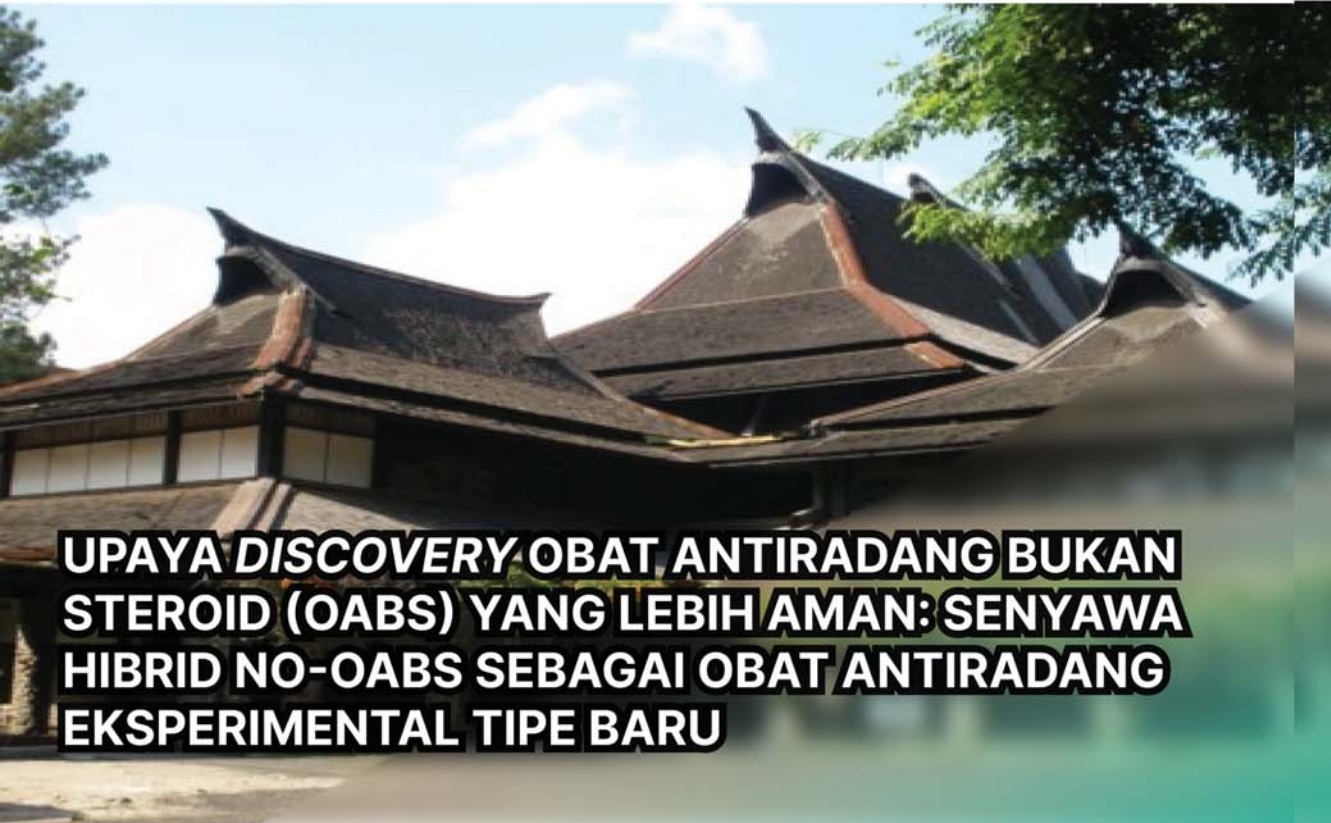




FORUM GURU BESAR
INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG

Orasi Ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung



**UPAYA *DISCOVERY* OBAT ANTIRADANG BUKAN
STEROID (OABS) YANG LEBIH AMAN: SENYAWA
HIBRID NO-OABS SEBAGAI OBAT ANTIRADANG
EKSPERIMENTAL TIPE BARU**

Profesor Rahmana Emran Kartasasmita
Sekolah Farmasi
Institut Teknologi Bandung

**Aula Barat ITB
29 Oktober 2022**

**Orasi Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung**
29 Oktober 2022

Profesor Rahmana Emran Kartasasmita

**UPAYA *DISCOVERY* OBAT ANTIRADANG
BUKAN STEROID (OABS) YANG LEBIH AMAN:
SENYAWA HIBRID NO-OABS SEBAGAI OBAT
ANTIRADANG EKSPERIMENTAL TIPE BARU**



Forum Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Hak cipta ada pada penulis^{P1}

Judul: UPAYA *DISCOVERY* OBAT ANTIRADANG BUKAN STEROID (OABS)
YANG LEBIH AMAN: SENYAWA HIBRID NO-OABS SEBAGAI OBAT
ANTIRADANG EKSPERIMENTAL TIPE BARU

Disampaikan pada sidang terbuka Forum Guru Besar ITB,
tanggal 29 Oktober 2022.

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

Prof. Rahmana Emran Kartasasmita

UPAYA *DISCOVERY* OBAT ANTIRADANG BUKAN STEROID (OABS)
YANG LEBIH AMAN: SENYAWA HIBRID NO-OABS SEBAGAI
OBAT ANTIRADANG EKSPERIMENTAL TIPE BARU
Disunting oleh Prof. Rahmana Emran Kartasasmita

Bandung: Forum Guru Besar ITB, 2022

viii+48 h., 17,5 x 25 cm

ISBN 978-602-6624-64-2

1. Kimia Farmasi 1. Rahmana Emran Kartasasmita

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Sungguh, hanya atas izin, berkat, dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan naskah orasi ilmiah ini. Penghargaan dan rasa hormat serta terima kasih yang sebesar-besarnya, disampaikan kepada pimpinan dan anggota Forum Guru Besar, Institut Teknologi Bandung.

Obat Antiradang Bukan Steroid (OABS) atau yang dikenal dengan *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)* merupakan obat simptomatis yang sangat diperlukan untuk peredaan berbagai gejala yang disebabkan/terkait dengan proses peradangan. Efek samping merugikan yang khas dari penggunaan obat ini adalah gangguan pada saluran pencernaan, khususnya lambung, hingga terjadinya tukak bahkan pendarahan pada kasus-kasus yang berat. Naskah orasi ilmiah ini menarasikan berbagai upaya *drug discovery* untuk mendapatkan OABS yang efektif, namun dengan efek samping yang lebih ringan pada saluran pencernaan.

Semoga tulisan ini memberikan inspirasi untuk riset *discovery* dan pengembangan *Active Pharmaceutical Ingredients (API)* baru di Indonesia dan membawa manfaat bagi para pembaca.

Bandung, 29 Oktober 2022

Prof. Rahmana Emran Kartasasmita

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
SINOPSIS	vii
1. PENDAHULUAN	1
2. OBAT ANTIRADANG	3
2.1 Peranan Obat Antiradang Bukan Steroid dalam Pengobatan ..	3
2.2 Mekanisme Kerja OABS	7
2.3 Enzim COX-1 dan COX-2	11
2.4 Inhibitor Selektif COX-2	13
2.5 Peranan NO dalam Proses-proses Fisiologis	16
2.6 Senyawa Nitrat Organik Sebagai Donor NO	19
2.7 Toleransi Terhadap Nitrat	21
2.8 Senyawa Hibrid OABS dengan Donor NO (NO-OABS)	23
3. PENUTUP	28
4. UCAPAN TERIMA KASIH	29
DAFTAR PUSTAKA	31
CURRICULUM VITAE	39

SINOPSIS

Obat antiradang bukan steroid (OABS) atau yang dikenal dengan *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)* merupakan obat simptomatis yang sangat diperlukan untuk peredaan berbagai gejala yang disebabkan/terkait dengan proses peradangan dan telah digunakan dalam pengobatan secara klinis sejak lebih dari satu abad yang lalu.

Mekanisme kerja golongan obat ini telah diketahui, yaitu melalui penghambatan enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase sendiri memiliki setidaknya dua isoform, yaitu siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). *Discovery* mekanisme kerja golongan obat ini, telah mendorong percepatan riset pengembangan obat ini, khususnya upaya untuk mendapatkan penghambat selektif enzim COX-2.

Sementara itu, seiring dengan perkembangan riset dalam bidang biokimia dan kimia medisinal, diketahui bahwa berbagai obat yang bekerja sebagai vasodilator pembuluh darah, tidak langsung mendilatasi pembuluh darah, melainkan menstimulasi sel-sel endotelial pembuluh darah untuk melepaskan *Endothelial Derive Releasing Factor (EDRF)*. Selanjutnya EDRF tersebut yang bekerja sebagai vasodilator. Telah diketahui bahwa secara kimiawi EDRD identik dengan radikal oksida nitrat (NO).

Dari hasil-hasil penelitian selanjutnya diketahui bahwa NO memiliki efek protektif pada saluran cerna. Fakta ini membuka peluang strategi lain

dalam pengembangan OABS. Dalam hal ini upaya penggabungan *moieties* donor NO dengan OABS klasik secara kimiawi. Penambahan donor NO dimaksudkan untuk mengkompensasi dan mengurangi efek samping merugikan pada saluran cerna yang disebabkan oleh penghambatan biosintesis prostaglandin.

Senyawa hibrid NO-OABS yang telah berhasil disintesis dan diuji efek antiradang dan efek tukak lambungnya, menunjukkan efek antiradang yang setara dengan atau lebih baik dari OABS klasik/tanpa donor NO, tetapi dengan efek samping tukak lambung yang jauh lebih ringan. Sebagai tambahan terhadap efek antiradang, pada pengujian efek analgetik/antinyeri, senyawa hibrid NO-OABS juga memberikan efek antinyeri yang lebih baik dibanding OABS klasik/tanpa donor NO. Disamping itu, penambahan *moieties* donor NO pada OABS juga dilaporkan memberikan manfaat tambahan berupa efek antikanker. Terdapat bukti kuat bahwa NO-OABS memang melepaskan NO dan NO memiliki efek antikanker.

Secara keseluruhan, senyawa hibrid NO-OABS berpotensi untuk terus dikembangkan menjadi obat antiradang dan antinyeri generasi baru yang lebih aman serta memberikan inspirasi dan berpeluang untuk dikembangkan menjadi kelas baru obat antikanker.

Kata kunci: Obat antiradang bukan steroid, siklooksigenase, oksida nitrat (NO).

UPAYA *DISCOVERY* OBAT ANTIRADANG BUKAN STEROID (OABS) YANG LEBIH AMAN: SENYAWA HIBRID NO-OABS SEBAGAI OBAT ANTIRADANG EKSPERIMENTAL TIPE BARU

1. PENDAHULUAN

Obat antiradang bukan steroid (OABS) telah digunakan secara klinis dalam pengobatan, setidaknya sejak asam asetil salisilat (AAS) diproduksi secara komersial dan dipatenkan oleh perusahaan Firma. Bayer di Jerman pada tahun 1899 dengan nama dagang Aspirin sebagai OABS. Dengan demikian OABS telah digunakan sejak lebih dari 100 tahun yang lalu.

Namun demikian mekanisme kerja obat ini baru diketahui pada tahun 1971, atau 72 tahun setelah obat tersebut dipatenkan. Mekanisme kerja golongan OABS berdasarkan penghambatan kerja katalitik enzim siklooksigenase yang merupakan enzim kunci pada jalur biosintesis prostaglandin. Enzim tersebut terdapat dalam dua isoform, yaitu COX-1 dan COX-2. *Discovery* mekanisme kerja golongan obat ini, telah mendorong inovasi dan percepatan riset pengembangan obat ini, khususnya upaya untuk mendapatkan penghambat selektif enzim COX-2, mengingat pada awalnya enzim ini dipandang sebagai *inducible* dan akan diproduksi dalam kuantitas lebih besar pada kondisi radang yang selanjutnya akan mengkatalisis biosintesis prostaglandin inflamatoris.

Sementara itu COX-1 dikategorikan sebagai enzim konstitutif yang mengkatalisis biosintesis prostaglandin non inflamatoris. Walaupun teori tersebut di kemudian hari terfalsifikasi, upaya mensintesis inhibitor selektif COX-2 telah banyak dilakukan dan tidak kurang dari 500-an senyawa telah berhasil disintesis.

