboratorium.

Kajian terhadap kriteria reliabilitas harus mempertimbangkan: 1) Fungsi analitik $c = f(x)$, yakni konsentrasi c merupakan fungsi perubahan dari pengukuran x ; fungsi kalibrasi $x = f(c)$, yakni prosedur kalibrasi menghasilkan harga ukur x yang berkaitan dengan harga konsentrasi c dari beberapa larutan standar; 2) Pendekatan terhadap harga benar (*true value*) kimia klinik; 3) Klasifikasi kriteria atas reliabilitas analitik,

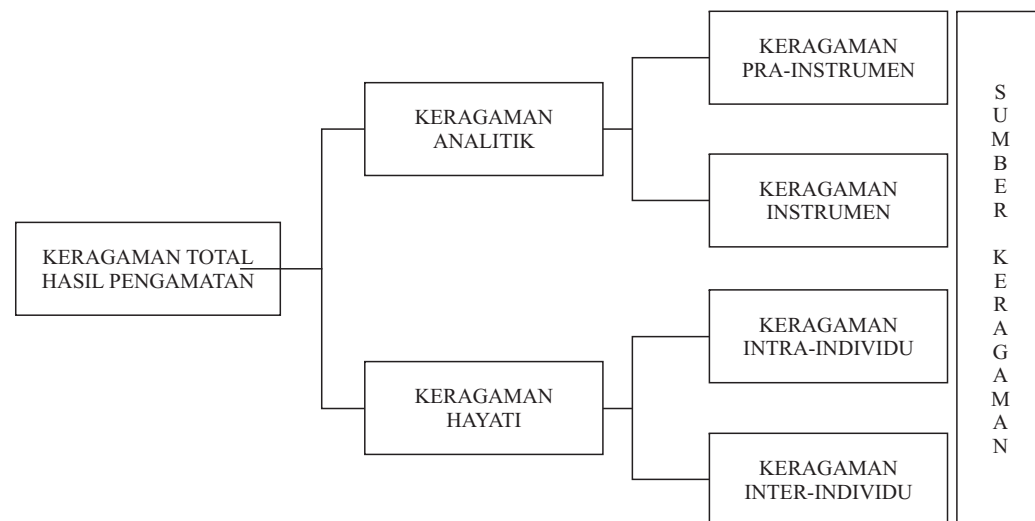
mencakup kriteria statistik (presisi analitik, *precision*: definisi, pernyataan, kondisi evaluasi, detektabilitas dan batas deteksi); kriteria operasional (kepastian analitik, *accuracy*: definisi, pernyataan, kondisi evaluasi, kepastian analitik dan verifikasinya dalam kimia klinik); kriteria fungsi (kepekaan analitik, *sensitivity*; selektivitas analitik, *selectivity*; spesifisitas analitik, *specificity*).



Gambar 2. Kesalahan random dan kesalahan sistematis (Badrick, 2003)

Pengamatan 1-10 diperoleh saat kinerja stabil (hanya dipengaruhi kesalahan random dan impresisi inheren prosedur pengukuran), 11-20 pergeseran sistematis sesuai besarnya deviasi standar, 21-30 terjadi kenaikan kesalahan random sebesar dua kali deviasi standar.

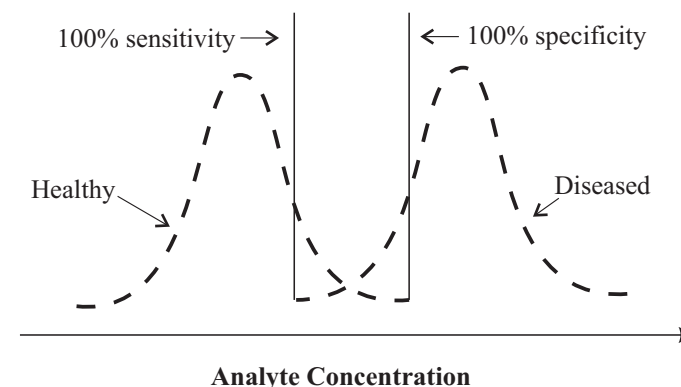
Pemantapan mutu analisis laboratorium klinik mencakup: kecepatan kerja dan pemindahan larutan; penjaminan reliabilitas; kalibrasi dan standardisasi; kajian presisi dan akurasi; tujuan pengendalian mutu; kajian distribusi dan aplikasi; presisi pengerjaan intra-laboratorium; interpretasi; konsekuensi; aspek fisiologi; pemantapan mutu inter-laboratorium.



Gambar 3. Keragaman hasil analisis laboratorium klinik

Analisis diagnostik klinik dilakukan dengan cara membandingkan data hasil pemeriksaan pasien terhadap batas harga kondisi normal pada tubuh orang sehat atau terhadap data pasien yang dapat menjadi rujukan, berdasarkan kesepakatan ahli. Kondisi pasien rujukan harus dipertimbangkan setara dengan kondisi tubuh subjek yang diperiksa kesehatannya, sekurang-kurangnya kesamaan usia, jenis kelamin, domisili, dan kondisi kehidupan. Apabila rujukan seperti itu sulit diperoleh, maka dapat digunakan harga yang lazim diperoleh dari beberapa kali pemeriksaan; namun dari banyak contoh populasi diperoleh kenyataan bahwa sulit mendapat data yang sama, akibat seleksi alami yang diwariskan, penyimpangan kadar metabolit tertentu, anomali biokimia atau gangguan fisiologi. Hal tersebut memunculkan pertanyaan, manakah sesungguhnya batas yang memisahkan antara normofisiologi

dan patofisiologi? Dari berbagai hasil pemeriksaan hampir tidak ditemukan kadar senyawa biokimia yang senantiasa konstan; oleh karena itu untuk penetapan harga acuan biasa digunakan rentang batas fisiologi normal dari seseorang yang telah diyakini mempunyai metabolisme benar-benar teratur. Hasil pemeriksaan dapat juga dibandingkan terhadap data diri sendiri, yaitu hasil uji suatu senyawa biokimia yang diukur pada waktu berbeda, menggunakan metode yang pernah diujicoba pada suatu populasi rujukan.



Gambar 4. Aturan 'Spin' dan 'Snout' (Hawkins, 2005) hasil uji analisis klinik.

Spin : hasil positif untuk 100% *specific test rules in disease*

Snout : hasil negatif untuk 100% *sensitive test rules out disease*

Dengan memahami bahwa penyakit merupakan penyimpangan dari kondisi normal (sehat) dan mempertimbangkan adanya keragaman hayati, peneliti biokimia klinik mencari metode yang tepat untuk menemukan dan memastikan sifat kimia, kadar dan evolusi suatu molekul dalam kondisi tertentu. Data yang diperoleh dengan metode

tersebut harus berguna untuk diagnosis dan dapat disahkan menjadi nilai rujukan (*reference value*) yang memberikan informasi status kesehatan seseorang.

Dua hadiah Nobel, masing-masing untuk penemuan spektakuler monoklonal antibodi oleh G. Koehler dan C. Milstein pada tahun 1984, dan pengenalan reaksi rantai polimerase (PCR) oleh K.B. Mullis pada tahun 1993, telah membuka banyak inovasi di bidang pemeriksaan spesimen klinik diikuti dengan bermunculannya metode dan instrumen teknik imunokimia dan biologi molekuler. Masa depan laboratorium klinik mendapat tantangan permasalahan sosio-ekonomi dan teknologi baru, kiranya hal tersebut akan dapat diatasi dengan meningkatkan mutu pengujian laboratorium, memperluas peran laboratorium berbasis efektivitas manajemen pasien dan produk lain yang berkaitan dengan pengujian diagnostik klinik (Panteghini, 2004).

2.3. Integritas sel dan pengaturan metabolisme

Dengan modalitas yang serupa, metabolisme dasar terjadi pada setiap jenis sel yang membentuk tubuh manusia dan hewan. Setiap sel 'dilahirkan untuk menjalankan misi kehidupan' sesuai dengan kekhususan fungsinya dan sekaligus menjadi 'pabrik' senyawa-senyawa biokimia, hingga pada akhirnya setiap senyawa mengalami proses pemusnahan dan penggantian secara berkelanjutan. Dengan kemampuannya untuk menggunakan bahan dasar utama oksigen dan nutrisi

(karbohidrat, asam lemak, asam amino), sel mempertahankan kelangsungan hidupnya dengan memproduksi sendiri energi, menyimpan dalam bentuk ikatan kimia endergonik dan kemudian digunakan untuk menjalankan berbagai kerja sel seperti kerja mekanik, biosintesis, proses osmosis, potensial listrik, transpor aktif spesi kimia, termogenesis, dan pertahanan struktur sel.

Setiap sel memiliki perangkat metabolisme yang paripurna, termasuk adanya sistem produksi energi dan biosintesis yang menghasilkan molekul terdistribusi di beberapa situs sub-sel seperti nukleus, sitoplasma, mitokondria, retikulum endoplasma, alat Golgi; termasuk molekul yang terinklusi dalam bentuk serat dan granul. Diketahui bahwa struktur sel seperti itu berperan penting dalam menjalankan berbagai reaksi enzimatik yang sangat efisien untuk proses modifikasi berbagai jenis senyawa kimia. Selanjutnya nasib senyawa intra-sel ditentukan oleh sistem pengaturan dan pengendalian metabolisme, serta kuantitas perturbasi yang dapat menimbulkan anomali sistem kendali dan pengaturan.

Dalam organisme pluriseluler terdapat tatanan kebersamaan, satu sel dengan yang lainnya berada dalam keadaan terintegrasi, namun setiap sel memiliki 'otonomi' untuk mengatur derajat hidupnya sendiri, mampu mendapatkan nutrisi dan energi, memiliki 'kecerdasan' untuk mengolah informasi dan regulasi, serta menentukan ke arah mana ia harus mengeksporasi produk dan melontarkan sisa metabolisme.

Bagian terluar sel merupakan selaput tipis (membran plasma) sebagai prasarana untuk menyelenggarakan kontak dengan medium lingkungan, sedangkan di dalam sel terkandung plasma yang berisi banyak sekali organit sub-sel yang bentuk dan jumlahnya bervariasi sesuai dengan posisi dan fungsinya. Membran plasma menseleksi molekul-molekul mana saja yang diperlukan untuk produksi energi ataupun proses anabolisme (sintesis). Energi yang dilepaskan di dalam sel digunakan sebagian untuk mensintesis makromolekul asam nukleat, protein, polisakarida, lipid bebas dan lipid terikat. Biosintesis memberikan kontribusi besar terhadap peremajaan *biomachinery* di dalam sel, selain untuk menyiapkan perbanyakannya jumlah sel itu sendiri. Dalam suatu sel sehat, yakni sel yang memiliki kondisi seimbang, stabil dan homogen, membran plasma berperan penting tidak sekedar menjadi pembatas sel dan penerima informasi, namun juga melindungi membran organit-organit sub-sel yang berperan melayani berbagai aktivitas biokimia, baik proses sintesis maupun proses degradasi.

Produksi energi merupakan proses kerjasama dari berbagai situs di dalam sel yang 'dengan setia' menjalin kesatuan proses produktif yang sangat teratur, sehingga setiap sel memiliki 'kepintaran' dalam mencegah terjadinya kondisi sangat berlebihan (*plethora*) dan 'cerdas' memanfaatkan nutrisi saat dalam kondisi sangat berkekurangan (*penury*). Proses anabolisme disuplai oleh tampungan (*pool*) molekul hasil peruraian senyawa endogen dan eksogen terutama gula, asam lemak dan asam

amino. Sesuai spesialisasinya, beberapa jenis sel mensintesis senyawa tertentu seperti hormon, neuro-transmitter, dan *chemical tactics* lain, untuk digunakan sendiri atau dikeluarkan oleh sel dan digunakan oleh jaringan lain yang membutuhkannya; dengan kata lain terjadi komunikasi inter-sel, inter-jaringan dan inter-organ.

Energi yang dihasilkan sel berguna untuk memelihara kestabilan gradien konsentrasi ion dan molekul di antara cairan ekstra-sel yang komposisinya berbeda dari cairan intra-sel, sehingga heterogenitas tetap terkendali. Energi sel juga berperan mencegah supaya 'sistem' yang terdapat dalam organisme hidup tidak mengalami evolusi yang mengarah ke peningkatan entropi. Jika suplai nutrisi dan oksigen atau produksi energi terhenti, maka sesuai hukum termodinamika akan terjadi ketidakseimbangan yang diikuti proses autolisis mengarah kepada rusaknya struktur sel. Inilah cikal bakal munculnya **penyakit** (*disease*) dan peniadakan rasa nyaman (*ease*).

Anabolisme primer merupakan proses sintesis bersifat umum, tidak dipengaruhi oleh sifat alami jaringan; berkaitan dengan fungsi sel, anabolisme primer mensuplai asam nukleat, protein, glikoprotein, enzim, dsb, sebagai proses peremajaan molekul untuk vitalitas sel dan jaringan. Sebaliknya, anabolisme sekunder adalah sintesis yang benar-benar sangat bervariasi dan bersifat khusus, baik pada tingkat organisme utuh maupun tingkat organ, jaringan, dan sel. Proses biosintesis sekunder berlangsung alami, berkaitan dengan produksi energi dan dalam berbagai kasus sangat

tergantung kepada anabolisme primer. Anabolisme sekunder merupakan peran adaptif sel untuk membangun keterkaitan antar-organ atau antar-organisme, melalui sintesis molekul mediator, memudahkan penyimpanan senyawa fungsional atau memfasilitasi ekskresi sisa metabolisme; proses ini berlangsung di bawah kendali sistem hormon dan saraf.

2.4. Konsep biokimia tentang tubuh sehat

Dari aspek filosofi, kesehatan itu ibarat daya hidup yang terbebas dari berbagai gangguan yang menimpa individu, sosial dan lingkungan, atau ibarat keseimbangan permanen yang terjadi dalam tubuh pada setiap *milieu*, atau ibarat suatu keadaan tiada penyakit karena ada kemampuan mengadaptasikan diri dalam *milieu* kehidupan yang beragam. Kriteria sehat itu sendiri beragam dan merupakan fungsi dari pengetahuan, modus kehidupan, sistem sosial, dll.

Betapapun sulitnya memisahkan konsep kesehatan fisik dari konsep kesehatan mental, namun ahli biologi dan biokimia terfokus untuk memahami kondisi kesehatan suatu populasi atau individu berdasarkan hasil kajian, evaluasi, koreksi dan pertahanan terhadap 'kesetimbangan biokimia tubuh' untuk memenuhi harapan hidup, kondisi sosial dan kualitas hidup. Hasil penemuan petanda-petanda biokimia yang terukur dalam tubuh sehat yang nihil dari ketidakseimbangan dan gangguan penyakit, dapat digunakan untuk mendefinisikan keadaan sehat berdasarkan kriteria biokimia.

2.4.1. Interaksi antar jaringan

Tubuh manusia memiliki sistem komunikasi sel sangat efektif, informasi antar-jaringan disampaikan dengan efisien melalui transmisi molekuler sistem saraf, darah dan cairan ekstra-sel. Pesan kimia berwujud molekul *messenger* yang diproduksi lokal diedarkan oleh plasma darah, dikenali dan terfiksasi pada reseptor membran sel, atau menembus melalui membran masuk ke dalam plasma sel apabila reseptor berada pada kompartemen sub-sel. Sel target tersebut menginterpretasi pesan dengan melakukan perubahan aktivitas spesifik dan memodifikasi jalur reaksi yang berkaitan dengan fungsi dasar metabolisme: mengkonsumsi (katabolisme), mengubah bentuk (konversi metabolit), menyimpan cadangan (anabolisme spesifik), memproduksi dan mengeluarkan materi tertentu dari dalam sel (anabolisme dan eksositosis).

Di dalam plasma sel, jalur metabolisme dikendalikan secara cepat oleh kadar substrat atau **metabolit kunci**, yang dapat serentak mengaktifkan atau menghentikan reaksi enzimatis, misalnya oleh sistem protein kinase yang aktivitas biokatalitiknya sangat tergantung kepada kadar cAMP. Reaksi tersebut membutuhkan waktu lama jika kadar enzim di dalam sel harus dicapai melalui jalur sintesis tidak langsung, menunggu pembentukan sintesis molekul protein (enzim) baru, atau terkendala oleh respon sel pada kondisi tertentu misalnya surplus substrat atau anomali fisiologi (patologi).

Pada level jaringan, metabolisme dipengaruhi sifat kimia dan kadar

metabolit eksogen dalam darah. Kondisi surplus glukosa setelah makan atau kekurangan glukosa karena puasa, akan mengubah kinerja metabolisme sel hati, sel lemak dan beberapa jaringan lain, sehingga terjadi sekresi hormon atau faktor-faktor pengatur lain, proses berlanjut dengan pembentukan enzim yang diaktifkan oleh reaksi fosforilasi. Pada pemeriksaan klinik, kadangkala perlu dilakukan pengukuran kadar lemak atau asam amino esensial untuk mengungkap jika ada kebutuhan khusus sel yang berperan mendorong sintesis protein spesifik.