Sementara itu, seiring dengan perkembangan riset dalam bidang biokimia dan kimia medisinal, diketahui bahwa berbagai obat yang bekerja sebagai vasodilator pembuluh darah, tidak langsung mendilatasi pembuluh darah, melainkan menstimulasi sel-sel endotelial pembuluh darah untuk melepaskan *Endothelial Derive Releasing Factor (EDRF)*. Selanjutnya EDRF tersebut yang bekerja sebagai vasodilator. Telah diketahui bahwa secara kimiawi EDRD identik dengan radikal oksida nitrat (NO).

Dari hasil-hasil penelitian selanjutnya diketahui bahwa NO memiliki efek protektif pada saluran cerna. Fakta ini membuka peluang strategi lain dalam pengembangan OABS. Dalam hal ini upaya penggabungan *moieties* donor NO dengan OABS klasik secara kimiawi. Penambahan donor NO dimaksudkan untuk mengkompensasi dan mengurangi efek samping merugikan pada saluran cerna yang disebabkan oleh penghambatan biosintesis prostaglandin.

2. OBAT ANTIRADANG

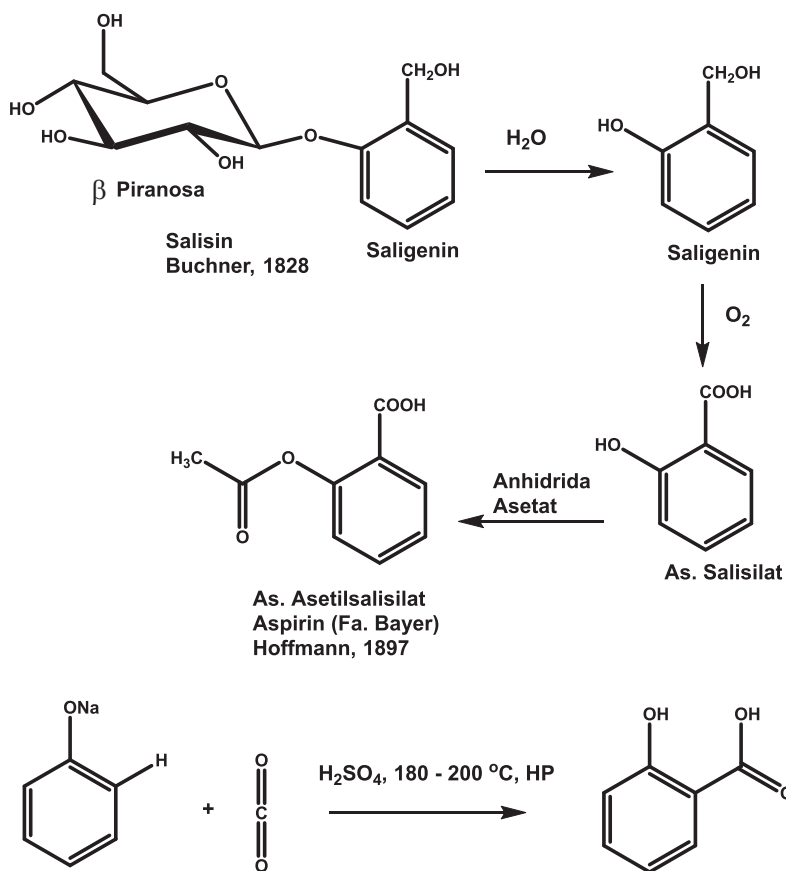
2.1 Peranan Obat Antiradang Bukan Steroid dalam Pengobatan

Obat antiradang bukan steroid (OABS) atau yang dikenal dengan *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)* merupakan obat simptomatis yang sangat diperlukan untuk peredaan berbagai gejala yang disebabkan/terkait dengan proses peradangan yang lazimnya ditandai dengan terjadinya *rubor* (pemerahan), *calor* (kenaikan suhu, demam), *dolor* (nyeri), *tumor* (bengkak), dan *funtio laesa* (berkurangnya fungsi), pada area yang mengalami peradangan. Gejala-gejala tersebut, tentunya akan membuat orang yang mengalami peradangan sangat tidak nyaman dan kualitas hidupnya menurun. Walaupun OABS tidak mengatasi penyebab timbulnya radang, namun gejala-gejala tersebut, perlu diredakan agar ketidaknyamanan yang dialami oleh orang yang mengalami peradangan dapat diredakan dan kualitas hidupnya dapat diperbaiki. OABS terutama bekerja perifer dengan mekanisme kerja, sebagaimana telah disinggung sebelumnya, melalui penghambatan kerja katalitik enzim siklooksigenase dan dengan demikian menghambat biosintesis prostaglandin.

Inspirasi pengembangan OABS sebenarnya berasal dari obat tradisional/herbal yang telah digunakan sejak zaman kuno. Sejak zaman Yunani kuno tanaman *Spirea ulmaria L* telah digunakan sebagai obat untuk penurun demam dan pereda nyeri. Namun demikian baru pada tahun 1758, seorang pendeta Inggris yang bernama Edward Stone, terinspirasi oleh rasa pahit getah tanaman *Spirea ulmaria L*, dia menduga bahwa

tanaman tersebut akan memiliki khasiat yang sama dengan kulit kina. Saat itu kulit kina merupakan satu-satunya obat penurun demam yang efektif namun sulit diperoleh di Eropa dan harganya sangat mahal. Pendeta Stone selanjutnya mencoba penggunaan ekstrak air tanaman *Spirea ulmaria* L pada 50 orang warga lingkungannya yang mengalami demam. Dia mengamati bahwa ekstrak tersebut benar-benar berkhasiat menurunkan demam seperti kulit kina. Tahun 1763 yang bersangkutan melaporkan penemuan dan hasil pengamatan tersebut kepada *Royal Society* di London [1].

Selanjutnya pada tahun 1828 Buchner berhasil mengisolasi salisin dari ekstrak tanaman *Spirea ulmaria* L melalui proses penggodogan dan pengendapan. Salisin merupakan senyawa glikosida yang terdiri dari β -piranosa dan saligenin yang bila teroksidasi akan menjadi asam salisilat. Sementara itu pada tahun 1859, Kolbe berhasil mengembangkan prosedur sintesis asam salisilat dari fenol dan karbondioksida. Prosedur tersebut disempurnakan tahun 1874 sehingga layak digunakan pada skala industri. Baru pada tahun 1897, Felix Hoffmann dari Firma Bayer di Jerman berhasil mensintesis asam asetil salisilat (AAS). Setelah keberhasilan uji farmakologi, asam asetil salisilat diberi nama dagang ASPIRIN dan digunakan sebagai obat pereda nyeri dan antiradang. Secara ringkas proses pengembangan obat tersebut ditampilkan pada gambar berikut [1,2].



Gambar 1. Bagan Pengembangan ASPIRIN Dari Bahan Alam dan Sintesis Asam Salisilat [1,2]

Upaya *discovery* untuk mendapatkan OABS yang lebih aman sudah dideskripsikan pada literatur [3]. Secara historis, pada tahun 1899 AAS sebagai OABS sintetik dengan kerja antiradang yang kuat untuk pertama kalinya digunakan dalam pengobatan simptomatis penyakit-penyakit rematik [4,5]. Menyusul pada tahun-tahun berikutnya, mulai digunakan OABS lain untuk tujuan pengobatan yang sama, diantaranya fenilbutazon (1949), indometasin (1963), dan ibuprofen (1969) [4]. Obat antiradang

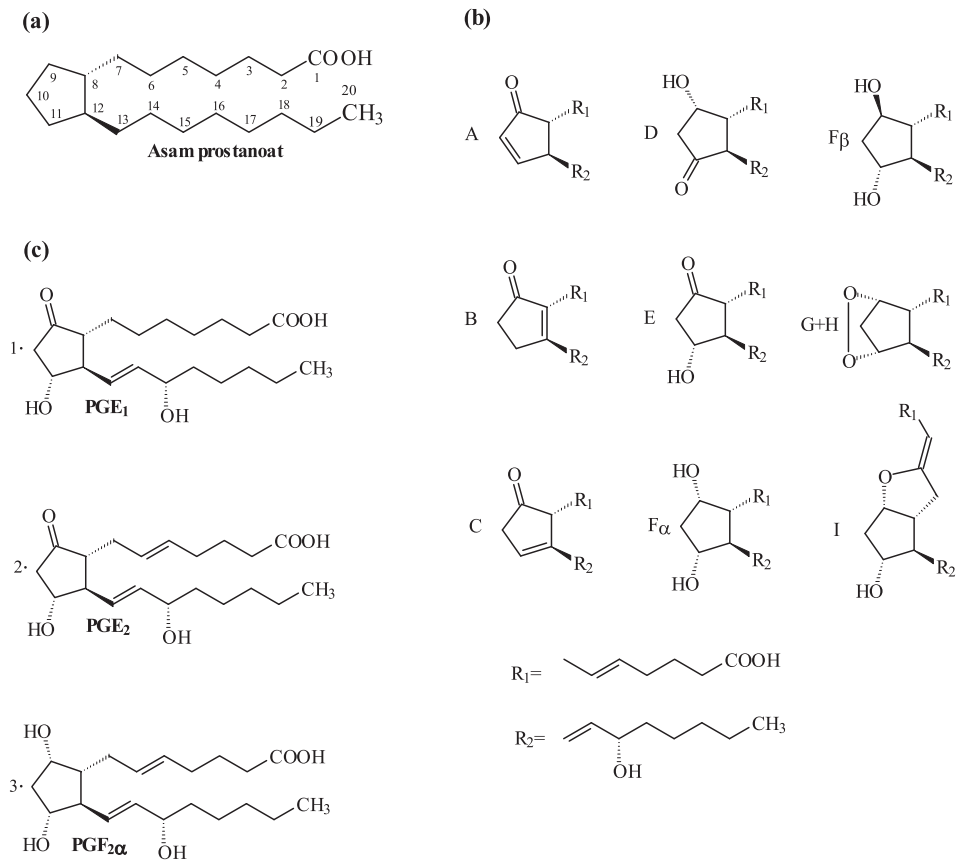
bukan steroid diindikasikan pada penyakit-penyakit reumatik yang disertai radang seperti rheumatoid- dan osteoarthritis untuk menekan reaksi peradangan dan meringankan nyeri [4,6,7]. Namun demikian, dibandingkan dengan OABS yang lain, penggunaan AAS jauh lebih banyak, bahkan termasuk produk farmasi yang paling banyak digunakan dalam pengobatan. Saat ini total produksi AAS dunia mencapai sekitar 50.000 ton atau setara dengan 100 milyar tablet [1].

Peranan lain AAS yang sangat penting dalam terapi obat, disamping sebagai OABS adalah sebagai zat penghambat agregasi trombosit [8]. Keseimbangan produksi tromboksan A_2 (TXA_2) dan prostasiklin (PGI_2) berperan dalam regulasi agregasi trombosit. Tromboksan dibentuk dan diproduksi di dalam trombosit, sedangkan prostasiklin dibentuk dan diproduksi di dalam dan dibebaskan dari sel-sel endotel dinding pembuluh darah. Tromboksan berperan mendorong terjadinya agregasi trombosit, sebaliknya prostasiklin merupakan vasodilator dan berperan menghambat terjadinya agregasi trombosit. Berbeda dengan OABS lainnya, AAS merupakan inhibitor ireversibel siklooksigenase dengan mekanisme kerja melalui reaksi asetilasi residu asam amino tertentu pada enzim tersebut. Telah diketahui, laju biosintesis enzim siklooksigenase di dalam trombosit berlangsung lambat, sehingga enzim siklooksigenase yang sudah terinaktivasi melalui reaksi asetilasi, tidak akan tergantikan lagi selama waktu hidup trombosit (sekitar 5 hari). Sementara itu, aktivitas katalitik enzim siklooksigenase di dalam sel-sel endotel relatif cepat diregenerasi melalui biosintesis enzim tersebut.

Dengan demikian produksi prostasiklin tidak akan terganggu secara signifikan [8].

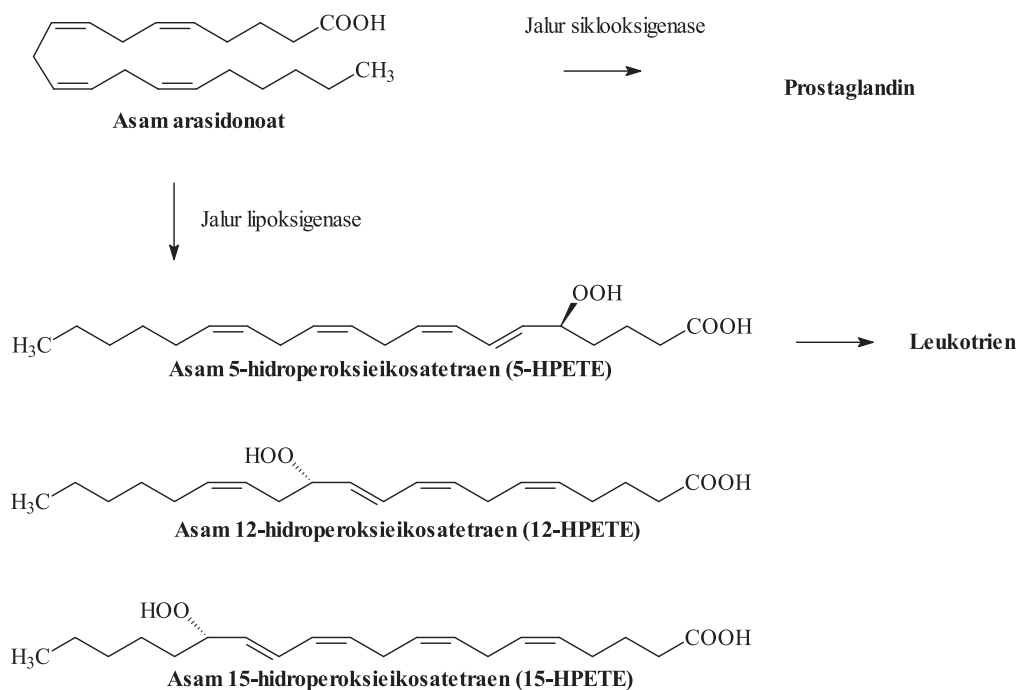
2.2 Mekanisme Kerja OABS

Mekanisme kerja OABS dapat dipelajari melalui alur biosintesis prostaglandin. Prostaglandin termasuk kelompok senyawa turunan asam lemak prostanoat (C_{20}) dengan rantai atom karbon pada nomor 8 - 12 membentuk struktur cincin siklopentan. Telah diketahui tipe prostaglandin A sampai I dengan perbedaan pada substituen yang terikat pada cincin siklopentan. Gambar 2, menampilkan struktur asam prostanoat dan beberapa contoh tipe prostaglandin tersebut. Pada manusia, asam 5,8,11,14-Eikosatetraenoat atau yang lebih dikenal dengan asam arasidonoat, merupakan pemula terpenting dalam biosintesis prostaglandin [9].



Gambar 2.: Struktur prostaglandin: (a) rangka karbon asam prostanoat, (b) struktur parsial prostaglandin A sampai I, (c) struktur prostaglandin E₁, E₂ dan F_{2α} (menurut [9], dimodifikasi).

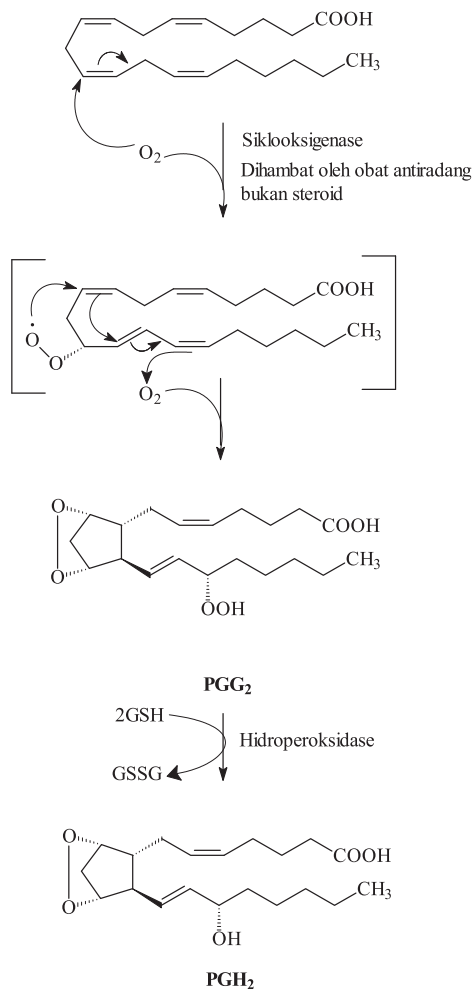
Telah diketahui, ada dua jalur utama reaksi-reaksi yang akan dilalui oleh asam arasidonoat pada metabolismenya. Jalur pertama, melibatkan peranan aktivitas katalitik enzim siklooksigenase dan bermuara pada pembentukan prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Jalur kedua, melibatkan aktivitas katalitik enzim lipoksigenase yang menghasilkan asam-asam hidroperoksieikosatetraenoat (HPETE) sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 2 berikut ini.



Gambar 3: Jalur metabolisme asam arasidonoat (menurut [9], dimodifikasi).

Lebih jauh, pada reaksi-reaksi jalur pertama, disamping melibatkan peranan aktivitas katalitik enzim siklooksigenase, juga aktivitas katalitik enzim hidroperoksidase (gambar 4) [6]. Melalui penghambatan aktivitas katalitik enzim siklooksigenase, OABS mampu menghambat biosintesis prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan [9]. Khusus pada AAS, sebagaimana sudah dijelaskan sebelumnya, bukan hanya menghambat secara reversibel, melainkan melalui reaksi asetilasi residu serin-529 atau serin-516 pada enzim siklooksigenase, memblokir secara ireversibel enzim tersebut (Tabel 1) [4,8]. Mengingat prostaglandin merupakan mediator penting pada timbulnya nyeri, demam, dan reaksi-reaksi peradangan, maka OABS melalui penghambatan aktivitas katalitik enzim

siklooksigenase, mampu menekan dan meredakan gejala-gejala tersebut. Namun demikian, disamping berperanan sebagai mediator pada proses peradangan, prostaglandin juga berperanan penting pada proses-proses fisiologis normal dan pemeliharaan fungsi regulasi berbagai organ.



Gambar 4: Biosintesis prostaglandin dari asam arasidonoat (menurut [9], dimodifikasi).

Khususnya pada pada selaput lendir traktus gastrointestinal (saluran cerna), prostaglandin memberikan efek protektif [10,11]. Prostaglandin berperan dalam meningkatkan resistensi selaput lendir terhadap iritasi mekanis, osmotis, termis atau kimiawi [11]. Secara eksperimental dapat ditunjukkan, bahwa pengurangan produksi prostaglandin pada selaput lendir lambung menjadi pemicu terjadinya tukak. Fungsi barier prostaglandin untuk memelihara selaput lendir banyak dilaporkan dalam berbagai literatur [11,12,13]. Berdasarkan uraian tersebut, dapat dipahami, mekanisme kerja OABS sekaligus menjelaskan profil efek utama maupun efek samping golongan obat ini, khususnya efek samping merugikan pada traktus gastrointestinal/saluran cerna yang pada akhirnya membatasi penggunaan golongan obat ini.

2.3 Enzim COX-1 dan COX-2

Pada awal tahun 90-an dilaporkan bahwa enzim siklooksigenase terdapat dalam dua bentuk (isoform), yaitu COX-1 dan COX-2 [4,11]. Distribusi jaringan kedua isoenzim tersebut berbeda serta memiliki fungsi regulasi yang berbeda juga. COX-1 mengkatalisis pembentukan prostanoid regulatoris pada berbagai jaringan, terutama pada selaput lendir traktus gastrointestinal, ginjal, platelet dan epitel pembuluh darah, sehingga merupakan enzim konstitutif [4]. Sementara itu, pembentukan COX-2 dapat diinduksi (*inducible*), antara lain bila ada stimuli radang, mitogenesis atau onkogenesis, sehingga tidak bersifat konstitutif [4].

Setelah stimulasi tersebut lalu terbentuk prostanoid yang merupakan

mediator proses peradangan. Selanjutnya, hasil observasi ini mengarah kepada hipotesis, bahwa COX-1 mengkatalisis pembentukan prostaglandin “baik” yang berperan menjalankan fungsi-fungsi regulasi fisiologis, sedangkan COX-2 mengkatalisis pembentukan prostaglandin “jahat” yang menimbulkan berbagai gejala peradangan [1]. Sebagai konsekuensi dari hipotesis tersebut, maka toksisitas dan efek samping merugikan OABS klasik pada traktus gastrointestinal / saluran cerna, disebabkan oleh penghambatan tidak selektif obat tersebut terhadap aktivitas katalitik COX-1 dan COX-2.

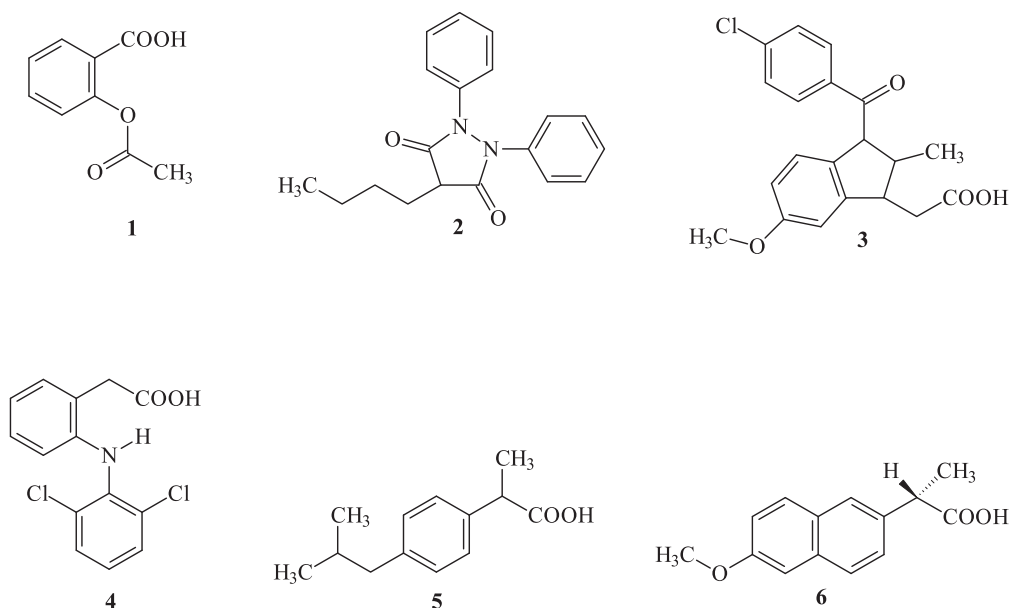
Namun demikian, pada penelitian lanjutan teramati bahwa COX-2 ternyata tidak hanya dapat diinduksi (*inducible*) tetapi juga memiliki fungsi konstitutif serta terdistribusi pada berbagai jaringan. Ekspresi konstitutif COX-2 pada kondisi fisiologis dilaporkan telah terobservasi pada ginjal [14], pembuluh darah [15], paru-paru [16], tulang [16], pankreas [17], sumsum tulang belakang [18], dan selaput lendir lambung [19]. Fakta tersebut menunjukkan peranan penting COX-2 pada kondisi fisiologis normal, bukan hanya dapat diinduksi (*inducible*) pada kondisi patofisiologis seperti pada proses peradangan. Koreksi telah dilakukan terhadap hipotesis awal, sehingga saat ini COX-1 diformulasikan sebagai enzim konstitutif yang mempertahankan fungsi-fungsi homeostatis, sedangkan COX-2 sebagai enzim regulatoris yang berperan pada kondisi fisiologis maupun patofisiologis. Karakteristik COX-1 dan COX-2, ditampilkan pada Tabel 1 berikut ini:

Tabel 1: Karakteristik COX-1 dan COX-2 (dikutip dari [4]).