Jalur metabolisme dalam jaringan dipengaruhi oleh kadar **metabolit endogen**. Senyawa laktat yang diproduksi organ berperan 'meminjam' oksigen yang dikonsumsi oleh jaringan yang teraliri oksigen, hal ini terjadi misalnya untuk produksi energi di dalam otot jantung, glukoneogenesis di dalam hati, dsb. Senyawa keton yang dibentuk oleh hati selama tubuh berpuasa gula, kadang digunakan sel otot jantung atau otak, sehingga mengurangi kehilangan protein lokal dan peruraian asam amino. Asam lemak yang dilepaskan dari jaringan adiposa, kemudian terikat pada albumin dan ditranspor-tasikan melalui plasma darah, berperan mengungkap kebutuhan energi otot atau hati. Selama proses hidrolisis trigliserida pada jaringan adiposa, molekul gliserol yang bebas digunakan untuk mensuplai sel-sel yang aktif, atau melayani pembentukan kembali cadangan glikogen melalui proses glukoneogenesis. Pada berbagai jaringan yang sedang terjadi glukoneogenesis, peruraian senyawa nitrogen dan pembebasan asam amino seperti alanin, aspartat atau glutamat, menghasilkan substrat karbon yang bermuara pada siklus

trikarboksilat. Dalam kondisi normofisiologis, lipoprotein yang dibentuk dalam hati atau usus halus banyak mengandung trigliserida dan/atau kolesterol, menjadi *platform* bagi perubahan bentuk metabolit yang dibutuhkan untuk produksi spesifik sel-sel tertentu, misalnya pada pembentukan kelenjar dan jaringan kulit.

Dalam mempelajari metabolisme, penting dipahami aktivitas enzim yang dapat memicu berbagai proses biokimia, diklasifikasikan berdasarkan jenis katalisisnya sbb: 1) Aktivasi melalui transformasi proenzim tak-aktif menjadi enzim aktif, banyak contoh enzim protease; 2) Modifikasi aktivitas melalui reaksi fosforilasi atau defosforilasi; 3) Peran koenzim, oligoelemen atau turunan vitamin yang dapat memodulasi efektivitas enzim, misalnya besi, seng, tembaga, tiamin, piridoksal, riboflavin, nikotinamida; 4) Peremajaan protein yang mempunyai aktivitas katalitik, waktu paruh pendek dan menjadi prioritas sintesis; 5) Prekursor substrat yang dapat menginduksi sintesis enzim; 6) Konsentrasi efektor yang mengaktifkan atau menghambat reaksi katalisis enzim kunci alosterik. Pengaturan metabolit antar-jaringan dipengaruhi oleh kadar senyawa regulator intra-sel yang berperan pada aktivitas enzim kunci, misalnya ATP/AMP dan/atau ATP/ADP, NADH,H⁺/NAD⁺, NADPH,H⁺/NADP⁺, asetilCoA/CoA, malat/oksaloasetat, sitrat/asilCoA. Pengaturan metabolisme jaringan pada sistem endokrin (hormon) atau parakrin terjadi pada tahap sintesis, sekresi atau transportasi hormon, dan pada tahap sintesis atau proses biokatalitik enzim.

Keseluruhan interaksi antar-jaringan dapat dimodifikasi oleh perubahan kondisi fisiologi, termasuk stress, perubahan lingkungan, makanan, pekerjaan, psikologi, melahirkan, pertumbuhan, kehamilan, penuaan, dll; berbagai perubahan yang terjadi di dalam darah dan cairan biologi lainnya menunjukkan bahwa terdapat keragaman parameter biokimia dalam tubuh yang sehat.

2.4.2. Biokimia organ

Ada tiga organ yang berat totalnya mencapai 60% dari berat tubuh, yaitu otot rangka, jaringan lemak (adipose) dan kulit. Ketiga organ tersebut sulit dievaluasi secara akurat berdasarkan parameter biokimia karena terdapat keragaman hayati yang relatif besar. Jika ditambah dengan empat organ lagi, yaitu tulang, saluran cerna, hati dan darah, maka keseluruhannya mencapai 85% dari berat tubuh. Ketujuh organ itulah yang memberikan kontribusi terbesar bagi kegiatan metabolisme di dalam tubuh.

Secara menyeluruh, proses metabolisme ditentukan oleh ragam dan jumlah asam nukleat (RNA, DNA) yang menghasilkan sejumlah protein, terutama enzim-enzim yang aktif di dalam berbagai jenis sel, jaringan dan organ; terkecuali protein kulit dan kolagen tulang yang tidak memiliki aktivitas metabolisme, dan juga hemoglobin darah yang berperan sebagai transporter oksigen.

Metabolisme energi dikondisikan oleh aliran substrat (termasuk oksigen) yang dibawa oleh plasma darah. Oleh karena itu pemahaman

fenomena aliran darah yang melintas di berbagai organ mempunyai arti penting dalam kajian biokimia, walaupun keragaman hayatinya cukup tinggi, terutama perbedaan dalam keadaan bekerja dan istirahat. Jumlah oksigen yang dikonsumsi oleh jaringan dapat menjadi ukuran berapa kapasitas relatif penggunaan substrat oleh metabolisme oksidatif lengkap. Perangkat enzimatik yang terdapat pada setiap organ menjaga jumlah dan mutu substrat yang dibutuhkan untuk menghasilkan sejumlah energi. Di dalam tubuh terdapat banyak molekul yang berguna sebagai sumber energi seperti glukosa, asam lemak, asam amino dan sub-produk katabolisme seperti keton, laktat, gliserol atau yang lainnya seperti asetat, pentosa, dan beberapa jenis asam organik.

Beberapa organ yang mempunyai massa rendah tidak banyak berperan dalam proses perakitan tubuh organisme, misalnya darah dan 'pabrik' senyawa seperti hormon, faktor-faktor, protein pertahanan, dan protein transpor; organ tersebut juga tidak berperan dalam sintesis dan penyimpanan aneka jenis molekul, dan tidak punya peran dalam menjaga homeostasis akibat pertukaran baru, pemurnian dan eliminasi.

Biokimia klinik mempelajari organ dan jaringan, mulai dari yang dieksplorasi mudah maupun yang sulit dieksplorasi, hingga yang tidak mungkin dilakukan karena keterbatasan metodologi dan belum ditemukannya cara-cara eksplorasi. Biokimia organ yang telah banyak dikembangkan metode diagnostiknya dalam praktik adalah: 1) Biokimia hati (organ yang menjaga homeostasis aneka metabolit); 2) Biokimia

jaringan adipose (organ penyimpan lemak sebagai cadangan energi). Sedangkan biokimia organ yang eksplorasi diagnostiknya relatif sulit adalah: 1) Biokimia kulit dan jaringan sub-kulit; 2) Biokimia paru dan alat pernafasan; 3) Biokimia sistem syaraf; 4) Biokimia organ indera, yaitu sistem penglihatan, pendengaran, perasa, penciuman, peraba.

2.4.3. Logika kehidupan, penuaan dan kematian

Seluruh aktivitas biokimia intra-sel dan ekstra-sel mengikuti pola yang menuju keadaan konstan dan pasti, berpartisipasi dalam mempertahankan dan mengekalkan kehidupan. Namun mengapa semua makhluk hidup berakhir menua dan mati? Masih sangat sedikit hasil riset biokimia dan biologi yang menjelaskan bagaimana fenomena 'interupsi kehidupan' itu terjadi. Setidaknya, kematian dapat dipelajari dalam dua makna pertanyaan biokimia berikut: 1) Kematian adalah sesuatu yang tidak dapat dihindari, apakah merupakan kejadian hayati yang terprogram ataukah merupakan resultan dari berbagai kejadian aksidental dan/atau penyakit yang terjadi berulang kali, apakah pengaruh lingkungan dan bukan karena proses di dalam tubuh? 2) Reaksi biokimia apakah yang masih akan tersisa setelah kematian, dan kekuatan apakah yang mampu mengarahkan perjalanan (trayektori) molekul berpindah kepada makhluk hidup lain, dalam skenario sempurna demi mempertahankan kekekalan siklus-besar hayati?

Melalui pendekatan biologi umum dan filosofi, dengan menyimpulkan hasil dari berbagai percobaan biokimia, terutama dari hasil percobaan

kultur sel oleh Alexis Carel, dibuktikan bahwa kultur primer sel fibroblas ayam bersifat kekal. Sedangkan Leonard Hayflick (1961) membuktikan kultur sel diploid, selama masih bisa berada dalam karakter normal, memiliki umur terbatas dan menunjukkan bahwa setiap spesies mempunyai keterbatasan untuk memperbanyak diri. Contohnya, sel fibroblas manusia hanya dapat mereplikasi hingga 60 kali, setelah itu berhenti memperbanyak diri. Pada tingkat sel, nampaknya kematian terjadi pada stadium tertentu, tidak bisa dihindari dan berlainan untuk tiap spesies. Hanya sel-sel yang mengalami transformasi genetik yang dapat memperbanyak diri tanpa batas waktu, sel-sel tersebut telah berubah sifatnya menjadi abnormal (jumlah kromosom, mampu menginduksi tumor jika disuntikkan pada hewan percobaan, tumbuh tak terbatas, cepat membelah-ganda dalam kultur), itulah yang dinamakan sel kanker.

Hasil riset menunjukkan bahwa setiap spesies memiliki masa hidup berlainan, perkembangan sel diatur oleh 'kalender biologi', yang berlangsung sejak konsepsi janin hingga saat kematian. Terdapat satu atau banyak 'jam biologi' yang berfungsi untuk mengadaptasikan makhluk hidup terhadap ritme harian (*circadian*), tahunan atau sepanjang hidup. Kematian adalah batas biologi, yang bertahan tidak mati hanyalah lini sel dan riwayat spesies. Konsepsi yang terjadi pada tiap individu di awal fekondasi (pembuahan sel telur) adalah titik nol dari 'detak jam biologi', artinya proses penuaan sudah terprogram sejak fekondasi tersebut, yang

kadang-kadang dipercepat oleh faktor lingkungan dan kejadian aksidental.

Kematian jaringan terjadi setelah kematian tubuh makhluk hidup, ditandai oleh berhentinya sistem sirkulasi yang durasinya berlainan untuk tiap jenis jaringan. Secara cepat jaringan mengalami anaerobiosis dan enzim-enzim bereaksi tak teratur, jaringan menjadi bertambah asam (pH turun) karena terjadi akumulasi metabolit yang teroksidasi parsial, misalnya membentuk asam laktat dan asam β -hidroksibutirat. Dengan menurunnya pH maka lisosom di setiap sel diaktifkan sehingga mengeluarkan berbagai jenis enzim protease yang mengurai seluruh protein, berbagai jenis enzim hidrolase yang mengurai gula dan lemak, terjadi autolisis aseptik yakni sel pecah tanpa sebab mikroba. Proses pembusukan dipercepat oleh kerja bakteri saprofit yang terdapat dalam saluran cerna dan yang berasal dari luar tubuh. Setelah jasad terkubur, masih ada mikroba atau makhluk hidup tertentu yang menggunakan biomateri dalam mayat. Dan dengan pasti seluruh molekul menjalani siklus, baik melalui siklus nitrogen atau siklus karbon, berpartisipasi dalam proses-besar pembaruan yang terjadi di alam.

2.5. Konsep biokimia tentang tubuh sakit

Tubuh makhluk hidup tersusun dari berbagai molekul yang dengan sifat alami mampu saling mengenal dan menyesuaikan satu dengan lainnya, mengikuti aturan imunitas yang ditentukan oleh struktur kimia,

berazaskan: 1) komplementaritas erat antar-permukaan; dan 2) gaya tarik menarik antara dua muatan listrik yang berlawanan. Molekul berukuran sangat besar (makromolekul) dalam tubuh makhluk hidup mengalami reaksi biosintesis (anabolik) dan reaksi peruraian (katabolik); kedua proses metabolisme tersebut menjamin perubahan kimia dapat berlangsung kontinyu di bawah pengaruh kerja protein biokatalitik yang disebut **enzim**.

2.5.1. Penyakit mematuhi aturan dan determinisme hayati

Manakala suatu organisme hidup menderita sakit, reaksi biokimia yang terjadi di dalam organ sakit akan mengalami inkoherenensi secara alamiah, namun seluruh organ, jaringan dan sel tetap mematuhi aturan fisikokimia, biologi dan biokimia. Penyakit mematuhi hukum determinisme, faktor penyebabnya akan turut menentukan efek hayati secara reproduibel dan logika biologi tetap berlaku hingga akhir stadium menjelang kematian.

Modalitas adaptasi biokimia, terutama dalam proses metabolisme pada suatu kasus penyakit, tergantung kepada faktor penyebab awalnya dan karena itu penyakit dapat dikelompokkan menjadi lima jenis, yaitu: penyakit genetik, penyakit degeneratif, penyakit pertumbuhan, penyakit infeksi dan parasit, serta penyakit traumatik-toksik-lingkungan. Dalam kasus klinik sering ditemukan gabungan lebih dari satu penyakit, misalnya penyakit degeneratif yang diikuti dengan trauma atau diawali oleh gangguan genetik.

Patobiokimia mempelajari perubahan struktur molekul, terutama metabolit yang disebabkan oleh penyakit, aturan biotransformasi yang dialami organ ataupun evolusi tubuh, dan memeriksa sejauhmana berbeda dengan keadaan normal. Konsep diagnos-tika dan terapetika selama ini dibangun berdasarkan teori dan hasil deduksi dari berbagai aspek klinik melalui catatan praktis dari hasil diagnosis dan perawatan kesehatan pasien.

Anomali biokimia merupakan keadaan karakteristik yang dapat diamati sebelum, selama dan sesudah masa sakit, ditandai dengan munculnya **lesi** (*lesion*: abnormalitas jaringan karena perubahan struktur lokal). Dengan kajian anomali biokimia dapat dikenali perbedaan antara penyakit genetik dan penyakit dapatan, serta perbedaan antara penyakit akut dan penyakit kronis.

Jika organ mengalami syok (trauma) ditandai adanya luka berupa abnormalitas jaringan, disebut **lesi makroskopik**, dapat dikenali langsung melalui pengamatan mata. Namun jika lesi disebabkan pertumbuhan mikroba, awal kerusakan jaringan hanya bisa dilihat dengan mikroskop, disebut **lesi mikroskopik**, terkadang anomali terjadi juga karena reaksi biokimia, misalnya ketiadaan proses hidroksilasi fenilalanin menjadi tirosin, keadaan itu disebut **lesi biokimia**. Lesi dapat diamati sebagai anomali kualitatif berupa perubahan struktur atau anomali kuantitatif berupa kegagalan fungsi enzim. Suatu enzim dikatakan mengalami kegagalan fungsi jika tidak dapat mengkatalisis

reaksi biokimia, sehingga substrat terakumulasi oleh karena produk reaksi tidak terbentuk. Pembuktian adanya lesi struktur dapat dilakukan dengan analisis kualitatif molekul, sedangkan adanya lesi kuantitatif dapat dibuktikan melalui penetapan kadar senyawa kimia.

Selanjutnya, penting dibedakan antara lesi primer dan lesi sekunder; lesi primer adalah kondisi awal yang menyebabkan terjadinya gangguan proses biokimia, misalnya tidak adanya enzim. Lesi sekunder merupakan kondisi lanjutan, yaitu akumulasi substrat sehingga memicu keracunan tubuh, misalnya tidak terbentuknya produk asam amino sehingga menghentikan proses sintesis protein. Lesi sekunder memperparah penyakit, terjadi komplikasi, cenderung sulit dikenali karena tersembunyi dan tidak dapat menjelaskan asal mula penyakit. Kriteria yang dapat membe-dakan lesi primer dari lesi sekunder: perbaikan lesi primer dapat mengakhiri penyakit, sedangkan perbaikan lesi sekunder tidak dapat mencegah terjadinya penyakit.

2.5.2. Penyakit genetik dan penyakit dapatan

Pada penyakit herediter, lesi primer adalah berubahnya materi genetik yang dapat terjadi karena penghapusan (delesi), perpindahan (mutasi) atau anomali lainnya yang terjadi pada DNA. Lesi primer dapat terjadi sepanjang hayat dengan berbagai ekspresi genetik yang berlainan tergantung pada spesies dan usia. Kadangkala terjadi lambat, misalnya lesi primer yang berakibat penurunan fungsi syaraf yang terjadi setelah usia 40 tahun. Sebaliknya, ada lesi primer yang sudah terjadi sejak lahir

namun dapat dipulihkan setelah menginjak usia dewasa, misalnya galaktosuria kongenital pada balita, yakni penyakit karena kegagalan jalur metabolisme yang mengubah galaktosa menjadi glukosa, keadaan tersebut masih dapat dikompensasi oleh reaksi-reaksi metabolisme yang muncul setelah tercapai maturasi organ hati.