Parameter	COX-1	COX-2
Ukuran gen	22 kb	8,3 kb
Ekson	11	10
Kromosom	9q32 – q33,3	1q25,2 – q25,3
mRNA	2,8 kb	4,1 kb
Regulasi mRNA	Konstitutif	Dapat diinduksi (<i>inducible</i>)
Induktor	-	Sitokin, LPS
Jumlah asam amino	599	604
Lokasi	Membran inti	Membran inti
Kofaktor	1 mol Heme	1 mol Heme
Tempat pengikatan asam asetil salisilat	Serin-529	Serin-516
Spesifisitas substrat	Asam arasidonoat, asam linoleat	Asam arasidonoat, asam linoleat, asam eikosapentenoat
Aktivitas	23 mmol asam arasidonoat/mg/menit	11 mmol asam arasidonoat/mg/menit

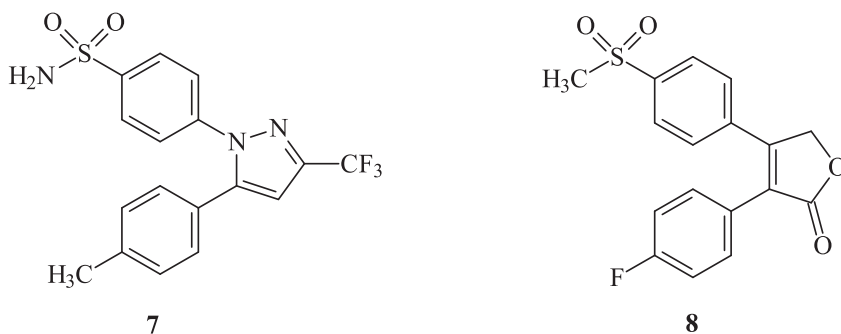
2.4 Inhibitor Selektif COX-2

Penghambatan selektif COX-2 merupakan strategi pertama yang ditempuh untuk mengurangi toksisitas / efek samping merugikan OABS klasik. Mengingat semua OABS klasik merupakan inhibitor tidak selektif COX-1 dan COX-2 (Gambar 5), maka telah dilakukan berbagai upaya untuk mensintesis senyawa yang dapat menghambat aktivitas COX-2 secara selektif.



Gambar 5: Beberapa contoh OABs klasik: AAS **1**, fenilbutazon **2**, indometasin **3**, diclofenak **4**, ibuprofen **5**, naproksen **6**, dikutip dari [3].

Inhibitor selektif COX-2, berdasarkan struktur molekulnya dapat dibagi menjadi beberapa golongan, sebagai berikut: (1) turunan karbosiklis dan heterosiklis yang secara visinal terikat dengan *moieties* aril, (2) turunan diaril- atau aril/heteroaril-eter dan -tioeter, (3) turunan cis-stilben, serta (4) keton diaril dan aril/heteroaril [4]. Sampai awal tahun 2000 telah berhasil disintesis tidak kurang dari 500 senyawa inhibitor selektif COX-2 [4]. Sebagai contoh, dua dari senyawa tersebut, celecoxib dan rofecoxib yang merupakan turunan karbosiklis dan Heterosiklis, telah lolos uji klinik dan telah beredar secara komersial. Struktur molekul celecoxib dan rofecoxib dapat dilihat pada Gambar 6 berikut ini:



Gambar 6: Struktur molekul celecoxib 7 dan rofecoxib 8, dikutip dari [3].

Pada terapi obat pasien-pasien osteo- dan rheumatoidarthritis, inhibitor selektif COX-2 menunjukkan kerja antiradang yang setara dengan OABS obat klasik serta efek samping merugikan yang lebih ringan pada saluran cerna [7]. Namun demikian, kecenderungan peningkatan tekanan darah sebagai efek samping inhibitor selektif COX-2 juga telah dilaporkan [20]. Bahkan rofecoxib (dengan nama dagang *Vioxx*) yang mulai digunakan secara klinis pada tahun 1999, diketahui menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, sehingga telah ditarik dari peredaran di seluruh dunia [21,22].

Sebagai konsekuensi dari fakta tersebut, muncul pertanyaan, apakah efek samping merugikan inhibitor selektif COX-2 pada saluran cerna benar-benar lebih ringan, sehingga lebih aman digunakan pada jangka panjang atau justru memiliki efek samping merugikan lain dengan karakteristik yang berbeda dari efek merugikan yang disebabkan oleh OABS klasik. Permasalahan tersebut mungkin baru bisa terjawab tuntas di masa mendatang melalui evaluasi penggunaan dan monitoring efek samping obat.

2.5 Peranan NO dalam Proses-proses Fisiologis

Berkat hasil penelitian yang dilakukannya, Furchgott dan Zawadzki [23] dapat menunjukkan bahwa senyawa yang bekerja sebagai vasodilator kuat, seperti asetil kolin, tidak mampu mendilatasi preparat pembuluh darah, jika sebelumnya telah dilakukan penghilangan secara mekanis terhadap sel-sel endotelial pada preparat pembuluh darah tersebut. Konsekuensinya, observasi ini mengarahkan kepada hipotesis, bahwa senyawa vasodilator yang digunakan tidak langsung bekerja merelaksasi otot polos pembuluh darah, melainkan bekerja secara tidak langsung melalui stimulasi lapisan sel endotelial untuk melepaskan zat lain yang disebut *Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF)*. Zat inilah yang akhirnya bekerja sebagai vasodilator.

Lebih jauh, hasil penelitian yang dilakukan oleh kelompok peneliti Moncada [24] dan Ignaro [25], telah berhasil membuktikan bahwa EDRF identik dengan oksida nitrat (NO) baik dari segi karakteristik kimiawi maupun karakteristik aktivitas biologinya. NO merupakan radikal bebas berwujud gas dan labil. Reaksi redoks pengubahan asam amino L-arginin menjadi L-sitrulin yang dikatalisis oleh enzim NO sintase merupakan reaksi pembentukan NO yang terjadi secara endogen. NO sintase (NOS) merupakan isoenzim dan telah diketahui beberapa isoformnya, yaitu NOS I, II, dan III. NOS I merupakan enzim *neuronal constitutive NOS* (ncNOS) sedangkan NOS III enzim *endothelium constitutive NOS* (ecNOS). NOS I dan NOS III merupakan enzim konstitutif, mengkatalisis pembentukan NO di dalam sel-sel saraf dan endotel serta selalu ada di

dalam kedua jenis sel tersebut. Stimulasi kimiawi, misalnya oleh trombin, adenosin-5'-trifosfat, dan histamin ; maupun secara mekanis, misalnya bila terjadi penyumbatan aliran darah (*shear stress*), akan mengaktifkan kedua enzim tersebut. Mekanisme pengaktifan NO sintase dilaporkan terjadi melalui pengikatan enzim tersebut dengan calmodulin yang sebelumnya telah berikatan dengan ion kalsium bebas yang terdapat dalam cairan intra sel [26].

Sebaliknya, NOS II atau *inducible NOS (iNOS)* merupakan enzim yang dibentuk bila ada stimulasi eksogen. Lebih jauh keberadaan iNOS tidak tergantung dari kalsium, walaupun enzim tersebut juga memiliki tempat pengikatan untuk kalmodulin. Ekspresi genetik enzim ini ditemukan antara lain pada sel-sel makrofag, otot polos, berbagai tumor, endotel, sel-sel yang memproduksi insulin, fibroblas dan lain-lain [26].

Enzim efektor guanilat siklase (GC) terlarut akan diaktifkan oleh NO, dalam hal ini, NO akan berdifusi ke dalam sel-sel otot polos lalu berikatan dengan gugus heme yang terdapat pada GC terlarut. GC terlarut yang telah teraktifkan, selanjutnya akan mengkatalisis pembentukan guanosin monofosfat siklik (cGMP) dari guanosin trifosfat (GTP). Pada tahap berikutnya, pompa kalsium akan diaktifkan bila terjadi peningkatan konsentrasi cGMP, sehingga mampu mengeluarkan kalsium intra sel yang menyebabkan terjadinya penurunan konsentrasi kalsium intra sel lalu diikuti dengan dilatasi pembuluh darah. Di sisi lain, peningkatan konsentrasi cGMP juga akan mengaktifkan enzim protein kinase – tergantung cGMP yang selanjutnya akan mengkatalisis fosforilasi protein

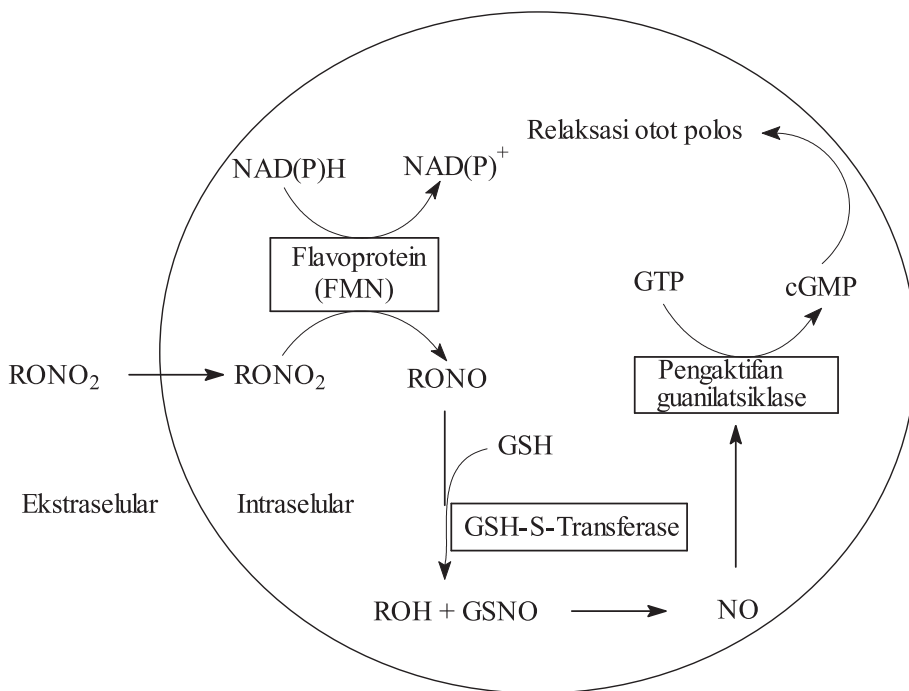
tertentu dan mendefosforilasi rantai miosin ringan. Reaksi-reaksi tersebut juga berkontribusi menyebabkan relaksasi otot polos [27,28,29,30,31].

Eksperimen dan observasi lanjutan, menunjukkan bahwa NO bukan hanya berperan dalam meregulasi tekanan darah tetapi juga dalam berbagai proses fisiologis maupun patofisiologis [32]. Dari hasil penelitiannya, Konturek *et al.* melaporkan bahwa penghambatan produksi NO endogen oleh inhibitor NO sintase menyebabkan penurunan *Gastric Blood Flow (GBF)* ke lokasi tukak sehingga memperlambat penyembuhan tukak [33]. Sebaliknya GBF ke lokasi tukak dapat ditingkatkan dan penyembuhan tukak dapat dipercepat dengan pemberian asam amino L-arginin yang merupakan substrat NO sintase atau gliserin trinitrat (GTN) yang merupakan donor NO, telah dilaporkan oleh peneliti lain [34]. Mengingat tukak lambung merupakan efek samping merugikan OABS pada saluran cerna, maka efek protektif NO di pada saluran cerna, berpotensi dimanfaatkan untuk mengkompensasi dan mengurangi efek samping merugikan OABS tersebut.

2.6 Senyawa Nitrat Organik Sebagai Donor NO

Walaupun senyawa nitrat organik telah digunakan sejak lama pada pengobatan sistem sirkulasi, khususnya GTN pada penanganan angina pectoris, namun mekanisme kerja obat tersebut baru dapat diterangkan dengan tuntas pada tahun 80-an. Setelah diketahui bahwa EDRF identik dengan NO yang merupakan vasodilator endogen, menjadi jelas bahwa nitrat organik sesungguhnya merupakan *prodrug* serta kerja

farmakologinya terjadi melalui pelepasan NO, sehingga NO yang merupakan *drug*. Metabolisme nitrat organik di dalam tubuh melibatkan reaksi reduksi yang akan mengubahnya menjadi NO, lalu NO yang terbentuk akan memicu reaksi-reaksi lanjutan yang menyebabkan dilatasi pembuluh darah, sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya. Menurut hasil-hasil penelitian terbaru, metabolisme nitrat organik menjadi NO melibatkan sistem redoks NAD(P)H/NAD(P)⁺, *glutathion* (GSH) dan *glutathion-S-alkyltransferase* (GSH-S-Transferase). Salah satu model metabolisme pengaktifan nitrat organik menurut Wong dan Fukuto ditampilkan dan diringkaskan pada Gambar 7 berikut ini [35]:



Gambar. 7: Reaksi reduksi nitrat organik menjadi oksida nitrat (NO) menurut [35], gambar dimodifikasi

1. Nitrat organik yang berada dalam aliran darah akan berdifusi ke dalam sel-sel otot polos pembuluh darah.
2. Nitrat organik direduksi oleh flavoprotein menjadi nitrit organik
3. Organik nitrit dan GSH endogen, dikatalisis oleh GSH-S-tranferase, bereaksi membentuk glutanitrosotiol (GSNO) yang melalui mekanisme reaksi tertentu akhirnya akan melepaskan NO.