Kajian biokimia klinik berperan penting dalam memastikan diagnosis; awal penyakit genetik terjadi karena proses biokimia, diagnosis dapat dilakukan melalui pengamatan struktur molekul konsepsi (DNA), hasil transkripsi (RNA) atau hasil translasi (peptida, protein). Mengungkap petanda penyakit non genetik juga sangat penting, termasuk yang tidak disebabkan oleh proses biokimia. Berdasarkan faktor penyebabnya, penyakit non genetik dibedakan sebagai penyakit trauma (syok, luka), penyakit infeksi (bakteri, parasit, virus), penyakit toksik (keracunan toksin dan bahan kimia berbahaya), penyakit imun dan autoimun, penyakit alergi, dan penyakit psikosomatik. Penyakit kanker dibahas secara khusus, karena kajian ilmiahnya sangat progresif, penyebabnya dapat berasal dari keracunan senyawa karsinogen atau karena fungsi tak terkendali atas suatu onkogen yang menyerupai gen virus, atau simultansi dari kedua penyebab tersebut.

Jikapun penyebab penyakit bukan merupakan proses biokimia, perkembangan suatu penyakit selalu dapat diterjemahkan dengan mengenali anomali biokimia, karena pada kenyataannya proses patologi selalu berimplikasi pada perubahan molekul dan reaksinya. Misalnya,

terjadinya luka selalu diikuti dengan fenomena hemostasis dan sikatrisasi (struktur jaringan setelah pulih dari luka) yang terdiri dari sekumpulan berbagai jenis reaksi biokimia. Atau, semua infeksi selalu menimbulkan sindroma sejumlah reaksi biokimia yang disebut inflamasi. Fenomena perubahan molekul dan reaksinya dapat dipelajari dari sudut pandang biokimia dinamik dan statik; integrasi kedua aspek tersebut memudahkan prediksi dan estimasi semilogi biokimia klinik.

Dalam diagnostika, mengungkap mekanisme munculnya penyakit perlu konsep dasar ilmiah patofisiologi yang merangkum kaidah biokimia, fisiologi, biologi molekul dan farmakologi dalam satu bahasan. Penting sekali membedakan penyakit turunan (*genetic diseases*) dan penyakit dapatan (*acquired disease*), kedua-duanya berkaitan erat, misalnya mutasi genetik yang menimbulkan perubahan metabolisme dapat dikenali dari petanda klinik berupa adanya ketidaknormalan cara makan; atau, suatu penyakit infeksi dapat muncul karena ada sifat genetik yang menyebabkan penderita tidak mampu mempertahankan diri dari paparan zat pencemar. Mekanisme dasar imunitas tubuh yang diturunkan dalam bentuk sifat genetik memungkinkan tubuh untuk dapat beradaptasi dengan lingkungan. Bahasan patofisiologinya mencakup keseluruhan domain metabolisme, tidak terbatas materi penyebab infeksi saja.

2.5.3. Penyakit akut dan penyakit kronis

Durasi penderitaan pasien akibat suatu penyakit menjadi patokan untuk mem-bedakan penyakit akut (beberapa hari/minggu), sub-akut

(beberapa minggu/ bulan) dan kronis (beberapa bulan/tahun). Dalam pandangan patofisiologi, lamanya penyakit merupakan proses evolusi yang tahap perkembangannya menjadi bahan kajian ilmiah. Penyakit akut pada umumnya disebabkan hal yang bersifat langsung dan sederhana, misalnya trauma, keracunan akut, penetrasi mikroorganisme asing ke dalam tubuh. Jika disebabkan mutasi genetik harus dipahami sebagai penyakit kronis. Hingga saat ini berbagai jenis penyakit kronis masih belum dapat dijelaskan tuntas mekanismenya, misalnya kanker, aterosklerosis dan umumnya penyakit degeneratif, demikian juga proses penuaan dan kematian dapat dikategorikan sebagai proses kronis.

Pada hampir semua kasus, penyakit kronis tidak diinisiasi oleh penyebab primer yang presisi dan unik, namun terjadi karena interaksi antara berbagai faktor penyebab yang berlangsung bertahun-tahun sebelum muncul gejala penyakit. Penyakit kronis sering diistilahkan sebagai penyakit multifaktorial, perubahan proses biokimia adalah salah satu faktor penyebab, selain faktor lain yang dapat berasal dari alam luar tubuh (infeksi, racun, defisiensi nutrisi, dll). Dari aspek diagnostika, kesulitan dalam menetapkan metodologi diagnosis karena disparitas faktor penyebab tersebut, sebab kajian eksperimen faktor infeksi tidak sama dengan kajian faktor biokimia, bahkan seringkali perlu kajian faktor genetik. Dari aspek terapeutika, durasi penyakit menimbulkan kesulitan eksperimen, relatif lebih mudah menggunakan hewan percobaan untuk menguji traumatisme ataupun infeksi akut. Sebaliknya sangat sulit untuk

kajian penyakit kronis, selain karena waktu pengamatan yang terlalu lama juga sulit mencari hewan yang dapat merepresentasikan penyakit multifaktorial sebagaimana terjadi pada tubuh manusia, reaksinya terhadap berbagai faktor tidak sama; boleh dikatakan bahwa kita belum memiliki model sistem yang tepat untuk eksperimen penyakit kronis.

2.5.4. Kajian patobiokimia

Pertemuan manusia dengan penyakit telah membuka peluang untuk memahami fungsi jalur metabolisme dengan membandingkan kondisi saat sakit (patofisiologi) dan kondisi saat sehat (normofisiologi). Contohnya, penelitian penyakit gangguan sintesis hormon membuka pengetahuan tentang peran molekul hormon sebagai *first messenger* yang penting dalam mengatur komunikasi antara sel pensекреksi hormon itu dengan sel target, yang sekalipun jauh letaknya pada organ lain. Demikian pula, kekurangan suatu vitamin dapat menunjukkan adanya jalur metabolisme yang dipengaruhi oleh kondisi kekurangan nutrisi.

Banyak penyakit yang karakternya diketahui berdasarkan mekanisme yang dijelaskan dengan teori biokimia, misalnya penemuan siklus hidup virus, termasuk propagasi dan replikasinya, merupakan fenomena alam yang terungkap dari riset biokimia virologi. Penemuan faktor pertumbuhan (*growth factor*), termasuk kajian struktur dan mekanisme kerjanya, serta analoginya dengan urutan kode gen virus, telah mengungkap banyak hal tentang fenomena sel kanker. Diketahui, munculnya sel kanker disebabkan jika terjadi proses aktivasi tiga jenis gen:

pertama, gen yang menyebabkan perubahan morfologi sel serta hilangnya daya fiksasi sel kepada jaringan ikat dan pembentukan faktor pertumbuhan dalam jumlah yang berlebihan; kedua, meningkatnya respon sel terhadap faktor pertumbuhan dan menimbulkan proses yang bersifat kekal; ketiga, terjadinya metastasis yaitu propagasi materi pembawa penyakit hingga menjangkau jarak yang sekalipun jauh. Mutasi berbagai jenis onkogen misalnya, dipengaruhi oleh faktor karsinogen yang masuk dari lingkungan luar tubuh atau akibat perpindahan segmen DNA, sehingga onkogen tunduk di bawah kendali gen aktivator, hal tersebut menjelaskan bahwa terjadi kelainan fungsi pada *silent oncogen*.

Inflamasi (radang) juga sangat tergantung kepada mekanisme biokimia yang berujung pada terjadinya komplikasi, kerap kali dikenal berupa infeksi atau trauma. Dilaporkan, dua diantara tiga pasien yang dirawat di rumah sakit mengalami sekurang-kurangnya sindroma inflamasi, kadangkala diikuti kondisi gawat. Inflamasi memicu pembentukan jaringan serat penyembuh luka (sikatrasi), kadang jumlahnya terlalu banyak, mendesak organ lain dan mengacaukan fungsinya; kondisi hiperfibrosis seperti ini menimbulkan usang jaringan.

Salahsatu bentuk usang jaringan yang terjadi secara plurifaktorial yang sulit dikenali adalah aterosklerosis (*sclerose*: pengerasan zat atau hilangnya fleksibilitas). Sklerosis sering terjadi pada pembuluh arteri darah yang diawali dengan penumpukan kolesterol terselaputi serat; hilangnya kelenturan dinding pembuluh menjadi penyebab gangguan

sirkulasi dan berakhir dengan penyumbatan saluran darah. Banyak faktor penyebab aterosklerosis kini telah diketahui dan bahkan berulang kali diingatkan dalam setiap upaya mensosialisasikan pemahaman paradigma sehat. Proses biokimia atero-sklerosis tergantung kepada faktor-faktor sbb: sekresi platelet darah, faktor pembeku darah, metabolisme lemak, transpor lemak dalam bentuk lipoprotein darah, hiperaktivitas sel otot polos pembentuk arteri, dan hipersintesis yang menghasilkan kolagen.

Patobiokimia adalah ilmu yang menjelaskan tentang berbagai lesi yang mengawali terjadinya penyakit, bagaimana terjadinya proses induksi lesi sekunder dan bagaimana evolusi terjadi pada faktor-faktor biokimia. Aplikasi yang penting dari ilmu ini adalah keandalannya dalam memprediksi pada tahap dini tentang bakal munculnya suatu penyakit berdasarkan data yang diperoleh dari hasil pemeriksaan laboratorium, baik dengan mengetahui sifat kimia senyawa petanda penyakit atau penggunaan data patofisiologi sebagai dasar untuk menentukan tahapan penyembuhan pasien.

Laboratorium diagnostik memerlukan saintis biokimia klinik untuk dapat lebih memahami penyakit dari aspek pengenalan anomali biokimia, yang ditafsirkan dari munculnya molekul yang strukturnya abnormal, kuantitasnya di dalam darah, urin atau jaringan. Setiap penyakit menunjukkan modifikasi biokimia yang berbeda-beda, sehingga berdasarkan petanda biokimia dapat dideduksi jenis penyakitnya.

Dengan melakukan pemeriksaan kadar dan memastikan karakter suatu molekul, para saintis biokimia dapat membantu dokter dalam menegakkan diagnosis dan menjelasuraikan tanda-tanda biokimia suatu penyakit.

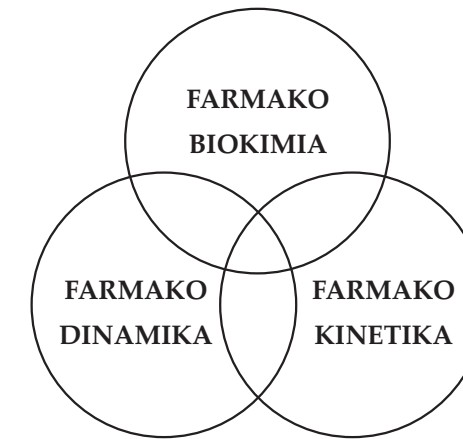
Kajian tentang tanda-tanda penyakit mengikuti aturan semilogi; maka terdapat subdisiplin ilmu yang melengkapi patobiokimia dalam biokimia klinik, yaitu **biokimia semilogi**, bidang kajian utamanya adalah menjamin kemampuan untuk memastikan tanda-tanda biokimia yang dapat digunakan untuk menetapkan diagnosis penyakit, serta memantau kemajuan penyembuhan pasien hingga mencapai kondisi normal dan memulihkan kualitas hidupnya.

Selanjutnya, untuk memahami bagaimana mekanisme penyembuhan pasien diperlukan subdisiplin **biokimia farmakologi** yang berdasarkan teori mekanisme kerja obat, mempelajari fiksasi ligan (molekul obat, nutrisi, toksin dan senyawa eksogenik lainnya) terhadap reseptor hayatinya, serta menjelaskan konsep modifikasi aktivitas enzim di dalam sel berdasarkan intervensi senyawa eksogen.

3. PATOBIOKIMIA SEKRESI ASAM LAMBUNG

Pada hampir semua proses di dalam tubuh manusia, konsep biokimia menjadi dasar kajian mekanisme interaksi molekul aktif untuk bisa lebih memahami fenomena farmakodinamika dan farmakokinetika. Dalam

perkembangannya yang cepat, riset farmakologi banyak mengandalkan komplementaritas dari tiga bidang riset seperti digambarkan dalam ilustrasi di bawah ini.



Dengan pendekatan tiga bidang riset tersebut, aktivitas biologi suatu molekul aktif dapat dibuktikan secara ilmiah dan kerap kali menginisiasi lahirnya obat baru. Integrasi pendekatan biokimia dinamik dan biokimia statik di bidang iptek kedokteran dan farmasi telah mendorong lahirnya berbagai inovasi dan invensi di bidang riset produk terapeutik (obat), nutrisi, kosmetik dan reagensia diagnostik.

Sebagai bagian dari saluran gastrointestinal, lambung merupakan 'bagian luar tubuh yang terdapat di dalam tubuh', di mana permukaan bagian luarnya dilapisi sel-sel epitel mukosa yang tersusun oleh banyak vaskularisasi, dialiri cairan yang dikendalikan oleh sistem limfatik, penuh jejaring syaraf parasimpatik dan simpatik.

Suatu model kajian biokimia misalnya, dapat menjelaskan bagaimana

sel-sel epitel yang membentuk lapisan mukosa lambung dapat melakukan koordinasi untuk mengatur kualitas dan kuantitas nutrisi, yang diperlukan untuk menjalankan siklus metabolisme dan mempertahankan tubuh dari invasi materi eksogen.

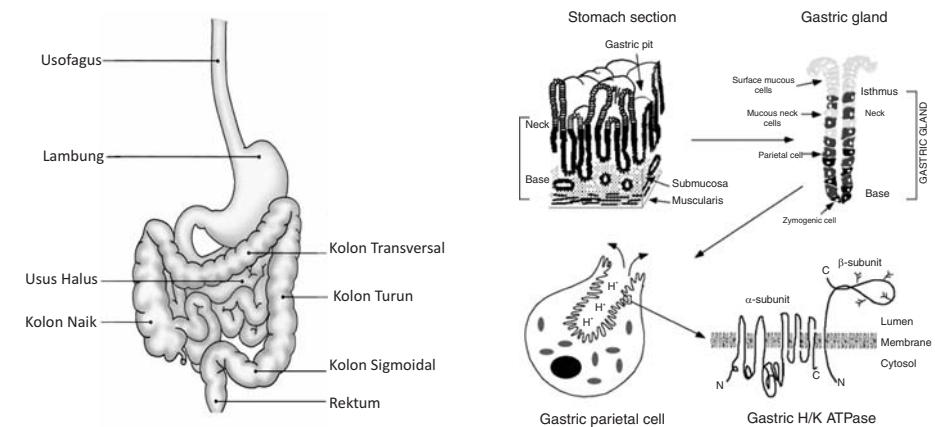
Proses pencernaan diawali dengan masuknya makanan melalui mulut menuju lambung untuk dicerna dengan cairan lendir, asam hidroklorida dan enzim-enzim protease yang dikeluarkan dari sel-sel epitel lambung, selanjutnya nutrisi memasuki usus halus untuk diabsorpsi secara selektif melalui sel-sel epitel usus menuju ke dalam pembuluh kapiler darah.

3.1. Kajian fisiologi lapisan epitel mukosa lambung

Saluran gastrointestinal merupakan organ tubuh yang kaya dengan kelenjar endokrin, melepaskan lebih dari 30 hormon peptida dengan mekanisme kerja berlainan, mengatur proses fisiologi dan bekerja pada beragam jenis jaringan, termasuk kelenjar eksokrin, otot polos, dan sistem syaraf perifer. Kebanyakan hormon tersebut memiliki kepekaan yang tinggi terhadap kandungan nutrisi dalam usus, kini menjadi target riset farmakologi untuk pengegaan obesitas (M.K. Badman, J.S. Flier, 2005).