Lebih lanjut diketahui, GSNO dapat membentuk NO melalui dua mekanisme yang berbeda. Pada mekanisme pertama, GSNO bereaksi dengan NADH membentuk GSH dan hidrida nitrosil (HNO) (Gambar 8, (1)). HNO yang terbentuk bereaksi lagi dengan GSNO menghasilkan dua mol NO (Gambar 8, (2)) [36]. Bila terdapat NADH dan dihidroflavin mononukleotida (FMNH₂) atau flavin mononukleotida (FMN), pelepasan akan meningkat, karena pembentukan NO dibantu oleh mekanisme lain seperti ditunjukkan pada Gambar 8, reaksi (3) dan (4) [37]. Disamping itu, Fukuto *et al.* berhasil membuktikan bahwa NO dapat terbentuk dari hasil reaksi HNO dan FMN [37]. Namun demikian, nampaknya metabolisme nitrat organik yang bermuara pada pembentukan NO hanya merupakan jalur sampingan. Jalur utama metabolisme nitrat organik mengarah pada reaksi hidrolisis yang menghasilkan nitrat anorganik lalu diikuti dengan reaksi reduksi yang menghasilkan nitrit anorganik [35].



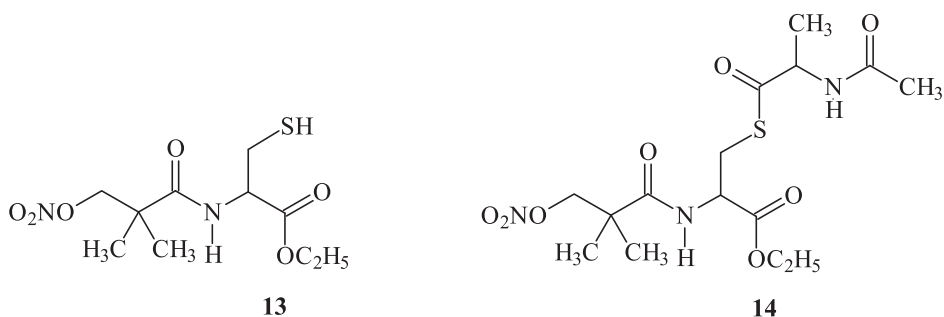
Gambar 8: Reaksi-reaksi yang mungkin terlibat dalam pembentukan NO dari GSNO dan atau HNO menurut [36,37]

2.7 Toleransi Terhadap Nitrat

Toleransi terhadap nitrat merupakan fenomena yang telah diketahui sejak lama [35,39,40]. Tergantung dari dosis dan frekuensi pemberian, efektivitas kerja farmakologi obat golongan nitrat organik dapat mengalami penurunan secara drastis [41]. Salah satu penyebab yang banyak didiskusikan dalam literatur adalah terjadinya kejenuhan pada sistem reduksi endogen [41]. Telah diketahui pula, dalam durasi beberapa jam, sistem reduksi endogen yang mengalami kejenuhan dapat diregenasi kembali. Bila pemberian nitrat diatur sedemikian rupa sehingga selama pengobatan ada rentang waktu dengan konsentrasi nitrat minimal di dalam plasma, maka toleransi terhadap nitrat dapat dicegah atau diminimalkan. Metode ini telah diterapkan pada penggunaan nitrat organik secara klinis [42].

Mengingat metabolisme pengaktifan nitrat organik melibatkan sistem redoks NAD(P)H/NAD(P)^+ , GSH, dan GSH-S-transferase [36], maka bila

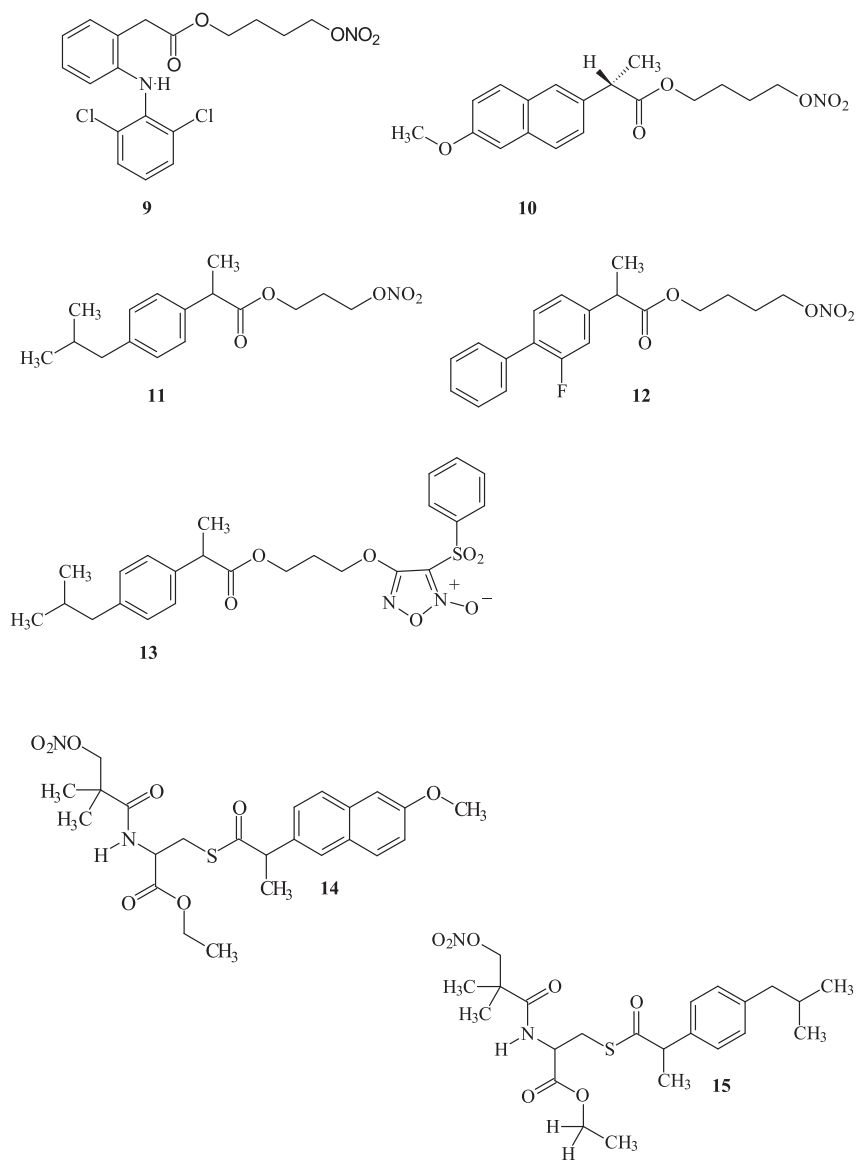
senyawa tersebut, tidak tergantung dari sistem reduksi dan senyawa tiol endogen, mampu melepaskan NO, diharapkan akan bebas toleransi. Secara eksperimental telah ditunjukkan, molekul hibrid SPM 3672 yang merupakan turunan N-nitratoasilsistein (Gambar 9) hasil riset perusahaan farmasi *Schwarz Pharma*, Jerman, secara spontan mampu melepaskan NO, setara dengan pelepasan NO dari isosorbid mononitrat (ISMN) dengan penambahan sistein. Dilatasi arteri dan vena babi yang diamati setelah pemberian SPM 3672 berlangsung lebih lama dibandingkan dengan pengamatan pada percobaan yang sama, namun digunakan GTN sebagai nitrat organik. Pada percobaan toleransi silang, SPM 3672 mampu mendilatasi arteri koroner babi yang sebelumnya telah diberi perlakuan dengan GTN, setara dengan arteri koroner babi tanpa perlakuan dengan GTN. Hasil percobaan ini menunjukkan peranan senyawa tiol bebas untuk mencegah toleransi terhadap nitrat. Lebih lanjut, pada percobaan *in vivo* menggunakan anjing sebagai hewan percobaan, SPM 5185, senyawa lain hasil riset *Schwarz Pharma* yang merupakan turunan N-nitratoasilalanilsistein (Gambar 9), mampu menurunkan tekanan darah dengan durasi lama tetapi efeknya lebih lemah dari GTN [41].



Gambar 9: Struktur molekul SPM 3672 **13** dan SPM 5185 **14**, dikutip dari [3].

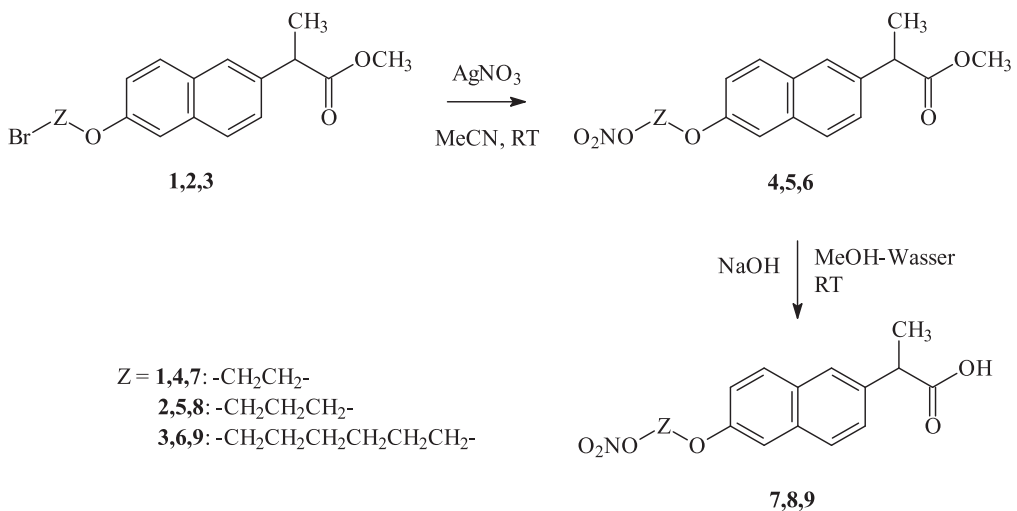
2.8 Senyawa Hibrid OABS dengan Donor NO (NO-OABS)

Strategi kedua untuk mengurangi efek samping merugikan OABS adalah pemanfaatan donor NO, mengingat NO pada selaput lendir traktus gastrointestinal, memiliki efek protektif seperti halnya prostaglandin. Para peneliti berupaya mensintesis senyawa hibrid yang dinamakan NO-OABS dari OABS klasik dan donor NO. Beberapa senyawa hibrid tersebut telah berhasil disintesis dan dipublikasikan dalam berbagai literatur. Senyawa-senyawa tersebut pada percobaan *in vivo* menggunakan tikus memperlihatkan kerja anti radang yang setara dengan obat anti radang bukan steroid klasik tetapi toksisitasnya pada selaput lendir traktus gastrointestinal jauh lebih ringan [43,44,45,46,47]. Disamping itu, untuk mencegah toleransi terhadap nitrat organik dan penurunan tekanan darah yang terlalu kuat karena kerja NO, telah disintesis senyawa trihibrid OABS-sistein-nitrat [48] dengan memanfaatkan konsep donor NO yang “miskin” toleransi dan kerja vasodilatasi lemah seperti pada senyawa SPM. Struktur molekul senyawa dihibrid NO-NSAID dan trihibrid NSAID-sistein-nitrat dapat dilihat pada gambar 10:



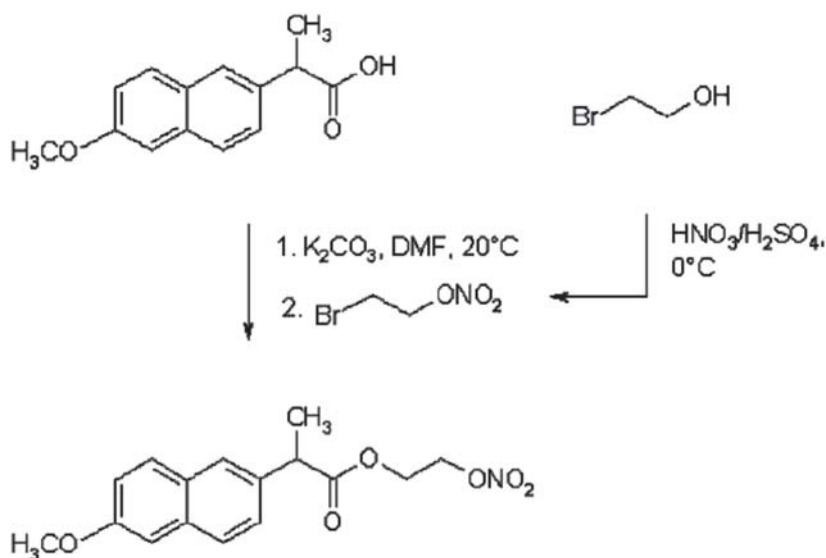
Gambar 10: Beberapa contoh senyawa NO-OABS: 4-nitratobutylester dari diklofenak **9** und naproksen **10**, 3-nitratopropilester dari Ibuprofen **11**, nitratobutylester dari ibuprofen **12**, 3-(3-(Benzenesulfonyl)-furoxan-4-yloxy)propylester dari Ibuprofen **13**, trihibrida N-nitratopivaloil-S-2-(6-metoksi-2-naftil)propanoil-sisteinyl ester **14**, dan N-nitratopivaloil-S-2-(4-isobutilfenil)propanoil-sisteinyl ester **15**, dikutip dari [3].

Semua senyawa hibrid NO-OABS yang ditampilkan pada Gambar 10, dari segi komponen OABS-nya merupakan prodrug karena semua gugus asam karboksilatnya tidak bebas / teresterkan. Beberapa senyawa hibrid NO-OABS turunan naproksen dengan gugus asam karboksilat bebas juga telah berhasil disintesis. Skema umum sintesis tiga senyawa hibrid NO-OABS, ditampilkan pada Gambar 11 berikut ini [49,50]:



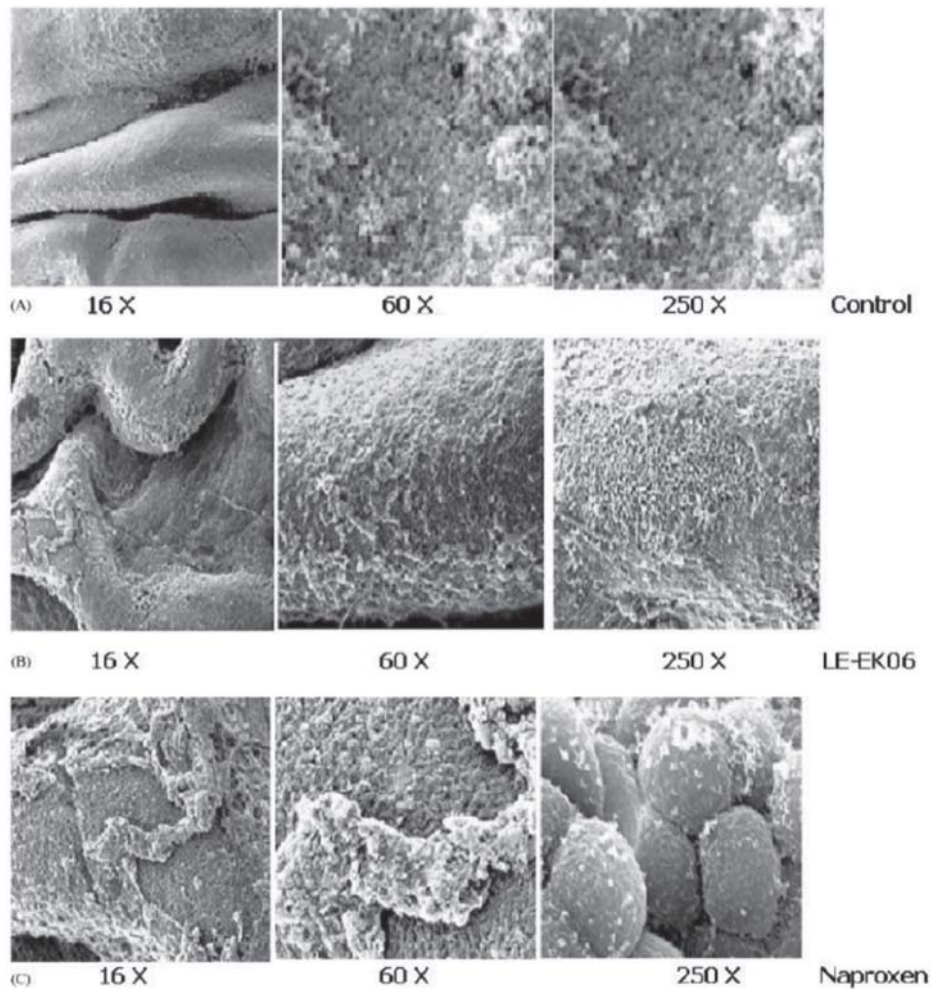
Gambar 11: Skema umum sintesis tiga senyawa hibrid NO-OABS turunan naproksen, dikutip dari [50].

Nitrooksietil ester naproksen (LE-EK-06) merupakan senyawa hibrid NO-OABS eksperimental yang telah berhasil disintesis dan diuji efek farmakologinya pada hewan percobaan [51]. Skema sintesis senyawa tersebut ditampilkan pada Gambar 12 berikut ini:



Gambar 12: Skema sintesis nitrooksietil ester naproksen (LE-EK-06), dikutip dari [51].

Pada pengujian farmakologi eksperimental secara *in vivo* pada hewan percobaan, LE-EK-06 menunjukkan efek peredaan nyeri dan efek antiradang yang lebih baik dibanding naproksen. Senyawa ini secara signifikan menunjukkan toksisitas pada saluran cerna yang lebih ringan dibanding naproksen sebagai senyawa induknya. Hal tersebut dapat diobservasi dari tingkat keparahan tukak yang terjadi setelah pemberian berulang pada jangka waktu tertentu. Gambar 13 menunjukkan tingkat kerusakan/tukak pada saluran yang terjadi pada hewan percobaan:



Gambar 13: Hasil scanning electron microscopy lambung tikus (*gastric epithelium*) setelah pemberian: (A) pembawa/vehiculum, (B) LE-EK06 (9,45 mg/kg, p.o.), dan (C) naproxen (6,82 mg/kg, p.o.). Skor intensitas kerusakan epitelial, pembawa = 0, LE-EK06 +, naproxen ++, dikutip dari [51].

Pada penelitian lanjutan, penambahan *moieties* donor NO pada OABS juga dilaporkan memberikan manfaat tambahan berupa efek antikanker. Terdapat bukti kuat bahwa NO-OABS memang melepaskan NO dan NO memiliki efek antikanker [52,53].

3. PENUTUP

Secara keseluruhan, senyawa hibrid NO-OABS berpotensi untuk terus dikembangkan menjadi obat antiradang dan antinyeri generasi baru yang lebih aman serta memberikan inspirasi dan berpeluang untuk dikembangkan menjadi kelas baru obat antikanker. Semua data farmakologi/aktivitas biologi senyawa hibrid NO-OABS memang masih merupakan data eksperimental *in vivo* atau bahkan *in vitro*. Sehingga bila ditempatkan pada lini masa *drug discovery and development*, masih dalam tahap *drug discovery* / pre klinis dan belum mencapai tahap *drug development* yang sudah memasuki uji klinis. Namun demikian hal tersebut merupakan keniscayaan yang harus dilalui dalam upaya mendapatkan obat baru yang aman, berkhasiat dan bermutu. Selain besarnya biaya yang harus dikeluarkan dalam *drug research*, mengingat beratnya upaya yang harus ditempuh, upaya *drug discovery and development*, sering diibaratkan “Bagaikan mencari jarum dalam tumpukan jerami”. Namun demikian hal tersebut bukan merupakan kemustahilan dan “keberuntungan” akan datang bila semua upaya telah dilakukan dengan penuh kesungguhan, sebagaimana ungkapan yang disampaikan oleh L. Pasteur pada kuliah umum di Universitas Lille pada tanggal 7 Desember 1854 “*Dans les champs de l’observation le hasard ne favorise que les esprits préparés*” (*In the fields of observation chance favors only the prepared mind*).

4. UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan nikmat dan karunia-Nya hingga saat ini. Pada kesempatan dan di hari yang berbahagia ini, izinkan saya menyampaikan terima kasih kepada yang terhormat Rektor dan seluruh Pimpinan ITB, Pimpinan dan seluruh Anggota Forum Guru Besar ITB, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menyampaikan orasi ilmiah pada forum yang sangat terhormat ini.

Rasa terimakasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada keluarga tercinta dan orang-orang terdekat, kedua orang tua: Alm. Padma Nurahman Kartasasmita, BA dan Aan Rohanan; ayah dan ibu mertua: Alm. Drs. H.M. Tubagus Sanusi Mirsa dan Alm. Hj. Rokayah Rodhiatun; istri saya: Atih Ulyaningsih, S.H., M.H.; anak saya: Rangga P.R. Kartasasmita, S.H. dan Fajar F.S. Kartasasmita, S.T.; kakak dan adik saya: Drs. Rosihan Anwar Kartasasmita dan Ratna Elia Herayuningsih, atas doa dan dukungannya selama ini.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, saya juga menyampaikan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada: Dekan SF-ITB Prof. apt. I Ketut Adnyana, Ph.D.; Dekan periode sebelumnya Prof. Dr. apt. Daryono Hadi Tjahjono, M.Sc.; para Guru Besar di SF-ITB: Prof. Dr. apt. Slamet Ibrahim Surantaatmadja, DEA, Prof. Dr. apt. Tutus Gusdinar Kartawinata, Prof. apt. Marlia Singgih Wibowo, Ph.D., Prof. Dr. apt. Yeyet Cahyati Sumirtapura, Prof. Dr.rer.nat. apt. Sundani Nurono Suwandhi, Prof. Dr. apt. Sukmadjaja Asyarie, Prof. Dr. apt. Jessie Sofia Pamudji, Prof. Dr. apt.

Heni Rachmawati, Prof. Dr. apt. Irda Fidrianny, M.S., Alm. Prof. Dr. apt. Asep Gana Suganda, Prof. Dr. apt. Sukrasno, Prof. Dr. apt. Komar Ruslan Wirasutisna, Prof. Dr. apt. Elin Yulinah; semua kolega dosen di SF-ITB; semua Tendik di SF-ITB; serta semua mahasiswa bimbingan, terutama mahasiswa doktoral, baik yang sudah menyelesaikan maupun yang masih mengikuti program pendidikannya atas kerja sama yang baik dalam melaksanakan berbagai kegiatan penelitian dan publikasi hasil-hasilnya.

Selanjutnya saya juga ingin menyampaikan terima kasih kepada para guru dari mulai pendidikan dasar sampai pendidikan tinggi, yang telah memberikan bimbingan dan arahan kepada saya. Khususnya terima kasih disampaikan kepada Alm. Prof. Dr. apt. Kosasih Satiadarma, M.Sc., Prof. Dr. apt. Slamet Ibrahim Surantaatmadja, DEA, Prof. Dr. Jochen Lehmann, Prof. Dr. M. Wiese, dan Prof. Dr. Matthias Kassack.

Ucapan terima kasih, saya sampaikan pula kepada para pemberi rekomendasi pada saat proses pengajuan Guru Besar: Prof. Dr. apt. Daryono Hadi Tjahjono, M.Sc., Prof. Dr. apt. Slamet Ibrahim Surantaatmadja, DEA, Prof. Dr.rer.nat. apt. Sundani Nurono Suwandhi, Prof. Dr. Yana Maolana Syah, Prof. Dr. I Nyoman Pugeg Aryantha, Prof. Dr. drg. Benny S. Latief, Sp.B.M(K), Prof. Dr. apt. Harmita, Alm. Prof. Dr. apt. Ahmad Muhtadi, M.S., Prof. Dr. Bernward Bisping, dan Prof. Tomohiko Ohwada, Ph.D.