Lapisan mukosa di sepanjang saluran cerna merupakan sumber kelenjar yang paling panjang di dalam tubuh; kelenjar mukosa terkonsentrasi paling banyak di bagian tengah lambung, yang disebut fundus. Lambung manusia dewasa mempunyai tidak kurang dari 35.000

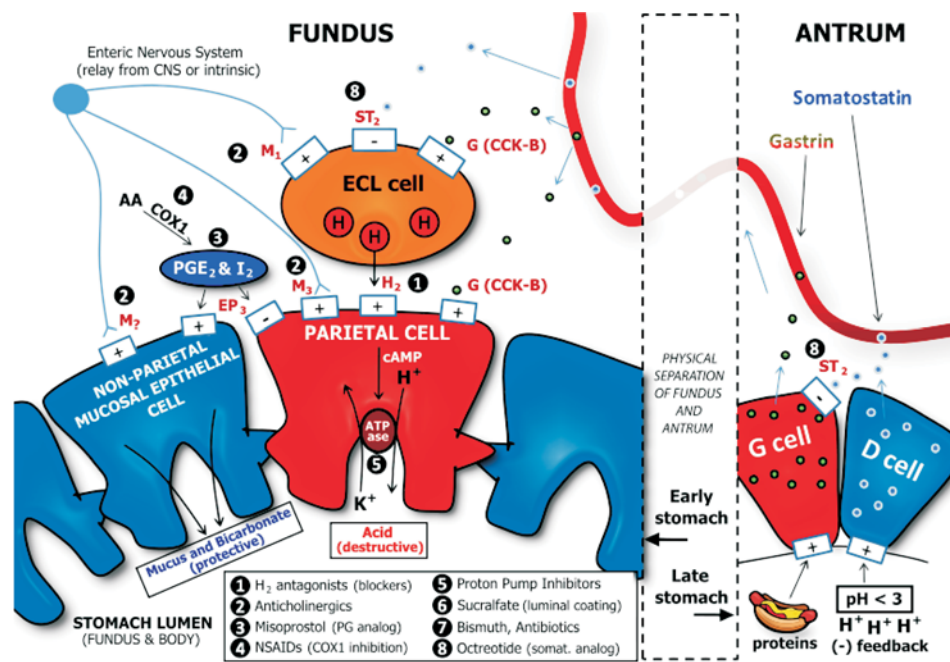
kelenjar mukosa yang setiap harinya mampu memproduksi sekitar 1,5-2,5 liter cairan lambung. Di dalam setiap saluran kelenjar tersebut terdapat berbagai jenis sel yang fungsinya sangat terspesialisasi dan siap memberikan respon terhadap stimulus dengan cara mensekresikan asam hidroklorida (HCl), faktor-faktor intrinsik, zimogen (protein bakal enzim), mukus (lendir), ion-ion mineral dan hormon.



Gambar 5. Saluran gastrointestinal manusia, anatomi lapisan epitel dan kelenjar mukosa lambung

Sel-sel epitel lambung yang utama terdiri dari: 1) **Sel mukus** (sel lendir), menempati bagian paling luar berada pada leher kelenjar fundus, melepaskan cairan mukus yang kaya dengan glikoprotein musin, berfungsi sebagai protektor dan lubrikan. 2) **Sel parietal**, menempati bagian tengah kelenjar fundus, berperan melepaskan HCl dalam keadaan sangat pekat (sekira 140 mM), konsentrasinya di lambung disesuaikan dengan keperluan proses pencernaan. 3) **Sel pepsin** (sel prinsipal),

menempati bagian dasar kelenjar fundus, melepaskan pepsinogen yakni prekursor enzim proteolitik pepsin, sangat diperlukan untuk katalisis peruraian protein makanan. Selain tiga sel tersebut masih terdapat jenis **sel mukoid fundus** yang mensekresikan sejumlah kecil asam karbonat, **sel D antrum** yang mensekresikan somatostatin dan **sel G antrum** yang mensekresikan gastrin; kedua hormon peptida tersebut masuk dan terdistribusi ke dalam pembuluh darah.



Gambar 6. Berbagai determinan pada proses sekresi asam lambung.
(http://en.wikipedia.org/wiki/File:Determinants_of_Gastric_Acid_Secretion.svg)

Sekresi lambung merupakan proses yang kompleks, sel parietal memanfaatkan pembentukan asam karbonat untuk melepaskan ion H⁺, selanjutnya dikeluarkan ke dalam lumen lambung. Sisanya berupa ion

bikarbonat kembali ke dalam plasma darah, terjadi alkalinisasi pasca makan, namun pH tersangga dalam batas fisiologi oleh sistem bufer plasma darah. Ion klorida yang berasal dari NaCl menyertai proton (H⁺) sehingga cairan lambung menjadi sangat pekat (HCl 0,1 molar, pH=1) mampu mendestruksi sel-sel bakteri yang terbawa dalam makanan, dan mencerna makanan supaya mudah diurai oleh enzim. Pepsinogen diaktifkan cukup dengan sedikit molekul pepsin yang tersisa dalam lambung, selanjutnya diaktifkan oleh HCl. Pencernaan protein dimulai oleh pepsin yang secara tidak spesifik memotong protein menjadi patahan besar peptida; sedangkan pencernaan lemak dimulai oleh lipase yang dilepaskan oleh dinding lambung dalam jumlah sangat sedikit, selanjutnya dalam duodenum oleh lipase dari pankreas.

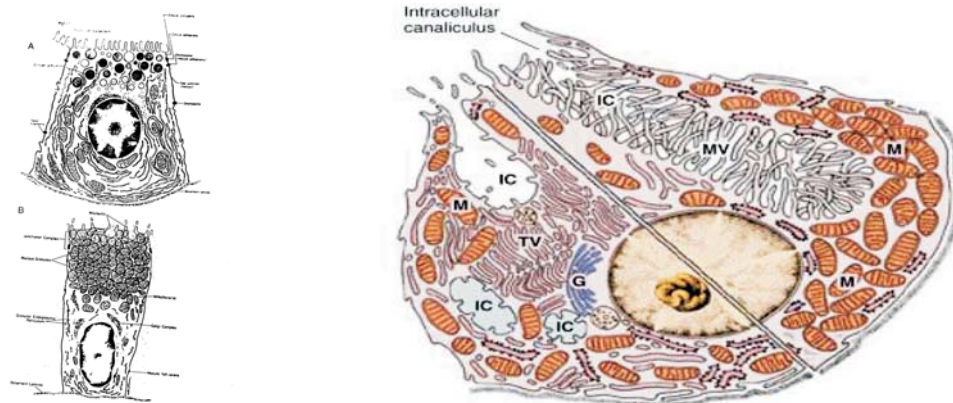
Sebenarnya sinergi pepsin dan HCl sangat berpotensi mendegradasi sel epitel lambung, namun permukaan sel epitel yang menghadap ke lumen lambung dilapisi dengan molekul musin, suatu glikoprotein lendir yang kaya dengan karbohidrat, merupakan sistem pertahanan resisten terhadap daya cerna pepsin dan melindungi permukaan sel yang ditutupinya.

Faktor-faktor fisiologi, konsentrasi proton (pH), garam empedu, cairan pankreas, volume dan kandungan lendir dan cairan ion dapat memodifikasi molekul obat dan nutrisi dalam hal kelarutan, laju disolusi, waktu transit, dan transpor lewat membran plasma. Kandungan mikroba saluran cerna dapat menjadi penghalang metabolisme, sirkulasi hepatic,

dan penghantaran produk formulasi obat yang melalui usus besar. Perbedaan interspesies dalam hal dimensi dan aktivitas propulsi saluran cerna juga menunjukkan ada perbedaan waktu transit nutrisi dan sediaan obat.

3.2. Eksplorasi patobiokimia lambung

Gangguan fungsi lambung dipelajari sejak tahun 1777 Stevens melakukan kajian aktivitas proteolitik sekresi lambung manusia. Tahun 1842, Prout pertama kali melakukan pengujian kadar asam hidroklorida, dan tahun 1871, von Leube pertama kali menerapkannya pada kasus klinik. Sejak itu eksplorasi tersebut tidak banyak membuahkan hasil penemuan yang berarti, baru kemudian di abad ke-20 terjadi peningkatan pengetahuan yang banyak mengungkapkan mekanisme fisiologi dan biokimia sistem sekresi dan regulasi kelenjar lambung, yaitu kegiatan riset yang melibatkan peran hormon peptida: gastrin, kolesistokinin (CCK), somatostatin, sekretin.



Gambar 7. Anatomi sel parietal (A) dan sel mukosa (B) lambung

Molekul konstituen utama kelenjar lambung terdiri dari: glikoprotein (lendir, mukus); asam klorida; enzim proteolitik (pepsin) dan enzim lain seperti lipase (aktivitas lemah) yang mengkatalisis hidrolisis trigliserida dari asam lemak berantai pendek atau sedang; anion (klorida dan karbonat), kation (kalsium dan magnesium), jika sekresi asam lambung sangat tinggi akan terdapat banyak ion natrium.

Status kekurangan asam lambung dinyatakan jika pH 4,5 baik dengan atau tanpa aktivitas pepsin; keadaan itu terjadi jika hanya sedikit histamin menstimulasi melalui reseptor H₂ yang ditransduksi ke pembentukan cAMP di dalam sel parietal. Pada kondisi pH 7,5-8,5 sekresi asam lambung tidak dapat lagi distimulasi dengan suntikan histamin ataupun insulin, sehingga kehilangan sifat asam tersebut diikuti pertumbuhan bakteri dan produksi asam laktat. Diagnosis biokimia sulit dilakukan untuk kasus hipersekresi asam lambung yang disertai hiperasiditas karena ada efek bufer dari sekresi mukus. Observasi endoskopik merupakan cara praktis untuk mendiagnosis kerusakan lapisan mukosa lambung.

Gastritis akut dapat terjadi karena makan zat beracun (soda api, hipoklorit, larutan asam, sublimat) atau karena infeksi lambung (oleh *Helicobacter pylori*). Gastritis kronis terjadi karena medikasi dan nutrisi yang merusak, misalnya kelebihan minum alkohol atau rokok, penggunaan obat jangka panjang seperti aspirin dan derivat salisilat. Bila gastritis terjadi komplikasi dengan hepatitis akan diproduksi senyawa beracun yang dapat merusak sel epitel hingga usofagus, pada kasus

gastritis atropik dapat muncul gejala anemia pernisirosa.

Sindrom Zonger-Ellison adalah kasus hipersekresi asam lambung, sering terjadi jika terdapat tumor pankreas yang mensekresikan gastrin berlebihan, menyebabkan hipertropi sel parietal lambung. Kelebihan asam lambung dapat menimbulkan multi ulkus yang ditemukan di lambung, duodenum dan jejunum disertai dengan berbagai gangguan pencernaan. Sel tumor di kelenjar tiroid dan korteks ginjal dapat mensekre-sikan gastrin. Penyembuhan tumor dilakukan dengan pembedahan, sedangkan hiper-sekresi asam lambung banyak diatasi dengan pemberian obat golongan antihistamin H2 dan inhibitor pompa proton.

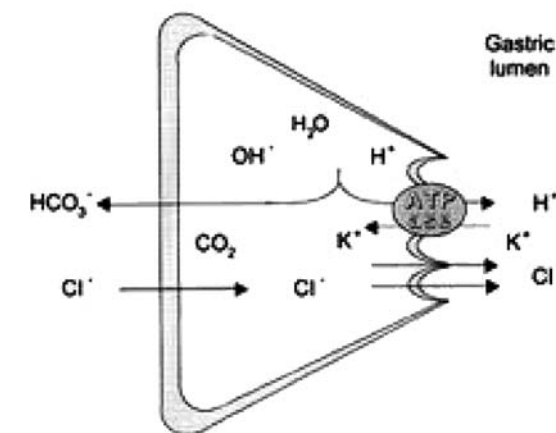
Penyakit Menetrier terjadi akibat penipisan berlebihan pada lapisan mukosa lambung disertai hipertropi kelenjar pensekresi mukus berlebihan tanpa perubahan produksi pepsin. Kejadian hipersintesis protein menimbulkan deviasi komposisi asam amino dalam tubuh karena terjadi penurunan sintesis protein oleh hati, diikuti penurunan konsentrasi protein plasma dan muncul udem karena turunnya tekanan onkotik. Dalam keadaan parah terjadi abnormalitas di mana albumin plasma dapat menembus ke dalam lambung, lendir dalam jumlah banyak akan sulit dicerna dan terakumulasi di dalam lambung. Penyakit ini dapat terkomplikasi dengan perdarahan dan pembentukan sel kanker.

Kasus kanker yang paling sering terjadi pada manusia dewasa adalah adenoma, gastritis atropis, penyakit Menetrier, anemia Biermer. Biasanya

diawali dengan gejala dispepsia, badan menjadi kurus, diikuti munculnya ganglion Troisier, terdeteksi jumlah kecil darah dalam feses, kemudian hematosi, mieloma, dan tumor membesar jika tidak segera diangkat.

3.2.1. Pompa proton dan inhibitor pompa proton

Sekresi asam lambung (HCl) terjadi karena adanya proses pertukaran ion, yaitu masuknya ion kalium (K^+) ke dalam sel parietal ditukar dengan keluarnya proton (H^+) ke lumen lambung, proses tersebut difasilitasi oleh kompleks enzim H^+,K^+ -ATPase yang secara populer disebut pompa proton.



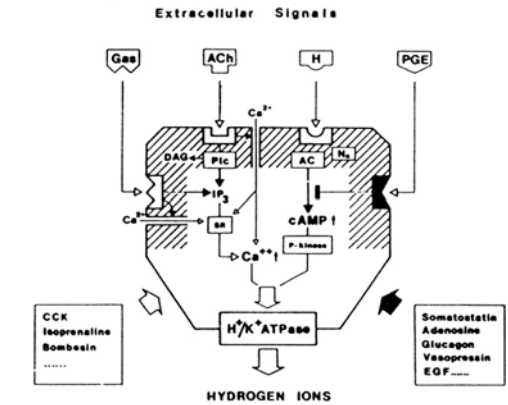
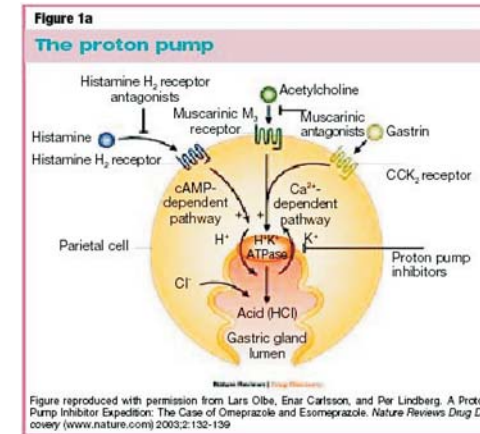
Gambar 8. Mekanisme sekresi HCl oleh sel parietal lambung

Berkurangnya HCl dalam lambung membantu proses penyembuhan tukak duodenum dan mengurangi rasa sakit dalam lambung saat mencerna makanan. Oleh karena itu intervensi farmakologi banyak diarahkan untuk mendesain obat-obat yang menekan sekresi asam

lambung; tetapi perlu diperhatikan, berkurangnya HCl lambung menurunkan efektivitas absorpsi beberapa nutrisi, terutama kalsium (Ca).

Desain molekul obat semula diarahkan untuk menghambat efek tiga sekretagog, yaitu histamin, asetilkolin dan gastrin (kolesistokinin, CCK2), pada masing-masing reseptornya di permukaan membran basal sel parietal, golongan obat tersebut dikenal dengan nama antihistamin H₂, antimuskarinik dan antikoledistokinin, atau antagonis reseptor membran basal. Namun setelah itu berkembang pesat penggunaan golongan molekul obat yang bekerja langsung pada reseptor yang menghambat kerja pompa proton yang terdapat pada membran apikal sel parietal.

Hasil kajian penggunaan inhibitor pompa proton jangka lama terhadap 135.000 pasien berusia ≥ 50 tahun, menunjukkan resiko 2,6 kali kemungkinan terjadi patah tulang pinggul jika mendapat dosis tinggi selama lebih dari satu tahun, sedangkan pasien yang mendapat dosis rendah selama 1-4 tahun memiliki resiko 1,2 – 1,6 kali. Resiko patah tulang meningkat kemungkinan karena penurunan asam lambung menyebabkan turunnya jumlah kalsium terlarut dalam lambung, atau inhibitor pompa proton mempengaruhi *breakdown* dan *rebuilding* tulang melalui pengaruh produksi asam dalam osteoklas.



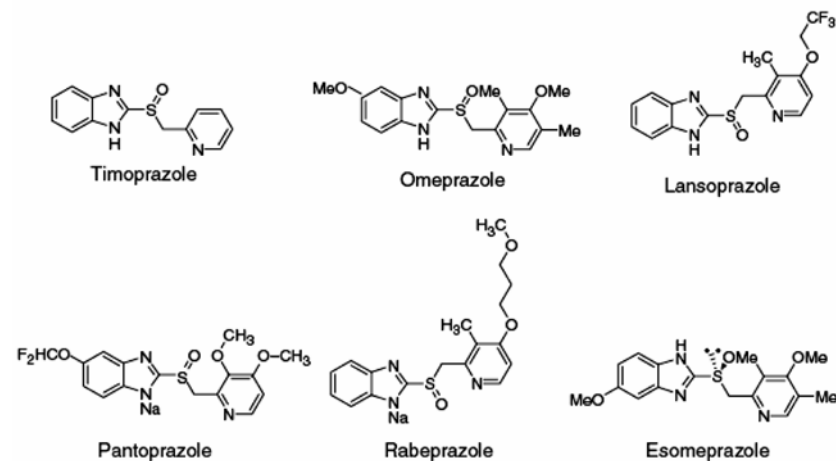
Gambar 9. Mekanisme inhibisi sekresi asam pada pompa proton
([www.google.co.id/search?q=gastric acid secretion parietal cell](http://www.google.co.id/search?q=gastric+acid+secretion+parietal+cell))

Inhibitor pompa proton (*proton pump inhibitors, PPI*) adalah golongan obat yang memiliki aktivitas utama menghambat sekresi asam lambung secara langsung pada pompa proton, yaitu menghentikan secara ireversibel kerja biokatalitik enzim H⁺/K⁺-ATPase sehingga lambung tidak memperoleh sekresi HCl. Lokasi enzim tersebut terletak pada membran apikal, yakni pada ujung proses sekresi asam lambung, hingga inhibisi oleh pompa proton sangat ideal dan mampu mengurangi hingga 99% dari total sekresi asam lambung, jauh lebih efektif daripada obat yang bekerja sebagai antagonis reseptor membran basal. Struktur kimia inhibitor pompa proton banyak diturunkan dari molekul benzimidazol, namun terdapat pula hasil penelitian yang menyatakan senyawa turunan imidazopiridin lebih efektif sebagai anti sekresi asam lambung.

Inhibitor pompa proton dikonsumsi dalam bentuk molekul

bermuatan netral (lipofilik) yang tidak aktif namun mudah menembus membran basal sel parietal menuju kompartemen kanalikulus yang banyak mengandung proton dan keasamannya sangat tinggi. Di dalam medium sangat asam molekul tersebut mengalami reaksi protonasi dan penyusunan-ulang, berubah menjadi bentuk aktif yang terikat secara kovalen dan ireversibel pada reseptor yang terdapat pada sistem enzim H^+/K^+ -ATPase sehingga aktivitas pompa proton terhenti.

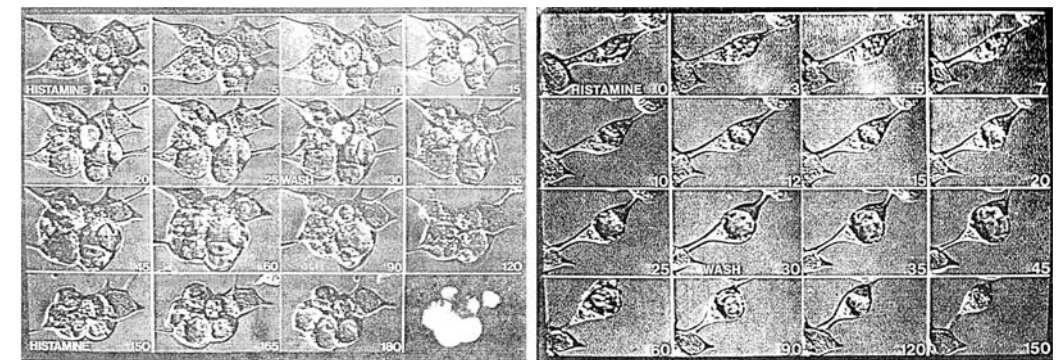
Pada umumnya efek yang tidak diharapkan dari inhibitor pompa proton dapat ditoleransi oleh sistem tubuh, yang sering terjadi adalah sakit kepala, muntah, diare, sakit perut, lelah, pusing; aksiden efek jangka pendek seperti ruam, gatal, kembung perut, sembelit, termasuk jarang ditemukan. Namun pemakaian jangka panjang dapat menurunkan absorpsi sianokobalamin (vitamin B_{12}), dan kasus yang jarang terjadi antara lain idiosinkrasi seperti eritema multiformis, pankreatitis, sindroma Steven Johnson dan nefritis interstisial akut.



Gambar 10. Perbedaan struktur molekul omeprazol dengan derivatnya

Pemakaian antagonis reseptor H_2 yang dikombinasikan dengan inhibitor pompa proton dapat beresiko terjadinya pneumonia dapatan dari komunitas. Diduga akibat penurunan kadar asam lambung yang sangat tajam menyebabkan ketidakmampuan tubuh untuk mengeliminasi mikroorganisme patogen. Untuk pasien yang mempunyai resiko tinggi terhadap pneumonia hanya boleh diberikan inhibitor pompa proton dalam dosis rendah dan jika benar-benar dibutuhkan saja.

Sebagai obat anti sekresi lambung omeprazol memiliki dua mekanisme, yaitu menghambat enzim H^+,K^+ -ATPase dan menghambat enzim karbonat anhidrase yang terdapat di permukaan lapisan mukosa lambung, kemungkinan kedua enzim tersebut merupakan 'kopling pasangan-kerja', mekanisme ini menjelaskan bahwa pengobatan dengan senyawa turunan benzimidazol jauh lebih efektif dibandingkan dengan terapi lainnya (Puscas, 1999).



Gambar 11. Dinamika perubahan bentuk sel parietal saat distimulasi dengan histamin secara *in vitro*, angka menyatakan waktu pengamatan (menit) dengan videomikroskop fluoresensi. Seri gambar tersebut menunjukkan selama sekresi asam terjadi reorganisasi membran sel parietal tunggal dalam kultur primer (Mangeat, 1990).

Bentuk aktif omeprazol (struktur sulfenamida) secara selektif menghambat kerja enzim karbonat anhidrase IV tanpa memodifikasi aktivitas isoenzim yang terdapat juga dalam ginjal dan paru; membuktikan bahwa omeprazol bersifat spesifik untuk organ lambung (Puscas, 1999). Sedangkan indometasin, suatu inhibitor enzim siklooksigenase, mengaktifkan enzim karbonat anhidrase dan menjadi antagonis asetazolamida, suatu inhibitor karbonat anhidrase. Ada dua hipotesis tentang peran karbonat anhidrase dalam menjaga kesetimbangan asam-basa lambung: a) aktivasi enzim karbonat anhidrase sebagai hasil induksi indometasin menyebabkan perubahan aktivitas siklooksigenase; atau b) perubahan aktivitas siklooksigenase memicu sintesis prostaglandin (Puscas, 2001).

Molekul vasodilatif seperti prostaglandin (PGE1, PGE2 dan PGI2) menghambat enzim karbonat anhidrase, menunjukkan bahwa enzim tersebut berperan besar pada proses inhibisi sekresi asam lambung, selain itu prostaglandin juga meningkatkan aliran darah di dalam lapisan mukosa lambung. Obat anti-inflamasi non-steroid (*non steroid anti inflammatory drug*, NSAID) mengaktifkan secara non-kompetitif dua isoenzim karbonat anhidrase (CA-I dan CA-II), menurunkan aktivitas siklooksigenase dan mereduksi pembentukan prostaglandin.

Penambahan histamin dan kalsium pada pemberian NSAID mengamplifikasi efek aktivasi NSAID terhadap enzim CA-II. Kombinasi NSAID dengan PGE2 atau asetazolamida menurunkan aktivasi CA-I dan

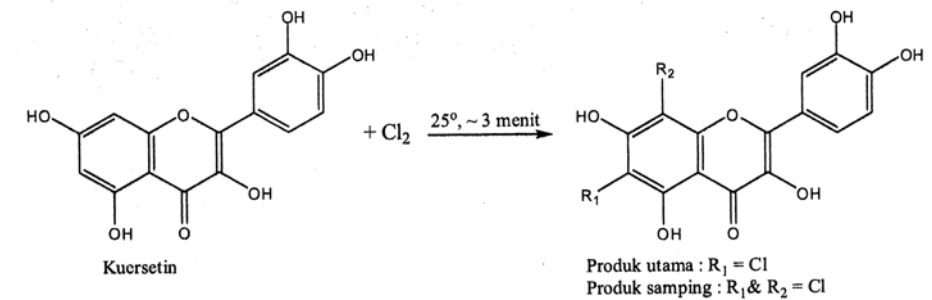
CA-II yang terinduksi oleh NSAID; sedangkan indometasin meniadakan efek inhibisi asetazolamida terhadap enzim CA-I dan CA-II. Data tersebut menunjukkan ada korelasi terbalik antara karbonat anhidrase dan siklooksigenase, di mana aktivasi karbonat anhidrase diikuti dengan penurunan aktivitas siklooksigenase, penurunan yang dicapai dengan berubahnya pH yang terinduksi oleh aktivitas karbonat anhidrase. Dalam hal ini inhibisi siklooksigenase terjadi melalui karbonat anhidrase karena perbedaan pH (Puscas, 1996). 1) Kopling oksida nitrat terhadap aspirin atau naproksen mencegah kerusakan lambung yang terinduksi etanol, mungkin disebabkan oleh meningkatnya mikrosirkulasi lambung yang dimediasi oleh pelepasan berlebih dan kerja oksida nitrat, atau mungkin untuk mengkompensasi defisiensi prostaglandin yang terinduksi oleh molekul NSAID; 2) molekul NSAID golongan oksida nitrat, tidak seperti NSAID klasik, tidak mempengaruhi lapisan utuh mukosa lambung dan tidak dapat menekan penyembuhan tukak yang sudah terbentuk (Brzozowski, 2000).

Dua isoenzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) merupakan enzim kunci pada biosintesis prostaglandin; COX-1 mengatur fungsi normofisiologi, sedangkan COX-2 memediasi reaksi-reaksi patofisiologi seperti inflamasi; perlindungan integritas mukosa lambung merupakan kerja khusus COX-1. Molekul inhibitor selektif COX-1 tidak menimbulkan kerusakan mukosa, meskipun pembentukan prostaglandin dalam lapis mukosa dihambat hingga maksimum.

Pemberian inhibitor COX-1 dan inhibitor COX-2 sekaligus menginduksi kerusakan berat pada lambung; artinya dalam lapisan mukosa yang sehat COX-1 dan COX-2 harus dihambat supaya efek ulserogenik dapat dicegah. Sedangkan pada lambung yang diberi tantangan asam, inhibisi terhadap COX-1 saja akan diikuti terjadinya luka sesuai dengan besarnya dosis yang diberikan, dan akan semakin parah jika aktivitas COX-2 juga dihambat, demikian pula jika *up-regulation* ekspresi COX-2 yang terinduksi asam dicegah dengan penambahan deksametason.

Dalam paparan asam yang disertai dengan penekanan pembentukan oksida nitrat atau defungsionalisasi saraf aferen, inhibitor COX-2 mengakibatkan luka berat pada lambung. Reperfusi iskemia pada arteri lambung akan meningkatkan level mRNA pembentuk COX-2 tapi tidak untuk mRNA pembentuk COX-1. Pemberian deksametason selaku inhibitor COX-2 meningkatkan rusaknya mukosa yang terinduksi reperfusi iskemia hingga 4 kali lebih parah, efek ini dapat dicegah dengan pemberian 16,16-metil-PGE2. Selanjutnya, inhibitor COX-2 menunjukkan efek antagonis terhadap berbagai efek protektif yang muncul akibat adanya iritan atau setelah diberikan perfusi pepton intragastrik. Alhasil, ekspresi COX-2 meningkat selama terjadi tukak lambung, inhibitor COX-2 memperlambat penyembuhan tukak lambung dan menurunkan pertumbuhan sel epitel, angiogenesis dan pematangan jaringan granular sebesar efek yang diberikan oleh NSAID. Hal tersebut menunjukkan bahwa COX-2 memiliki peran penting bagi pertahanan mukosa lambung (Peskar, 2001).

3.2.2. Eksplorasi bahan alam: kuersetin



Gambar 12. Reaksi sintesis 6-klorokuersetin yang mempunyai efek proteksi mukosa lambung (Gusdinar, 2009)

Kuersetin (3,5,7,3',4'-pentahidroksiflavon), suatu senyawa glikosida flavonoid, merupakan molekul yang saat ini banyak sekali diteliti oleh para peneliti di seluruh dunia, diawali sejak Albert Szent-Gyorgyi (Nobel Prize 1937) menemukan vitamin C dan beberapa senyawa flavonoid. Dikenali sebagai pigmen tumbuhan, flavonoid adalah senyawa polifenol yang terdistribusi luas dalam berbagai buah dan sayuran, terdapat dalam daun, kulit batang, biji, dan bunga. Sumber alam kuersetin di antaranya terdapat di dalam sayuran hijau, berries, bawang, parsley, polong, teh hijau, buah jeruk dan anggur merah. Aktivitasnya menyerupai vitamin C bahkan seringkali memberikan efek sinergistik; kedua-duanya bermanfaat bagi tumbuhan sebagai antioksidan yang melindungi tumbuhan dari perubahan iklim (angin, hujan, suhu, sinar matahari).

Flavonoid diperlukan oleh tubuh manusia, seperti halnya vitamin, senyawa tersebut tidak dapat disintesis oleh tubuh manusia dan harus

dicukupi oleh diet dan suplemen nutrisi. Kuersetin memiliki aktivitas tertinggi di antara flavonoid lainnya, biasa digunakan dalam terapi alergi, termasuk asma dan demam, ekzema, dan bintik-gatal. Namun demikian terbukti juga sebagai obat pada terapi pirai (*gout*), radang pankreas dan radang prostat, dan kasus inflamasi lain. Di bidang industri bahan baku farmasi, kuersetin menjadi molekul dasar untuk pengembangan senyawa obat antiinflamasi.

Kuersetin juga digunakan sebagai molekul untuk antikanker, kombinasi dengan molekul kemoterapeutik lain dapat menurunkan resiko terjadinya katarak pada mata. Kuersetin sebagai antioksidan digunakan untuk memberikan efek proteksi lambung, dan menghambat terjadinya kanker. Kemampuan kuersetin menghambat produksi leukotrien pada kasus inflamasi, menjanjikan lahirnya senyawa-senyawa antiinflamasi non steroid.

Kuersetin berperan dalam mencegah kerusakan dan kematian sel akibat reaksi oksidasi, menyapu radikal oksigen (Bors,1990, Park, 2003), mencegah peroksidasi lemak (Laughton,1991) dan mengikat ion logam (Afanasev,1989). Dengan pemberian per oral 50-500 mg per hari (Deschner,1991), kuersetin hanya sedikit terabsorpsi dalam saluran cerna dan tidak mengganggu organ (Yoshida,1990, Murota,2003). Telah dibuktikan, peran preventif kuersetin sebagai anti oksidan penghambat peroksidasi lemak dalam mencegah lesi lambung (Coskun, 2004); dan peran turunan kuersetin, yaitu 6-kloro-kuersetin sebagai antioksidan

dalam mencegah tukak lambung (Gusdinar, 2009).

Dari 80 flavonoid (flavon, flavanon, isoflavon, antosianidin) yang telah diteliti secara *in vitro*, terdapat beberapa yang menunjukkan efek anti sekresi asam lambung dengan menghambat katalisis enzim H^+,K^+ -ATPase secara kompetitif terhadap ATP dan secara non kompetitif terhadap K^+ , level fosforilasi *steady-state* diinhibisi oleh kuersetin sesuai tingkat dosisnya dengan $IC_{50} = 4,5 \mu M$, menunjukkan bahwa kuersetin mereduksi ambang enzim terfosforilasi secara kompetitif terhadap ATP dan oleh karenanya menghambat aktivitas H^+,K^+ -ATPase (Bors,1990). Dari penelitian menggunakan lambung babi terbukti kuersetin menghambat aktivitas enzim H^+,K^+ -ATPase ($IC_{50} = 2,3 \mu M$) dan enzim p-nitrofenil fosfatase (K^+ -pNPPase, $IC_{50} = 6,0 \mu M$). Pola hidrosilasi menjadi determinan penting pada potensi inhibisi tersebut, efek inhibitor hanya terjadi hingga maksimum empat gugus hidroksil, jika berlebih tidak menunjukkan efek (Murakami,1999).

Kanker lambung menempati posisi keempat paling ganas dan posisi kedua penyebab kematian akibat kanker di seluruh dunia, namun masih terkendala oleh keterbatasan diagnosis awal dan kekurangan prognosis. Sepanjang 15 tahun terakhir telah banyak diteliti mekanisme karsinogenesis lambung dan perkembangan meta-stasisnya, memanfaatkan teknik genomik, transkriptomik dan proteomik, yang secara seksama dapat menduga terjadinya kerusakan molekul terkait dengan karsinogenesis dan progresivitas tumor. Semakin banyak dipahami

patologi molekul dan patogenesis kanker lambung akan mempercepat berkembangnya riset diagnostik molekuler dan target-target terapi pasien (Park, 2003).

4. FOKUS RISET DAN PENDIDIKAN

4.1. Pengembangan riset

Penulis mengelola keilmuan biokimia diagnostika dan terapetika yang mengintegrasikan konsep biokimia dinamik dan statik dalam kegiatan riset dan pengembangan pembelajaran biokimia medik dan biokimia klinik bagi mahasiswa farmasi. Tema riset yang menjadi fokus kajian di Laboratorium Kimia Klinik Sekolah Farmasi ITB terdiri dari gabungan dua aspek, yaitu biokimia klinik dari sisi diagnostika dan farmakobiokimia dari sisi terapetika. *Outcome* riset dapat berupa produk molekul yang dapat digunakan sebagai senyawa reagensia diagnostika ataupun produk terapetik berkhasiat obat, atau berupa pengembangan metode analisis dan konsep kebijakan dan teknik laboratorium.