Akhir kata, saya juga mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu atas semua bantuan, perhatian dan Kerjasama yang diberikan dalam pencapaian akademik ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Bützer, P., 2010, Acetylsalicylsäure (ASS), Salix: Die Weide, Salicylsäure, Spirsäure, Acetyl- Spirsäure führte zum Handelsnamen Aspirin, **Unpublished Paper**, 1-2
- [2] Kolbe, H., 1874, Über eine neue Darstellungsmethode und einige bemerkenswerte Eigenschaften der Salicylsäure, **Journal für Praktische Chemie**, 10, 89-112
- [3] Kartasasmita, R.E., 2002, Perkembangan Obat Antiradang Bukan Steroid, **Acta Pharmaceutica Indonesia**, Vol. 37(4), 75-91
- [4] Dannhardt, G. and S. Laufer, 2000, Structural Approach to Explain the Selectivity of COX-2 Inhibitors: Is There a Common Pharmacophore?, **Curr. Med. Chem.**, 7, 1101–1112.
- [5] Roth, H.J. und H. Ferner, 2000, **Arzneistoffe: Struktur, Bioreaktivität, Wirkungsbezogene Eigenschaften**, 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 334-337.
- [6] Mutschler, E., 1997, **Arzneimittelwirkungen**, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, , 198-215.
- [7] Crofford, L.J., 2000, Clinical Experience with Specific COX-2 Inhibitors in Arththrititis, **Curr. Pharm.**, 6(17), 1725-1736.
- [8] Steinhilber, D., 2002, Wie wirken Aspirin & Co.? Cyclooxygenasen – Angriffsorte nichtsteroidaler Antirheumatika, **Pharmazie in Unserer Zeit**, 31(8), 140-144.

- [9] Voet, D. und J.G. Voet, Übersetzungherausgeben von A. Maelicke und W. Müller-Ester, 1992, **Biochemie**, 1. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 661-665.
- [10] Robert, A., J.E. Nezamis, C. Lancarter, A.J. Hanchar, 1979, Cytoprotection by Prostaglandin in Rats. Prevention of Gastric Necrosis Produced by Alcohol, HCl, NaOH, Hypertonic NaCl, and Thermal Injury, **Gastroenterology**, 77, 433-443.
- [11] Meyer-Kirchrath, J., K. Schrör, 2000, Cyclooxygenase-2 Inhibition and Side-Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in the Gastrointestinal Tract, **Curr. Med. Chem.**, 7, 1121-1129
- [12] Redfern, J.S., E. Lee, M. Feldman 1998, Effects of Immunization with Prostaglandin Metabolites on Gastrointestinal Ulceration, **Am. J. Physiol.**, 255, G723-G730.
- [13] Redfern, J.S., M. Feldman, 1989, Role of Endogenous Prostaglandins in Preventing Gastrointestinal Ulceration: Induction of Ulcers by Antibodies to Prostaglandin, **Gastroenterology**, 96, 596-605.
- [14] Komhoff, M., H.J. Grone, T. Klein, H.W. Seyberth, R.M. Nusing, 1997, Localization of Cyclooxygenase-1 and -2 in Adult and Fetal Human Kidney: Implication for Renal Function, **Am. J. Physiol.**, 272, F460-F468.
- [15] McAdam, B.F., F. Catella-Lawson, I.A. Mardini, S. Kapoor, J.A. Lawson, G.A. Fitzgerald, 1999, Systemic Biosynthesis of Prostacyclin by Cyclooxygenase (COX-2): The Human Pharmacology of Selective

Inhibitor of COX-2, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **96**(1), 272-277.

- [16] Vane, J.R., 1994, Toward a Better Aspirin, **Nature**, **367**(6460), 215-216.
- [17] Sorli, C.H., H.J. Zhang, M.B. Amstrong, R.V. Rajotte, J. Macclouf, R.P. Robetson, 1998, Basal expression of cyclooxygenase-2 and nuclear factor-interleukin 6 are dominant and coordinately regulated by interleukin 1 in the pancreatic islet, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **95**(4), 1788-1793
- [18] Beiche, F., S. Scheuerer, K. Brune, G. Geisslinger, M. Goppelt-Streube, 1996, Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation, **FEBS Lett.**, **390**(2), 165-169
- [19] Zimmermann, K.C., M. Sarbia, K. Schror, A.A. Weber, 1998, Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa, **Mol. Pharmacol.**, **54**(3), 536-540
- [20] Catella-Lawson, F., B. McAdam, B.W. Morrison, S. Kapoor, D. Kujubu, L. Antes, K.C. Lasseter, H. Quan, B.J. Gertz, G.A. Fitzgerald, 1999, Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids, **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, **289**(2), 735-741
- [21] Dieppe, P.A., S. Ebrahim, R.M. Martin, P. Jüni, 2004, Lessons from the withdrawal of rofecoxib. **BMJ**, **329**(7471), 867-868.
- [22] Krumholz, H.M., J.S. Ross, A.H. Presler, D.S. Egilman, 2007, What have we learnt from Vioxx?, **BMJ**, **334**(7585), 120-123.
- [23] Furchgott, R.F., J.V. Zawadzki, 1980, The obligatory role of endothelial

cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, **Nature**, **288**(5789), 373-376

- [24] Falmer, R.M., A.G. Ferrige, S. Moncada, 1987, Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, **Nature**, **327**(6122), 524-526
- [25] Ignarro, L.J., G.M. Buga, K.S. Wood, R.E. Byrn, Chaudhuri, 1987, Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide, **Proc. Natl. Acad. Sci.**, **84**(24), 9265-9269
- [26] Nüssler, A.K., 1996, Stickstoffmonoxid/Nitric Oxide: ein biologischer Tausendsassa, **Pharm. Ztg.**, **141**(2), 11-20
- [27] Rapoport, R.M., F. Murad, 1983, Endothelium-dependent and nitrovasodilator-induced relaxation of vascular smooth muscle: role of cyclic GMP, **J. Cyclic. Nucleotide Protein Phosphor Res.**, **9**(4-5), 281-295
- [28] Fiscus, R.R., R.M. Rapoport, F. Murad, 1993, Endothelium-dependent and nitrovasodilator-induced activation of cyclic GMP-dependent protein kinase in rat aorta, **J. Cyclic. Nucleotide Protein Phosphor Res.**, **9**(6), 415-425
- [29] Rapoport, R.M., M.B. Draznin, F. Murad, 1984, Mechanisms of adenosine triphosphate-, thrombin-, and trypsin-induced relaxation of rat thoracic aorta, **Circ. Res.**, **55**(4), 468-479.
- [30] Fiscus, R.R., T.J. Torphy, S.E. Mayer, 1984, Cyclic GMP-dependent protein kinase activation in canine tracheal smooth muscle by

methacholine and sodium nitroprusside, *Biochim. Biophys. Acta*, **805**(4), 382-392.

- [31] Draznin, M.B., R.M. Rapoport, F. Murad, 1986, Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta, *Int. J. Biochem.*, **18**(10), 917-928.
- [32] Endres, S., 1996, Synthese und biologischen Eigenschaften von organischen Nitraten mit Thiosalicylsäure-Teilstruktur, **Inaugural-Dissertation**, Mathematisch-Natur-wissenschaftliche Fakultät, Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, 1-3.
- [33] Konturek, S.J., T. Brzozowski, J. Majka, J. Pytko-Polonczyk, J. Stachura, 1993, Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers, *Eur. J. Pharmacol.*, **329**(1-3), 215-217.
- [34] Brzozowski, T., S.J. Konturek, D. Drozdowicz, A. Dembinski, J. Stachura, 1995, Healing of chronic gastric ulcerations by L-arginine. Role of nitric oxide, prostaglandins, gastrin and polyamines, *Digestion*, **56**(6), 463-471.
- [35] Wong, P.S.-Y., J.M. Fukuto, 1999, Reaction of organic nitrate esters and S-nitrosothiols with reduced flavins: a possible mechanism of bioactivation, *Drug Metabol. Disp.*, **27**(4), 502-509.
- [36] Wong, P.S.-Y., J. Hyun, J.M. Fukuto, F.N. Shirota, E.G. DeMaster. D.W. Shoeman, H.T. Nagasawa, 1998, Reaction between S-nitrosothiols and thiols: generation of nitroxyl (HNO) and subsequent chemistry, *Biochemistry*, **37**(16), 5362-5371

- [37] Fukuto, J.M., A.J. Hobbs, L.J. Ignarro, 1993, Reaction between S-nitrosothiols and thiols: generation of nitroxyl (HNO) and subsequent chemistry, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, **196**(2), 707-713.
- [38] Rudolph, W., R. Blasini, G. Reiniger, U. Bruggmann, 1983, Tolerance development during isosorbide dinitrate treatment: can it be circumvented?, **Z. Kardiol.**, **72** (Suppl.3), 195-198.
- [39] Reiniger, G., R. Blasini, U. Bruggmann, W. Rudolph, 1994, Development of tolerance with regard to the anti-ischemic effect of isosorbide dinitrate in regular multiple daily administration, **Herz**, **9**(3), 146-152.
- [40] Blasini, R., G. Reiniger, W. Rudolph, 1986, Avoidance of tolerance development to long term therapy with nitrates through correct dosage, **Z. Kardiol.**, **75**(Suppl.3), 42-49
- [41] Lehmann, J., 1998, Organische Nitrate – Neue Perspektiven für eine alte Arzneistoffgruppe, **Pharm. in unserer Zeit**, **27**(2), 52-57.
- [42] Boertz, A., R. Bonn, 1986, Nitrate therapy without loss of action by correct dosage, **Z. Kardiol.**, **75**(Suppl.3), 57-60.
- [43] Davies, N.M., A.G. Roseth, C.B. Appleyard, W. McKnight, P. Del Soldato, A. Calignano, G. Cirino, J.L. Wallace, 1997, Aspirin causes rapid up-regulation of cyclo-oxygenase-2 expression in the stomach of rats, **Alliment. Pharmacol. Ther.**, **11**(6), 69-79.
- [44] Lolli, M.L., C. Cena, C. Medana, L. Lazzarato, G. Morini, G. Coruzzi, S.

- menarini, R. Fruttero, A. Gasco, 2001, A new class of ibuprofen derivatives with reduced gastrototoxicity, **J. Med. Chem.**, **44**(21), 3463-3468.
- [45] Wallace, J.L., B. Reuter, C. Cicala, W. McKnight, M. Grisham, G. Cirino, 1994, A diclofenac derivative without ulcerogenic properties, **Eur. J. Pharmacol.**, **257**(3), 249-255.
- [46] Elliot, S.N., W. McKnight, G. Cirino, J.L. Wallace, 1995, A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats, **Gastroenterology**, **109**(2), 524-530.
- [47] Somasundaram, S., S. Rafi, M. Jacob, G. Sitghorsson, T. Mahmud, R. Sherwood, A.B. Price, A. McPherson, D. Scott, J.M. Wrigglesworth, I. Bjarnason, 1997, Intestinal tolerability of nitroxybutyl-flurbiprofen in rats, **Gut**, **40**(5), 608-613.
- [48] Kartasasmita, R.E., S. Laufer, and J. Lehmann, 2002, NO-Donors (VII ?1?): Synthesis and Cyclooxygenase Inhibitory Properties of N- and S-Nitrooxypivaloyl-cysteine Derivatives of Naproxen – A Novel Type of NO-NSAID, **Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.**, **335**(8), 1-4.
- [49] Kartasasmita, R.E., M. Decker, und J. Lehmann, 2003, Synthese von 6-Bromalkoxy-Analoga des Naproxen-Methylesters als Vorstufe zur Herstellung von neuartigen, NO-freisetzenden Naproxen-Derivaten, **Acta Pharmaceutica Indonesia**, **Vol. 38**(4), 62-70.
- [50] Kartasasmita, R.E., M. Decker, und J. Lehmann, 2004, Synthese von 6-Nitratoalkoxy-Analoga des Naproxens als Kandidaten für neuartige

NO-freisetzende, nichtsteroidale Entzündungshemmer aus 6-Bromalkoxy-Analoga des Naproxen-methylesters, **Acta Pharmaceutica Indonesia**, Vol. 29(3), 105-111.