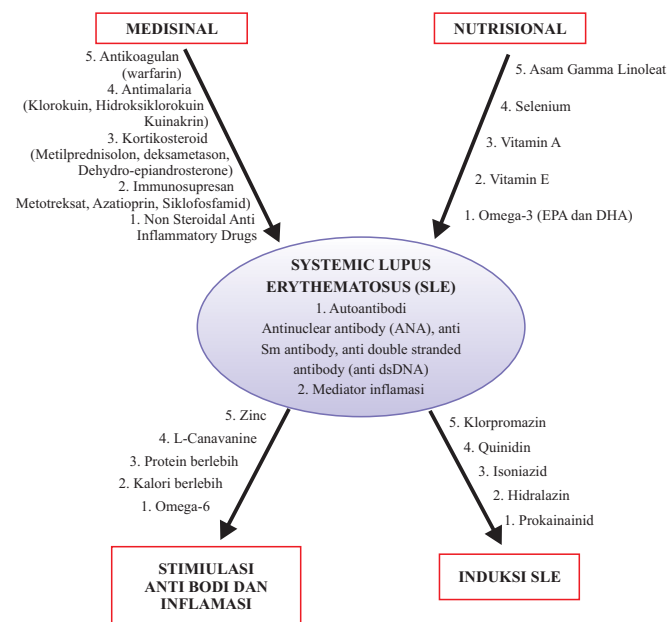
Riset biokimia diagnostik (biokimia klinik)

Pelaksanaan riset biokimia klinik membutuhkan pemahaman struktur dan biodinamika molekul, mekanisme normofisiologi dan patofisiologi, serta informasi mutakhir tentang metodologi analisis diagnostik. Topik riset yang dikembangkan a.l. kajian parameter hayati,

yaitu meneliti senyawa endogen yang menjadi petanda biokimia yang berkaitan dengan diagnosis penyakit. Beberapa kegiatan riset bersama mahasiswa pascasarjana yang telah dan sedang dilaksanakan adalah sbb:

- a. Kajian petanda biokimia hs-CRP, adiponektin dan *cystatin-C* sebagai parameter **aterosklerosis** pada sindroma metabolik, khususnya pria, pada suatu kelompok pasien yang datang ke laboratorium klinik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat korelasi antara hs-CRP, adiponektin dan *cystatin C* dengan petanda LDL-teroksidasi pada pria penyandang sindrom metabolik, sehingga diharapkan dapat memberikan pemahaman mengenai keseimbangan hs-CRP dan *cystatin C* dalam patomekanisme aterosklerosis; hasil riset merupakan kontribusi laboratorium dalam mendukung manajemen pasien yang efisien dan lebih baik.
- b. Kajian **jakalin**, yakni suatu senyawa lektin yang diisolasi dari biji nangka (*Artocarpus heterophyllus*, Lamk) sebagai adjuvan untuk meningkatkan potensi vaksin virus avian influenza subtipe H₅N₁. Tujuan penelitian ini adalah untuk meningkatkan potensi vaksin virus avian influenza H₅N₁ dengan memanfaatkan molekul proteoglikan bahan alam tersebut sebagai adjuvan vaksin. Namun pemanfaatan lektin bersifat lebih luas, mencakup sebagai pereaksi spesifik terhadap senyawa gula.
- c. Kajian dinamika molekul medisinal dan nutrisi pada cairan tubuh penyandang penyakit **autoimun**, hasilnya diharapkan dapat

bermanfaat pada proses pendampingan pasien penyandang *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE). Untuk hal tersebut perlu rujukan yang dapat digunakan dalam terapi penyandang SLE, diperlukan model pendampingan yang komprehensif sehingga progresivitas penyakit ini dapat ditekan dan kualitas hidup pasien dapat dipertahankan. Hipotesisnya, konsep pendampingan tersebut dapat mengikuti pola pikir seperti dalam skema di bawah ini.



Riset biokimia terapeutik (farmakobiokimia)

Kajian farmakobiokimia molekul aktif bahan alam yang bekerja pada sistem sekresi saluran cerna, khususnya asam lambung, telah dimulai dengan meneliti kuersetin dan hasil sintesis turunannya, yaitu 6-kloro-kuersetin.

a. **Kuersetin.** Pengujian aktivitas farmakologi senyawa hasil modifikasi struktur kimia yang telah dilaksanakan adalah uji aktivitas antiinflamasi *in vivo* menggunakan metode inhibisi radang kaki tikus terinduksi karagenan, dan uji *in vitro* menggunakan inhibisi enzim COX-2. Aktivitas antioksidan diuji dengan metode penangkapan radikal 2,2-difenil-1-pikrilhidrazin (DPPH). Hasil riset ini memberikan kontribusi ilmiah untuk pengembangan modifikasi molekul kuersetin menjadi senyawa terapeutik yang bekerja pada sistem enzim siklo-oksigenase, lalu senyawa hasil modifikasi tersebut berhasil dibuktikan memiliki efek perlindungan saluran cerna dari terjadinya tukak lambung.

b. **Karotenoid.** Kajian biosintesis dan stabilitas fisikokimia pigmen karotenoid yang diisolasi dari jamur oncom merah *Neurospora intermedia*. Jenis pigmen sebagai produk metabolit sekunder dari kapang *Neurospora sp.* sangat ditentukan oleh jenis substrat dan kondisi fermentasi pertumbuhan kapang tersebut. Sumber isolat *Neurospora sp.* dapat pula menentukan jenis pigmen yang dihasilkan. Karotenoid merupakan senyawa isoprenoid, yang memiliki gugus hidrofob dengan kelarutan dalam air yang sangat rendah. Warna karotenoid disebabkan oleh konfigurasi *trans* yang mempunyai sistem ikatan rangkap terkonjugasi, linier dan merupakan molekul yang rigid. Dilaporkan bahwa β -karoten dapat menurunkan resiko kanker dan dapat bertindak sebagai antioksidan. Namun aplikasi β -

karoten dibatasi oleh sensitivitasnya terhadap cahaya, panas, dan oksigen serta kelarutannya yang rendah dalam air.

- c. **Plantarisin.** Kajian plantarisin sebagai bakteriosin antifungi *Candida albicans*, Plantarisin merupakan bakteriosin yang diproduksi bakteri kefir (*Lactobacillus plantarum*) memiliki manfaat terapi dalam fungsi imun, menurunkan kadar fibrinogen, menurunkan resiko translokasi bakteri, meningkatkan absorpsi besi (Fe) dari makanan dan menghambat pertumbuhan mikroba patogen. Sebagai anti mikroba, plantarisin dapat menghambat pertumbuhan bakteri Gram positif seperti *Bacillus cereus*, *Clostridium sporogenes*, *Staphylococcus aureus*, dan menghambat pertumbuhan Gram negatif *Enterobacteriaceae* seperti *Shigella sonnei* dan *Klebsiella pneumoniae*. Plantarisin juga dapat menghambat pertumbuhan mikroba patogen *Candida albicans*. Dengan demikian menunjukkan bahwa plantarisin mempunyai nilai kemanfaatan yang tinggi untuk dapat diaplikasikan sebagai molekul terapeutik. Namun demikian masih diperlukan pengembangan dalam hal spektrum antimikroba, isolasi dan purifikasi, toksisitas, stabilitas, dan *techno-economic viability* agar diperoleh senyawa plantarisin murni yang stabil, terkarakterisasi dan aman serta dapat diproduksi dalam skala besar.
- d. **Lovastatin.** Telah dilakukan kloning, ekspresi dan karakterisasi protein regulator biosintesis lovastatin dalam sel *Escherichia coli*, dari plasmid rekombinan yang memberikan gen *lov E*. Gen *lov E* yang

berasal dari DNA genom *Aspergillus terreus* dapat diamplifikasi dan dikarakterisasi. Kemudian fragmen gen *lov E* yang telah teramplifikasi disisipkan kepada plasmid pTR1 yang terbatas secara enzimatik. Plasmid hasil rekombinasi genetik ditransformasi dan diekspresikan dalam *E. coli*, protein rekombinan yang dihasilkan diisolasi dan dianalisis dengan elektroforesis SDS PAGE. Produk PCR yang teramplifikasi dapat dikarakterisasi menggunakan gel agarosa 1%, menunjukkan panjang gen *Lov E* adalah 2835 pasang basa.

- e. **Flavonoid.** Mencari molekul flavonoid dari bahan alam yang memiliki efek antiagregasi platelet. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan jenis flavonoid yang memiliki efek bermanfaat serta menjelaskan mekanisme agregasi trombosit. Penelitian dimulai dengan menyeleksi jenis-jenis flavonoid yang akan diteliti. Hal ini dilakukan dengan cara membandingkan struktur flavonoid yang ada di lapangan dengan obat-obat non steroid anti inflamasi yang banyak digunakan. Setelah itu dilakukan pengujian dengan *software* komputer untuk melihat kemungkinan reaksi flavonoid terpilih dengan reaksi yang terjadi pada setiap tahap mekanisme agregasi trombosit. Setelah terpilih jenis flavonoid yang akan diteliti, maka dilakukan percobaan efek flavonoid terhadap agregasi trombosit secara *in vivo* menggunakan mencit. Flavonoid yang terbukti memiliki efek terhadap agregasi trombosit selanjutnya dicari bagaimana efeknya terhadap beberapa enzim yang berperan dalam mekanisme

agregasi trombosit, diantaranya siklooksigenase, peroksidase, tromboksan sintetase dan protasiklin sintetase.

- f. **Eritropoetin.** Telah dilakukan konstruksi gen *human* EPO sintetik dengan optimasi kodon ragi dan kajian ekspresi protein EPO rekombinan pada *Pichia pastoris*. Untuk pertama kalinya ditemukan, bahwa dalam sistem gen *Pichia pastoris*, penyesuaian kodon gen EPO yang mempengaruhi tahap translasi menaikkan tingkat ekspresinya dibandingkan dengan tingkat ekspresi EPO gen alami. Riset ini membuka wawasan rekayasa genetik tahap translasi dengan penyesuaian kodon gen pengkode protein terapeutik terhadap kodon inang dimana ekspresi protein dilakukan. Riset ini merupakan awal dari penelitian untuk pengembangan sumber alternatif protein terapeutik berbasis DNA rekombinan. Telah diperoleh cara konstruksi gen EPO manusia yang dibuat secara sintetik, lalu gen EPO sintetik tersebut berhasil ditransformasikan ke dalam genom ragi *Pichia pastoris* yang berfungsi sebagai sel inang, serta membuktikan bahwa gen EPO sintetik telah berhasil diekspresikan oleh ragi transforman, dan terbukti pula gen EPO sintetik dapat mengekspresikan protein EPO rekombinan dengan tingkat ekspresi yang lebih baik dibandingkan dengan gen EPO manusia ke dalam sel ragi *Pichia pastoris*.

4.2. Pengembangan metode pembelajaran

Pertamkali nama biokimia muncul dalam ensiklopedia pada tahun 1940, saat itu baru dikenali beberapa ratus senyawa biokimia, sehingga masih mungkin untuk diingat dan dihafalkan sifat-sifatnya. Demikian pula deskripsi beberapa jalur metabolisme (proses perubahan molekul yang terjadi *in vivo* menjadi molekul lain yang diperlukan oleh sel ataupun untuk kebutuhan pelepasan energi) masih bisa diingat, sehingga dapat dipetakan gabungan seluruh jalur metabolisme menjadi peta biokimia metabolisme yang menerangkan perubahan bentuk dan sifat-sifat alami biomolekul.

Di masa sekarang, terdapat milyaran senyawa biokimia yang telah diisolasi, dimurnikan, dipastikan struktur kimianya, ataupun yang baru diketahui secara teoritis, dan penemuan masih akan terus bertambah seolah-olah tiada berhenti. Kelompok senyawa peptida yang berperan dalam fungsi pengendalian aktivitas sel, sudah lebih dari satu milyar yang diketahui; mustahil dapat dihafalkan sifat-sifatnya. Kesulitan bertambah lagi jika harus menentukan manakah di antara senyawa tersebut yang prioritas harus dipelajari. Akan tetapi, bukankah alam memiliki hirarkhi atas setiap jenis molekul tersebut? Dalam alam terselenggara berbagai proses sintesis, yakni pembentukan senyawa primer dan energi, hanya yang vital saja yang dicatat di dalam buku-buku pelajaran, semata-mata untuk kemudahan didaktik. Selanjutnya kita harus mempelajari semuanya secara terintegrasi, baik itu molekul yang telah diketahui

berperan sebagai penentu arah pada pencabangan beberapa jalur metabolisme (titik-simpang metabolisme), maupun molekul lain yang hingga saat ini dipandang tidak berguna oleh karena kita belum mengetahui apa fungsinya.

Kesulitan pemahaman konsep dapat terjadi karena biokimia lebih cenderung diajarkan berbasis eksperimen di laboratorium. Perkuliahan terasa semakin berat manakala diperlukan penjelasan tentang sejumlah hasil dari eksperimen sebatas yang tercantum di manual percobaan. Betapapun bagus hasil percobaan laboratorium (*in vitro*) belum mencerminkan keadaan sesungguhnya yang terjadi di dalam tubuh (*in vivo*). Dalam pengajaran biokimia klinik, tata cara praktikum yang bersifat klasik hendaknya berubah dan perlu diperbaharui. Proses pengajaran yang kini sangat diperlukan adalah memberi kesempatan kepada mahasiswa untuk menetap sementara (*stage*) di laboratorium klinik, turut serta mengatur penyiapan pemeriksaan dan melaksanakan pekerjaan nyata; penjelasan makna percobaan kepada mahasiswa termasuk memahami bagaimana cara instrumen analisis seharusnya digunakan. Buku yang berbasis eksperimen perlu dilengkapi dengan buku teks yang isinya banyak pengalaman klinik.

Kesulitan lain adalah tentang penggunaan istilah yang susah diingat. Memahami istilah sangatlah esensial dalam mempelajari ilmu, menggunakan istilah tanpa memahaminya adalah sumber kesalahan besar. Suatu istilah akan mudah diingat jika bisa dimengerti maknanya.

Penting sekali ditanamkan sikap, bahwa untuk belajar biokimia harus mengerti latar belakang fenomena agar dapat menjelaskan dan mengungkapkan secara tepat.

Pada awal pembelajaran biokimia kadang harus ada langkah penyesuaian untuk memasuki 'modus pemikiran khusus', biokimia dipandang sebagai suatu sains-plastis yang kuasi-geometris. Pemahaman struktur molekul, terutama molekul besar yang khas dalam sel hidup, dikembangkan berdasarkan konsep struktur di dalam ruang, di mana molekul digambar dan disertai dengan narasi menarik tentang bagaimana ukuran volumenya, seberapa kasar atau halus permukaannya, adakah rongga dan tonjolan, kerumitan rintang-ruang, titik-banding dan orientasi, unsur-unsur simetri, hingga konvensi skematika (kesepakatan untuk menggambarkan) di atas kertas dan di papan tulis. Model molekul sangat membantu pemahaman, dapat disampaikan melalui tutorial atau praktikum; kadangkala penggunaan alat peraga seperti *slide* stereo tiga dimensi tidak selalu diperlukan, karena selain alasan harganya mahal juga tidak menjamin mahasiswa akan mampu memahami konsep kimia ruang (stereokimia); lebih utama mahasiswa bisa memahami sendiri dengan menggunakan daya imajinasinya.

Kajian geometri tiga dimensi molekul masih perlu dilengkapi dengan aspek stereokimia, distribusi muatan listrik dalam suatu molekul, yang menyatakan reaksi kimia apa yang bisa terjadi. Perlu berulang kali dikenalkan kepada mahasiswa secara filosofis tentang beda bentuk

molekul, perjalanan jauh yang harus ditempuhnya di dalam ruang sel, bahkan hingga menembus membran untuk berada di luar sel. Dengan demikian mahasiswa akan memahami bagaimana molekul berfungsi, bagaimana molekul 'hidup' bereaksi dan berinteraksi, bagaimana hukum-hukum alam berlaku dalam sistem biologi. Apakah sama pengertian antara reaksi molekul biologi dengan reaksi molekul organik?

Metode pengajaran tidak cukup melatih mahasiswa berpikir untuk bisa menyatakan apakah batasan molekul dan bagaimana bentuk struktur supramolekul. Yang penting, mahasiswa harus memperoleh kesatuan gagasan, suatu pemahaman menyeluruh tentang fungsionalisasi molekuler di dalam makhluk hidup. Karenanya pengajaran biokimia sering dilengkapi dengan analisis anatomi (makro) molekul dan keragaman metode histologi dengan menggunakan mikroskop elektron untuk merinci pengamatan, disertai dengan penjelasan kontinu dari molekul hingga organit sel, yaitu keseluruhan material yang membangun organ kecil sel. Mahasiswa harus dapat membedakan suatu fenomena yang dibahas dengan berbagai pendekatan ilmu-ilmu tersebut. Konsep pH bagi ahli biofisika tidak persis sama dengan pemahaman para ahli biokimia, perubahan gas dalam paru-paru tidak sama dengan pengertian respirasi sel, cAMP menurut ahli biokimia tidak bertautan dengan farmakologi adrenalin, dsb. Penting sekali penekanan untuk memberikan sejak awal pertemuan dengan mahasiswa, tentang pemahaman konsep-konsep esensial biokimia yang bersifat wajib dikuasai, sehingga pemahaman

tersebut akan teringat terus di sepanjang kehidupan profesional mereka kelak.

5. PENUTUP

Kemajuan di bidang ilmu kedokteran, didukung oleh perkembangan biosains, teknologi dan sosio-humaitas, telah banyak memberikan kontribusi kepada perbaikan sistem kesehatan manusia dan sanitasi lingkungan. Berbagai hasil pencapaian karya teknologi terapan dan diagnostik, pengetahuan material hygiene dan aktivitas preventif, peningkatan mutu nutrisi, dan evolusi sosio-ekonomi, dll, masih akan terus berkembang maju sesuai dengan tuntutan kehidupan masyarakat.

Pada abad sekarang kesehatan makin diperhitungkan sebagai sumberdaya yang penting bagi produktivitas manusia, tidak boleh ada satupun kekuatan publik yang tidak peduli dengan kesehatan, semua sepakat akan perlunya meningkatkan kualitas hidup masyarakat melalui upaya membangun paradigma sehat, meningkatkan derajat kesehatan, dan menyediakan lingkungan yang sehat.

Hadirnya sains laboratorium klinik (*clinical laboratory science*) dalam ranah ilmu-ilmu kesehatan, kini diakui sebagai ilmu pengetahuan baru yang memiliki *body of knowledge* pluridisiplin yang mengintegrasikan berbagai iptek kelaboratoriuman.

Ditinjau dari sudut pandang didaktik, pengajaran biokimia

memerlukan integrasi dalam memahami konsep dan konteks yang harus dikuasai mahasiswa, ditekuni sejak awal hingga akhir studi. Kesulitan dalam proses pembelajaran biokimia banyak dikeluhkan oleh para dosen dan mahasiswa, bahwa sains biokimia modern seringkali dipandang sebagai jenis pembelajaran yang pemahamannya tidak mudah diajarkan.

6. UCAPAN TERIMAKASIH

Di akhir orasi ilmiah ini perkenankan saya menggunakan kesempatan untuk menyampaikan penghargaan dan ucapan terimakasih, kepada pihak yang banyak mendorong tercapainya jabatan akademik penuh makna dan amanah ini.

Pertama, saya sampaikan ucapan terimakasih kepada Rektor dan pimpinan ITB, Dekan dan pimpinan, para gurubesar dan dosen senior, kolega dosen satu generasi dan dosen muda sebagai generasi penerus, serta karyawan non-akademik Sekolah Farmasi ITB. Atas kerukunan, kebersamaan, saling membantu dan semangat yang tumbuh di lingkungan Sekolah Farmasi ITB, terasa jalan menjadi lurus dan memuluskan perjalanan saya untuk meraih jenjang jabatan akademik ini. Kepada Prof. Elin Yulinah Sukandar, Prof. Yeyet Cahyati Sumirtapura, Prof. Asep Gana Suganda, Prof. Slamet Ibrahim Surantaatmadja dan Prof. Djoko Wahyono (Fakultas farmasi UGM) saya sampaikan ucapan terimakasih atas dukungan formal untuk pengusulan kenaikan jabatan.

Khusus pula saya berterimakasih kepada rekan anggota kelompok keilmuan Farmakokimia yang banyak memberi semangat kepada saya dalam kegiatan harian.

Kedua, saya ingin berbagi rasa haru bahwa persembahan karya ilmiah ini bisa hadir atas jasa, doa dan hasil didikan almarhum kedua orangtua tercinta, yaitu ayahanda H. Mochamad Ghaib Kartawinata dan ibunda Roosmania Roosman; serta almarhum kedua mertua tercinta, bapak Rd. Soejoso Poegoeh dan ibu Hj. Rr. Soemini Joedomarjono. Saya sampaikan ucapan terimakasih kepada isteri tercinta Thania Setyowati Poegoeh, SE.Ak. dan putriku tersayang Isabelle Aranditha Gusdinar, ST, yang senantiasa setia mendampingi dan menyertai dengan doa dan penuh kasih sayang.

Ketiga, penghargaan yang tinggi saya sampaikan kepada para guru sekolah dasar dan menengah yang telah dengan tulus-ikhlas mencurahkan tenaga dan pikiran, disertai dengan membekali kata-kata bernas yang dulu berhasil memotivasi saya untuk terus menuntut ilmu dan bercita-cita. Kepada generasi pendahulu dosen Farmasi ITB yang sangat hirau untuk menempa jiwa para mahasiswa di kala saya masih kuliah dulu, yang meluruskan arah manakala kami terlalu berbelok jalan, saya haturkan ucapan terimakasih.

Keempat, sungguh beruntung saya mendapat pengalaman hidup yang sangat baik sebagai hasil interaksi dan silaturahmi yang terjalin dengan beberapa insan berkarakter pendidik; Prof. Kosasih Satiadarma

(alm), Prof. Wiranto Arismunandar, Prof. Jean-Pierre BALI (Universitas Montpellier, Perancis), Dr. Bana Kartasasmita dan Dr. Andi Wijaya, telah turut berkontribusi dalam membentuk *scholarship* dan kepribadian saya. Kepada beliau semua saya berterimakasih.

Akhir kata, dengan rasa syukur yang tidak berpenghentian kupanjatkan ke hadirat Allah SWT, izinkanlah saya mengakhiri orasi ilmiah ini dengan mengutip sebuah *motto* inspiratif yang sekali waktu saya jumpai dalam pengalaman hidup ini: **“Bekerjalah sepenuh hati seraya tetap berhati-hati”**.

BAHAN RUJUKAN

- Afanasev, I.B., Dorozhko, I., Brodskii, A.V., Korstyuk, V.A. and Potapovitch, A., 1989, Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation, *Biochem. Pharmacol.*, 38(11), 1763-9.
- Badman, M.K. and Flier, J.S., 2005, The gut and energy balance: Visceral allies in the obesity wars, *Science*, 307, 1909-1914.
- Badrick, T., 2003, Quality leadership and quality control, *Clin. Biochem. Rev.*, 24, 81-93.
- Borel, J.P., Randoux, A., Maquart, F.X., Le Peuch, C. and Valeyre, J., 1987, **Biochimie dynamique**, Maloine Decarie, Paris-Montreal, 23-52, 755-758.
- Borel, J.P., Maquart, F.X., Gillery, Ph. and Exposito, M., 1999, **Biochimie pour le clinicien: Mecanismes moleculaires et chimiques a l'origine**

des malades, Frison-Roche, Paris, 11-20, 227-238.

- Bors, W., Heller, W., Michel, C. and Saran, M., 1990, Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies, *Method. Enzymol.*, 186, 343-55.
- Brzozowski, T., Konturek, P.C., Konturek, S.J., Sliwowski, Z., Drozdowicz, D., Kwiecien, S., Pajdo, R., Ptak, A., Pawlik, M. and Hahn E., 2000, *Dig. Liver. Dis.*, 32(7), 583-94.
- Coskun, Ö., Kanter, M., Armutçu, F., Çetin, K., Kaybolmaz, B. and Yazgan, Ö., 2004, Protective effects of quercetin, a flavonoid antioxidant in absolute ethanol-induced acute gastric ulcer, *Eur. J. Gen. Med.*, 1(3), 37-42.
- Deschner, E.E., Ruperto, J., Wong, G. and Newmark, H.L., 1991, Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia, *Carcinogenesis*, 12, 1193-6.
- Farrance, G.H.W., 2004, Uncertainty of measurement in quantitative medical testing: A laboratory implementation guide, *Clin. Biochem. Rev.*, 25 Supp (ii), S1-S24.
- Fuad, A.M., Gusdinar, T., Retnoningrum, D.S., Natalia, D., Santoso, A., Yuliatwati, Fitri D. and Aminah, 2007, Recombinant Human Erythropoietin (hEPO) Expression in *Pichia pastoris* Using an Epo-Synthetic Gene having Yeast Codon, *International Seminar on Pharmaceutics*, Bandung Indonesia.
- Gusdinar, T. dan Astari, M.G.D., 2007, “Pembandingan metode imunoenzimofluorometri dan imunoenzimokemiluminometri untuk analisis kuantitatif insulin dalam serum darah manusia, *Prosiding Kongres Ilmiah XVISFI ke 52*.”

- Gusdinar,T. dan Bali,J.P., 2000, Sekresi pepsinogen dalam mukosa lambung: Tinjauan farmakobiokimia, *Acta Pharmaceutica Indonesia*,15(4), 125–140.
- Gusdinar,T. dan Bali,J.P., 1999, Studi sekresi lendir dalam mukosa lambung : Peran sitoproteksi, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 26(2), 45–53.
- Gusdinar,T. dan Chicheportiche,R., 2007, Penelitian biokimia reseptor fensiklidin: Pengenalan ikatan spesifik reseptor berafinitas rendah, *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(4), 190-198.
- Gusdinar,T. dan Choquet,A., 2001, Teknik ultrasentrifugasi untuk pemisahan vesikel membran sel parietal yang mengandung aktivitas enzim H⁺,K⁺-ATPase, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 26(2).
- Gusdinar,T., Herowati,R., Kartasasmita, R.E. dan Adnyana,I.K., 2009, Sintesis kuersetin terklorinasi dan aktivitas perlindungan terhadap tukak lambung, *Majalah Farmasi Indonesia*, 20(4), 163-169.
- Hawkins,R.C., 2005, The evidence based medicine approach to diagnostic testing: Practicalities and limitations, *Clin.Biochem.Rev.*, 26, 7-15.
- Hollande F., Gusdinar T., Bali J.P. and Magous R., 1993, Neurohormonal regulation of histamine release from isolated rabbit fundic mucosal cells. *Agents Actions* 38,149–157.
- Laughton,M.J., Evans,P.J., Moroney,M.A., Hoult,J.R. and Halliwell,B., 1991, Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclooxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ionreducing ability, *Biochem. Pharmacol.*, 42(9),1673-81.
- Mangeat,P., Gusdinar,T., Sahuquet,A., Hanzel,D.K., Forte,J.G. and

Magous,R., 1990, Acid secretion and membrane reorganisation in single gastric parietal cell in primary culture, *Biology of the Cell*, 69, 223-231.

- Metais, P., Agneray,J., Ferard,G., Fruchart,J.C., Jardillier,J.C., Revol, A., Siest,G. and Stahl, A., 1990, **Biochimie clinique**, Simep Edition, Paris, 25-40, 46-93.
- Murakami,S., Muramatsu,M. and Tomisawa,K.,1999, Inhibition of gastric H⁺,K⁺-ATPase by flavonoids: A structure-activity study, *J. Enzyme Inhib. and Med.Chem.*,14(2), 151-166.
- Murota,K. and Terao,J., 2003, Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism, *Arch. Biochem. Biophys.*,417,12–7.
- Panteghini,M.,2004, The future of laboratory medicine: Understanding the new pressures, *Clin. Biochemist Rev.*, 25(1), 207-215.
- Park,C., So, H.S. and Shin,C.H., 2003, Quercetin protects the hydrogen peroxide- induced apoptosis via inhibition of mitochondrial dysfunction in H9c2 cardio- myoblast cells, *Biochem. Pharmacol.*, 66(7),1287-95.
- Peskar,B.M., Maricic,N., Gretzera,B., Schuligoi,R. and Schmassmann,A., 2001, *Life Sci.* 69(25-26), 2993-3003.
- Puscas,I., Coltau,M., Pasca,R.,1996, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 277(3),1464-6.
- Puscas,I., Coltau,M., Baican,M., Domuta,G., 1999, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1999, 290(2), 530-4.
- Puscas,I., Coltau,M., Baican,M., Domuta,G.,1999, *Int.J.Clin.Pharmacol.The.*, 37(6),286-93.
- Puscas,I., Ifrim,M., Maghiar,T., Coltau,M., Domuta,G., Baican,M.,

Hecht,A., 2001, *Int. J. Clin.Pharmacol. Ther.*, 39(6), 265-70.

Vesper,H.W., Miller,W.G. and Myers,G.L., 2007, Reference materials and commut-ability, *Clin.Biochem.Rev.*, 28, 139-147.

Yoshida,M., Sakai,T. and Hosokawa,N., 1990, The effect of quercetin on cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells, *FEBS Lett*, 260, 10-3.

CURRICULUM VITAE



Nama : **Prof. Dr. TUTUS GUSDINAR
KARTAWINATA, MS, Apt**
Tmpt & tgl lahir : Tasikmalaya, 14 November 1952
NIP : 130675825/195211141978021001
Fakultas/Sekolah: Sekolah Farmasi
Kelompok Keilmuan/Keahlian : Farmakokimia
Bidang Keahlian : Biokimia Klinik/Diagnostik

RIWAYAT PENDIDIKAN:

- 1959-1962 : Sekolah Rakyat Cikoneng II - Ciamis
- 1962-1965 : Sekolah Dasar Margaluyu Cikoneng - Ciamis
- 1965-1966 : Sekolah Dasar Ciawi III - Tasikmalaya
- 1966-1969 : Sekolah Menengah Pertama Negeri Ciawi - Tasikmalaya
- 1969-1971 : Sekolah Menengah Atas Negeri II - Tasikmalaya
- 1972-1977 : Sarjana Farmasi, Institut Teknologi Bandung
- 1977-1978 : Apoteker, Institut Teknologi Bandung
- 1981-1983 : Magister Sains Kimia-Biokimia, Institut Teknologi Bandung
- 1986-1990 : Doktor Biokimia, Fakultas Farmasi, Universitas Montpellier I, Perancis

RIWAYAT PENGANGKATAN PANGKAT DAN JABATAN FUNGSIONAL

- 1 Februari 1978 : Calon Pegawai Negri Sipil (CPNS)
- 1 Maret 1979 : Penata Muda, Asisten Ahli Madya III/a
- 1 April 1981 : Penata Muda Tk-I, Asisten Ahli III/b
- 1 Oktober 1984 : Penata, Lektor Muda III/c
- 1 Mei 1992 : Penata Tk-I, Lektor Madya III/d
- 1 Maret 1997 : Pembina, Lektor IV/a
- 1 Januari 2001 : Pembina, Lektor Kepala IV/a
- 1 Oktober 2011 : Pembina, Guru Besar IV/b

PENGAJAR KURSUS/PELATIHAN

1. Kursus Singkat Mikrobiologi Molekuler II Deteksi Toxoplasma gondii, dari Uji imunokimia sampai Polymerase Chain Reaction (PCR), Bandung, judul 'Aspek Biologi dalam Konsep Pemeriksaan Kesehatan sebagai fokus masalah dalam upaya pemantapan kualitas laboratorium klinik'. Jurusan Farmasi FMIPA ITB, 14 Februari 1998.
2. Kursus Mikrobiologi Molekuler V, Protein Rekombinan: Aplikasi Rekayasa Genetika dalam Pengembangan Protein Terapeutik/Diagnostik/Vaksin Rekombinan. Jurusan Farmasi FMIPA ITB, 18-21 Maret 1998.
3. Pelatihan Kreativitas dan Ketrampilan Desain Alas Kaki untuk Pekerja Anak di Lingkungan Industri Alas Kaki Cibaduyut, kerjasama antara LPM-ITB dengan ILO-IPEC. judul 'Kesehatan Lingkungan Kerja', 18 September 2000.

4. Pelatihan Manajemen Pelayanan Kefarmasian dan Alat Kesehatan untuk pegawai Ditjen Pelayanan Kefarmasian dan Alat Kesehatan. 'Pemikiran untuk implementasi knowledge management di bidang tugas pelayan kefarmasian dan alat kesehatan'. 13-14 Agustus 2002.
5. Seminar Pengelolaan dan Pemanfaatan air Bersih Guna meningkatkan Kesehatan Masyarakat Jawa Barat menuju Era globalisasi dengan judul "AIR & MANUSIA; Air bersih dan peningkatan Bebas di Era Globalisasi. 22 November 2002.
6. Kursus Perkembangan Terkini dan Prospek Protein Rekombinan di bidang Industri dengan judul 'Enzim Rekombinan dalam bidang Farmasi', Sekolah Farmasi ITB, 13-17 Desember 2005.

KONFERENSI INTERNASIONAL

1. Presentasi makalah pada Konferensi Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) di Bangkok Thailand (2006), Manila-Philippine (2007).
2. Peserta Kongres Asian Clinical Pharmacy (ACCP) di Shanghai-China (2007).
3. Presentasi makalah pada Kongres Federation of Asian Pharmaceutical Association (FAPA) di Yokohama-Japan (2007).
4. Invited observer at European University Continuing Education Networks (EUCEN) Conference di Laussane-Swiss (1997), Orebro-Sweden (1998), Reykyavik-Iceland (1999), Bergen-Norway (2000).

JEJARING KERJASAMA YANG SUDAH DIBANGUN

1. Tim Konsultan High Education Project (HEP)-ADB Loan untuk Industrial Networks pada Proyek Peningkatan Manajemen Akademik ITS, Surabaya 2000-2001.
2. Board of Directors Member of Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP), 2007-sekarang.
3. Delegasi Indonesia untuk Federation of Asian Pharmaceutical Association (FAPA), 2007.
4. Delegasi Indonesia untuk South-East Asia Regional Office of Pharmacy (SEARPHARM), Yogyakarta, 2009.
5. Pengurus Himpunan Kimia Klinik Indonesia (HKKI), 1992-sekarang.
6. Anggota Majelis Asosiasi Pendidikan Tinggi Farmasi Indonesia (APTFI), 2006-2009.
7. Ketua Bidang Pendidikan Pengurus Pusat Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia (ISFI), 2002-2005 dan 2005-2010.
8. Anggota Majelis Pembina Etik Apoteker (MPEA) Ikatan Apoteker Indonesia (IAI), 2010-2014.
9. Ketua Organising Committee pada Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference, Bandung, 2011.
10. Pembicara tamu: Academic Overview on the Scientific & Technological Education for Clinical Laboratory Development in Indonesia The Role of laboratory Medicine from Birth to Aging, New marker and Emerging Technology, Kongres Nasional ke-12 Himpunan Kimia Klinik Indonesia (HKKI), Bandung, 2009.
11. Pharmacy Higher Education with Two Study Programs, a Case

Study at Institut Teknologi Bandung (Indonesia) Presentasi pada The 21st Congress of Fedeation of Asian Pharmaceutical Associations (FAPA), Yokohama, Tokyo, 18-21 Nov 2006.

12. Pharmacy Education in Indonesia: The ITB strategy, Keynote Speech at 55th International Pharmaceutical Student Federation (IPSF), Denpasar, Bali, 3-13 Agustus 2009.

PENGHARGAAN

1. Satyalancana Karya Satya X PNS Agustus 1997
2. Penghargaan Ganesa Wira Adhi Utama 25 Juni 2001
3. Satyalancana Karya Satya XX PNS 15 April 2003
4. Penghargaan Lencana 25 Tahun ITB 12 Agustus 2003
5. Satyalancana Karya Satya XXX PNS 24 Juli 2009

PELAKSANAAN HIBAH PENELITIAN

1. Penerapan metode biokimia pada pengujian aktivitas pepsin dalam sediaan obat yang beredar di Indonesia, Dana SPP-DPP ITB 1991-1992.
2. Pengujian aktivitas pepsinogen dalam serum manusia untuk penyiapan metode analisis diagnostik klinik, Dana SPP-DPP ITB 1992-1993.
3. Pemanfaatan fluoorskamin sebagai fluorofor untuk penetapan kadar amin primer dalam bahan obat, Dana SPP-DPP ITB 1994-1995.
4. Model in vitro untuk pengujian aktivitas anti-XOD dari bahan

obat penghambat sintesis asam urat, Dana OPF-ITB th 1995-1996.

5. Skrining Mikroba Penghasil α -Amilase baru dengan Sifat Unggul melalui Pendekatan Molekular, Riset ITB, 2005.
6. Pencarian Sistem Informasi Genetik yang efisien untuk kapang *Monascus purpureus* sebagai penelitian awal rekayasa genetik untuk menghilangkan metabolit toksik sitrinin, Hibah Pascasarjana, DIKTI, 2004-2006.
7. Docking Turunan Kuersetin Berdasarkan Studi Interaksi Flavonoid Terhadap Enzim Siklooksigenase-2, Hibah Pasca Sarjana, DIKTI, 2009.
8. Nano-Metal Frameworks : A Platform for Drug Targeting and Imaging, Program Riset Dasar, Kemenristek RI, 2011.

PENYUSUNAN BUKU

1. F.G. Winarno, Emma S. Wirakusumah, Dedi Fardiaz, Srikandi Fardiaz, **Tutus Gusdinar**, Rimbawan, 1999, **Kumpulan makanan tradisional I**, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan RI, Jakarta.
2. Setiawan Sabana, Tjetjep Rohendi, **Tutus Gusdinar**, 2001, **Kemasan tradisional makanan Sunda, ungkapan simbolik dan estetik senirupa tradisional Sunda**, Penerbit ITB, Bandung.

PUBLIKASI DALAM JURNAL NASIONAL

1. **Gusdinar T.** dan Bali J.P., 1993, Sekresi Somatostatin dalam Mukosa Lambung: Tinjauan Farmakobiokimia, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 18 (1).

2. **Gusdinar T.** dan Bali J.P., 1993, Sekresi Histamin dalam Mukosa Lambung: Tinjauan Farmakobiokimia, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 18 (2).
3. **Gusdinar T.** dan Bali J.P., 1999, Studi Sekresi Lendir dalam Mukosa Lambung: Peran Sitoproteksi, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 24 (2).
4. **Gusdinar T.**, 2000, Biokimia Membran, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 25 (1).
5. **Gusdinar T.**, Ibrahim S. dan Pasaribu E., 2000, Penetapan Kadar Campuran Asam Amino Aromatik dalam Sediaan Farmasi Menggunakan Titik Silang-Absis Spektrofotometri Derivatif Pertama, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 25 (3).
6. **Gusdinar T.** dan Bali J.P., 2000, Sekresi Pepsinogen dalam Mukosa Lambung: Tinjauan Farmakobiokimia, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 25 (4).
7. **Gusdinar T.** dan Bali J.P., 2001, Teknis Ultrasentrifugasi untuk Pemisahan Vesikel Membran Sel Parietal yang mengandung Aktivitas Enzim H^+, K^+ -ATPase, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 26 (2).
8. Kartasasmita, R.E. dan **Gusdinar T.**, 2004, Perbedaan Obat dan Alat Kesehatan, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 29 (4).
9. **Gusdinar T.** dan Chicheportiche R., 2007, Penelitian Biokimia Reseptor Fensklidin : Pengenalan Ikatan Spesifik Reseptor Berafinitas Rendah, *Majalah Farmasi Indonesia*, 18 (4).
10. Milanda T., Singgih M., **Gusdinar T.** dan Dhanutirto H., 2007, Mutation and Charac-terization of an Albino Mutant of *Monascus*

sp. Isolated from the Cikapundung River, Bandung, Microbiology Indonesia, 1(1).

11. **T. Gusdinar** dan Astari M.G.D., 2007, Perbandingan Metode Imunoenzimofluorometri dan Imunoenzimokemiluminometri untuk Analisis Kuantitatif Insulin Dalam Serum Darah Manusia, *Acta Pharmaceutical Indonesia*, Vol (.).
12. Herowati R., Kartasasmita R.E., Adnyana I.K. dan **Gusdinar T.**, 2008, Aktivitas Antiinflamasi Kuersetin-3Monoasetat, Hasil Asetilasi Selektif Kuersetin, *Artocarpus Media Pharmaceutica Indonesia*, Vol. 8(2).
13. Fuad A.M., **Gusdinar T.**, Retnoningrum D.S. and Natalia D, 2008, Construction of an hEPO (human-erythropoietin) Synthetic Gene through a Recursive-PCR Method, *Annales Bogoriensis*, 12 (1).
14. Kartasasmita R.E., Herowati R., Harmastuti N. dan **Gusdinar T.**, 2009, Docking Turunan Kuersetin Berdasarkan Studi Interaksi Flavonoid Terhadap Enzim Siklo-oksigenase-2, *Journal of Chemistry*, 9 (2).
15. **Gusdinar, T.**, Herowati, R., Kartasasmita, R.E. dan Adnyana, I.K., 2009, Sintesis kuersetin terklorinasi dan aktivitas perlindungan terhadap tukak lambung, *Majalah Farmasi Indonesia*, 20(4), 163-169.
16. Hardianto D., **Gusdinar T.**, Singgih M., Musadad A. dan Sumaryono W., 2012, Transformasi Plasmid pTRLI dengan Teknik Elektroporasi pada *Aspergillus terreus* dan Uji Stabilitas Transforman, *Jurnal Sain dan Teknologi Indonesia*, 14(1).

PUBLIKASI DALAM JURNAL INTERNASIONAL

1. Mangeat P., **Gusdinar T.**, Sahuquet A, Hanzel D.K., Forte J.G. and Magous R., 1990, Acid secretion and membrane reorganization in single gastric parietal cell in primary culture, *Bio. Cell*, 69, 223-231.
2. Roche S., **Gusdinar T.**, Bali J.P. and Magous R., 1991, Gastrin and CCK receptors on histamine and somatostatin-containing cells from rabbit fundic mucosa. I. Characterization by means of selective antagonists, *Biochem. Pharmacol.* 42, 765-770.
3. Roche S., **Gusdinar T.**, Bali J.P. and Magous R., 1991, Gastrin and CCK receptors on histamine and somatostatin-containing cells from rabbit fundic mucosa. II. Characterization by means of selective antagonists (L-364718 and L-365260), *Biochem. Pharmacol.* 42, 771-776.
4. Roche S., **Gusdinar T.**, Bali J.P. and Magous R., 1991, Biphasic kinetics of inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation in gastrin-stimulated parietal cells. Effects of pertussis toxin and extracellular calcium, *FEBS Lett* 282, 147-151.
5. Roche S., **Gusdinar T.**, Bali J.P. and Magous R., 1991, Relationship between inositol 1,4,5-trisphosphate mass level and [¹⁴C]-aminopyrine uptake in gastrin-stimulated parietal cells, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 77, 109-113.
6. Hollande F., **Gusdinar T.**, Bali J.P. and Magous R, 1993, Neurohormonal regulation of histamine release from isolated rabbit fundic mucosal cells, *Agents Actions*, 38, 149-157.
7. Kartasasmita R.E., Herowati R. dan **Gusdinar T.**, 2010, Docking study of quercetin derivatives on inducible nitric oxide synthase and prediction of their absorption and distribution properties,

Journal of Applied Science, 10, 3098-3104.

8. **Gusdinar T.**, Herowati R., Kartasasmita R.E. and Adnyana I.K., 2010, Anti-Inflammatory and Antioxidant Activity of Quercetin-3,3', 4'-triacetate" *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 6, 2010,1-7.
9. Priatni S., Hartati S., Dewi P., Kardono L.B.S., Singgih M. and **Gusdinar T.**, 2010, Fatty Acid Methyl Ester from *Neurospora Intermedia* N-1 Isolated from Indonesian Red Peanut Cake (*oncom merah*), *Pakistan J. Biol. Sci.*, 13 (15), 731-737.

PUBLIKASI DALAM PROSIDING NASIONAL

1. Kartini N., Hanafiah A. dan **Gusdinar T.**, Pengaruh Obat Antihipertensi Kaptopril terhadap Biodistribusi Radiofarmaka Penyidik Ginjal Teknesium-99m-L-, L-etilendisistein (99mTc-L, L-EC), Peringatan 55 Tahun Pendidikan Farmasi ITB, Bandung, 25 September 2002.
2. **Gusdinar T.** dan Rizqi D.R.A.S., Pengukuran Aktivitas Enzim Lipase Dalam Sediaan Food Supplement, Seminar Nasional Peringatan 55 Tahun Pendidikan Farmasi, Bandung, 20 September 2002.
3. Herowati R., Kartasasmita R.E., Adnyana I.K. dan **Gusdinar T.**, Sintesis dan Aktivitas Antiinflamasi Senyawa Turunan Bromokuersetin" Prosiding Kongres Ilmiah XVI ISFI 2008, hal 767-773, Yogyakarta, 11-12 Agustus 2008.
4. **Gusdinar T.** dan Mangindaan G.R.T., Pengembangan Metode Analisis Kuersetin dalam Sediaan Suplemen Makanan secara Kolorimetri" Kongres Ilmiah XVI, ISFI, Yogyakarta, 11-12 Agustus 2008.

5. Priatni S., Singgih M., Kardono L.B.S., **Gusdinar T.**, Produksi Pigmen Karotenoid dari Kapang *Oncom Merah*, (*Neurospora Sp*) Melalui Pemanfaatan Ampas Sisa Produksi, Buku Panduan dan Abstrak Seminar Nasional Pigmen, Sains dan Teknologi Pigmen Alami, Hotel Grand Wahid Salatiga, 5 September 2008.
6. **Gusdinar T.** dan Ridwana S., Pengembangan dan Validasi Metode Definitif GCMS untuk Pemeriksaan Kolesterol dalam Serum Manusia. Kongres Nasional ISFI XVIII & Kongres Ilmiah ISFI XVII, Jakarta, 7-9 Desember 2009.
7. Hardianto D., **Gusdinar T.**, Singgih M., Musadad A., Sumaryono W. dan Nasution U.J., Cloning, Expression and Characterization of Regulator Protein for Lovastatin Biosynthesis in *Escherichia coli*, Kongres Ilmiah X Permi, Surabaya, 20-21 Nopember 2009.

PUBLIKASI DALAM PROSIDING INTERNASIONAL

1. Magous R., Roche S, Galleyrand J.C., **Gusdinar T.**, Remy Heintz J. and Bali J.P., Gastrin/CCK receptors in gastric mucosa, International Conference on Gastrointestinal Epithelium, ISERM, Riom, France, September 24-28, 1989.
2. Bali J.P. Magoeus R., Roche S., Choquet A., Leonard A. and **Gusdinar T.**, Pharmacologie des recepturs de la gastrine et de la cholecystokinine, Journees Pharmaceutiques Internationales de Paris Session Scientifique: Les Recepteurs en Pharmacologie, Paris, France, October 1989.
3. Roche S, **Gusdinar T.**, Bali J.P. and Magous R., Caracterisation des recepteurs 'type gastrine couples a la production des inositolphospates dans les cellules-parietales isolees,

Gastroenterologie Clinique et Biologique, Reunion de C.E.C.E.D, Strasbourg, France, 7 Decembre 1990.

4. **Gusdinar T.**, Roche S. , Choquet A., Magous R. and J.P.Bali., Pharmacological control of histamine release from isolated rabbit fundic mucosal cells, New perspectives in histamine research, Satellite of the XIth International Congress of Pharmacology of IUPHAR, Noordwijkerhout, Nederland, July 6-8, 1990.
5. **Gusdinar T.**, Singgih M., Milanda T. and Dhanutirto H., Determination and Genetic Variation Analysis of Wild-type and Albino's Mutant of *Monascus spp.* by Random Amplification of Polymorphic DNA (RAPD) Method", 2nd Asian Association of School of Pharmacy (AASP) Symposium, Bangkok, November 14-17, 2005.
6. Singgih M., **Gusdinar T.**, Dhanutirto H., Milanda T. and Hardianto D., Transformation of PULJL43 Plasmid into *Monascus purpureus* Albino Mutant", Proceeding of The 5th Asia Pacific Biotechnology Congress and 35th Annual Convention of The Philippine Society for Microbiology Inc.(PSM), 25-27 Oktober 2007.
7. Kartasmita R.E., Herowati R. and **Gusdinar T.**, Docking Study of Naproxen and its Derivatives on Inducible Nitric Oxide Synthase", The 1st International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-I), Chiang Mai, Thailand, 4-6 August 2010.
8. Hardianto D., **Gusdinar T.**, Singgih M., Musadad A., Cloning and characterisation one of the cluster genes for lovastatin biosynthesis (lov C gene) from *Aspergillus terreus*, The International Biotechnology Seminar, Malang, 27-30 July 2010.

9. Hardianto D., **Gusdinar T.**, Singgih M., Musadad A. and Sumaryono W., Transformation of pTRLI plasmid into *Aspergillus terreus* protoplast by electroporation, The 5th Asian Association of Schools of Pharmacy Conference, Bandung, 16-19 June 2011.

PROMOTOR PROGRAM DOKTOR

1. Dr. Asrul M. Fuad (30704001) lulus pada semester I 2009-2010
2. Dr. Rina Herowati (30706301) lulus pada semester I 2010-2011
3. Dr. Sri Priatni (30707007) lulus pada semester I 2011-2012
4. Dr. Tiana Milanda (sebagai Ko-promotor) lulus pada semester I 2007-2008

PENUGASAN MANAJEMEN AKADEMIK

- 1992-1994 : Staf Ahli Pembantu Rektor V Bidang Pengembangan, Perencanaan dan Pengawasan, Ketua Panitia Pengadaan ITB.
- 1994-2001 : Sekretaris Lembaga Pengabdian kepada Masyarakat (LPM) ITB.
- 2000-2005 : Ketua Pelaksana Pendidikan Profesi Departemen Farmasi FMIPA ITB.
- 2002-2004 : Sekretaris Komisi II Senat Akademik ITB.
- 2004-2005 : Ketua Departemen Farmasi FMIPA ITB Ags-Des 2005: Pjs Dekan Sekolah Farmasi ITB.
- 2006-2010 : Dekan Sekolah Farmasi ITB.
- 2000-kini : Kepala Laboratorium Kimia Klinik, Sekolah Farmasi ITB.

- 2011-1014 : Kepala Pusat Penelitian Pangan, Kesehatan dan Obat-obatan ITB.

PENUGASAN NASIONAL.

- 2010-2012 : Anggota Steering Committee of Health Professional Education Quality (HPEQ) Project - Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi.
- 2011-2014 : Anggota Komite Farmasi Nasional (KFN), Kementerian Kesehatan RI.