- [51] Jain, N.K., C.S. Patil, R. E. Kartasasmita, M. Decker, J. Lehmann, and S.K. Kulkarni, 2004, Pharmacological Studies on Nitro-Naproxen (Naproxen-2-Nitrooxyethylester), **DRUG DEVELOPMENT RESEARCH**, 61, 66–78
- [52] Rigas, B., K. Kashfi, 2004, Nitric-oxide-donating NSAIDs as agents for cancer prevention, **Trends Mol Med.**, 10(7), 324-30.
- [53] Rigas, B., J.L. Williams, 2008, NO-donating NSAIDs and cancer: an overview with a note on whether NO is required for their action, **Nitric Oxide**, 19(2), 199-204.

CURRICULUM VITAE



Nama : **Prof. Dr.rer.nat. apt. RAHMANA
EMRAN KARTASASMITA, M.Si.**

Tmpt./tgl lahir : Ciamis, Maret 1968

Kel. Keahlian : Farmasi

Sub bidang kepakaran : Kimia Farmasi, Keamanan
Pangan, Toksikologi Analisis

Jabatan/Pangkat/Golongan : Guru Besar/Pembina Tingkat I/IVB

1. RIWAYAT PENDIDIKAN

Jenjang	Nama Universitas	Negara	Bidang Studi	Tahun Lulus
S1	ITB	Indonesia	Farmasi	1992
Apoteker	ITB	Indonesia	Profesi Apoteker	1994
S2	ITB	Indonesia	Kimia Farmasi	1996
S3	Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Jerman	Jerman	Kimia Farmasi	2002

2. RIWAYAT PEKERJAAN (5 yang paling menonjol)

No.	Instansi	Bidang Pekerjaan	Jabatan	Periode (Tahun)
1	PT Glaxo Indonesia	Industri Farmasi	QA Staff	1993
2	Sekolah Farmasi ITB	Akademisi	Dosen	1994- Sekarang
3	Sekolah Farmasi ITB	Akademisi	Wakil Dekan Akademik	2010- 2014

3. PENGALAMAN KEPAKARAN (Yang paling menonjol)

No.	Pengalaman Kepakaran	Institusi	Peran	Tahun
1.	Nara sumber untuk bidang keamanan pangan dan analisis pangan	BPOM	1. Melakukan kajian keamanan terkait BTP dan kontaminan pangan 2. Membantu pengembangan dan penyusunan metode analisis bidang pangan	Sejak 2003 - Sekarang
2.	Nara sumber untuk evaluasi keamanan Perbekalan Kesehatan Rumah Tangga (PKRT) dan Alat Kesehatan (Alkes) non elektromedik	Kemenkes	1. Membantu evaluasi kewanan produk PKRT yang didaftarkan 2. Membantu penyusunan RSNI dan pedoman yang relevan dengan PKRT dan Alkes non elektromedik	2005-2012
3.	Nara sumber di Pusat Kajian Halal, Sekolah Farmasi ITB	ITB	Membantu melakukan kajian kehalalan produk (Umumnya atas permintaan industri farmasi)	2014 - Sekarang
4.	Anggota Panel Pakar, Jejaring Laboratorium Pengujian Pangan Indonesia (JLPPI)	Kerja sama BPOM, BSN, KKP, Kemenperin, Kementan	Membantu membuat rekomendasi terkait kebijakan pengujian pangan	2016
5.	Anggota Komite Nasional Kajian Obat Tradisional dan Suplemen Pangan	BPOM	Membantu membuat Rekomendasi Perizinan Produk	2016

No.	Pengalaman Kepakaran	Institusi	Peran	Tahun
6.	Anggota Kelompok Kerja Standar Mutu Gizi dan Angka Kecukupan Gizi (AKG)	Kemenkes	Membantu membuat kebijakan dan penyusunan Regulasi Terkait AKG	2016 - Sekarang
7.	Anggota Komite Ilmiah <i>Indonesia Risk Assessment Center (INARAC)</i>	BPOM RI	Membantu merumuskan kebijakan dan prioritas kajian sumber hazard pada pangan	2018 - 2021
8.	Anggota Delegasi Indonesia ke Consultation Forum with DG SANTE, European Commission, terkait dengan Maximum Level of Anhraquinone in Tea, di Brussels.	Kementrian Perdagangan	Mempresentasikan makalah/posisi Indonesia	8 Desember 2017
9.	Anggota dan Juru Bicara Delegasi Indonesia pada 50 th Annual Meeting of Codex Committee on Food Additives (CCFA), Xiamen, China.	BPOM RI / BSN	Menyampaikan posisi Indonesia	26-30 Maret 2018
10.	Anggota Delegasi Indonesia pada 13 th Annual Meeting of Codex Committee on Contaminants in Food (CCCCF), Yogyakarta.	BPOM RI / BSN	Menyampaikan posisi Indonesia	23-30 Maret 2019
11.	Ketua Komite Teknis 19.06. Perumusan Standar Nasional Indonesia, Metode Pengujian Kimia Pangan	BSN	Penyusunan SNI terkait metode analisis pengujian kimia pangan	2019 - 2024
12.	Anggota Komisi Teknis Otoritas Kompeten Keamanan Pangan Pusat (OKKPP)	Badan Ketahanan Pangan, Kementan	Pengawasan keamanan pangan segar	sejak 2019 - sekarang

No.	Pengalaman Kepakaran	Institusi	Peran	Tahun
13.	Nara Sumber di Badan Narkotika Nasional (BNN)	Badan Narkotika Nasional (BNN)	Menyampaikan presentasi/kajian ilmiah terkait berbagai zat/bahan psikoaktif	Sejak 2020 - sekarang
14.	Anggota Komite Nasional Perubahan Penggolongan NARKOTIKA, PSIKOTROPIKA, DAN PREKURSOR	Kementrian Kesehatan	Melakukan analisis dan kajian terhadap zat psikoaktif baru (New Psychoactive Substances/NPS) yang belum termasuk dalam golongan narkotika, psikotropika, atau prekursor, serta memberikan rekomendasi penetapan penggolongan narkotika, psikotropika, atau prekursor.	Sejak 2021 - sekarang
15.	Anggota Delegasi Indonesia pada 14 th Annual Meeting of Codex Committee on Contaminants in Food (CCCCF), Virtual Meeting	BPOM RI / BSN	Menyampaikan posisi Indonesia	3 - 7 dan 13 Mei 2021
16.	Anggota Delegasi Indonesia pada 52 th Annual Meeting of Codex Committee on Food Additives (CCFA), Virtual Meeting	BPOM RI / BSN	Menyampaikan posisi Indonesia	21 - 25 Juni dan 1 - 7 September 2021

4. KEGIATAN PENELITIAN SESUAI BIDANG (5 tahun terakhir)

No.	Judul Penelitian	Sumber Dana	Peran (Anggota/Ketua)	Tahun
1.	SINTESIS ESTER STIGMASTEROL-ASAM LEMAK SEBAGAI KANDIDAT PANGAN FUNGSIONAL MENGGUNAKAN MINYAK KENARI (OLEUM CANARY) SEBAGAI SUMBER ASAM LEMAK	ITB	Ketua	2015
2.	Pengembangan Proses Produksi <i>Pilot Scale</i> Pemanis Alami Glikosida Steviol (Stevia) Dari Daun Tanaman Stevia (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>)	Kemenkes	Ketua	2015
3.	PENGEMBANGAN SINTESIS ASAM MEFENAMAT SEBAGAI UPAYA MENDORONG KEMANDIRIAN NASIONAL DALAM PENYEDIAAN <i>ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT (API)</i>	Kemenkes	Ketua	2017
4.	Pengembangan Metode Evaluasi Keamanan Bahan Tambahan Pangan (BTP) Berbasis Metode Komputasi (<i>In Silico</i>) Sebagai <i>Supporting System</i> Dalam Implementasi Kebijakan Dan Tata Kelola Terkait Prosedur Perizian BTP Baru Di Badan Pengawas Obat Dan Makanan (BPOM)	LPDP	Ketua	2019-2020
5.	Sintesis Hesperetin Sebagai Kandidat Potensial Senyawa Dengan Aktivitas Anti Corona Virus	Dikti - LPDP	Anggota	2020
6.	PENGEMBANGAN METODE SINTESIS HPGME UNTUK	BRIN PRIORITAS	Ketua	2021

No.	Judul Penelitian	Sumber Dana	Peran (Anggota/Ketua)	Tahun
	MENDUKUNG UPAYA KEMANDIRIAN NASIONAL PRODUKSI ANTIBIOTIK AMOKSISILIN	RISET NASIONAL		

5. KEPENGURUSAN/KEANGGOTAAN DI HIMPUNAN PROFESI

No.	Himpunan Profesi	Bidang	Posisi	Tahun
1.	Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia / Ikatan Apoteker Indonesia	Pendidikan	Anggota	Sejak 1994
2.	<i>Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG)</i>	Akademik	Anggota	2001-2002
3.	Perhimpunan Kimia Medisinal Indonesia	Kimia Medisinal	Komite Ilmiah	2009
4.	Perhimpunan Kimia Medisinal Indonesia	Kimia Medisinal	Anggota	2009 - Sekarang

6. PUBLIKASI ILMIAH (Makalah Jurnal, Paten, Buku, dsb.; 20 yang paling menonjol)

No.	Judul Makalah/Paten/Buku	Nama Jurnal dan Volume/penerbit	Tahun Terbit
1.	F. Kurniawan, Y. Miura, R.E. Kartasasmita , A. Mutalib, N. Yoshioka and D.H. Tjahjono, In Silico Study, Synthesis, and Cytotoxic Activities of Porphyrin Derivatives	Pharmaceuticals, Vol. 11(8), p. 1-18, doi:10.3390/ph11010008	2018
2.	F. Kurniawan, R.E. Kartasasmita , N. Yoshioka, A. Mutalib and D.H. Tjahjono, Computational Study of	Current Computer-Aided Drug Design, Vol. 14, Issue 3, p. 191-199	2018

No.	Judul Makalah/Paten/Buku	Nama Jurnal dan Volume/penerbit	Tahun Terbit
	Imidazolylporphyrin Derivatives as a Radiopharmaceutical Ligand for Melanoma		
3.	Tarwadi, S. Pambudi, H. Rachmawati, R.E. Kartasasmita , S. Asyarie, J.A. Jazayeri, and C.W. Pouton, Nanoparticle Evaluation of Synthetic Palmitoyl-CKKHH As Transfection Reagent for Non-Viral Gene Delivery Vehicle	Int. Journal of Engineering Research and Application, Vol. 8, Issue 1, (Part -I), pp.40-48. DOI: 10.9790/9622-0801014048	2018
4.	Tarwadi, H. Rachmawati, R.E. Kartasasmita , S. Pambudi, A.D. Arbianto, D.E. Restiani and S. Asyarie, <i>DNA Condensation Studies of Fully Synthesized Lipopeptide-Based Transfection Agent for Gene Delivery Vehicle</i>	Annales Bogorienses, Vol. 22, No. 2, p. 65-74, DOI: http://dx.doi.org/10.14203/ann.bogor.2018.v22.n2.65-74	2018
5.	Tarwadi, S. Pambudi, A.D. Arbianto, H. Rachmawati, R.E. Kartasasmita dan S. Asyarie, Disain Senyawa Sintetik Berbasis Lipopeptida Sebagai Penghantar Material Genetik ke Dalam Sel Mamalia	Jurnal Biotek Medisiana Indonesia, Vol. 7, No.1, p. 67-75	2018
6.	V. Julia, F.D.E. Latief, R. Mauludin, R.E. Kartasasmita , B.S. Latief, <i>Morphological Analysis of Goniopora Species Coral Powder and Composite Scaffold Using Micro-Computed Tomography</i>	Journal of International Dental and Medical Research, Vol. 12 (2), p. 465-471 ISSN 1309-100X	2019
7.	Kodeks Makanan Indonesia (KMI), Sebagai Anggota Panitia Penyusun	Kementrian Kesehatan RI, ISBN 978-602-416-377-8, 433 halaman	2018
8.	Kontributor dalam Prosiding WNPG XI Bidang 1: Peningkatan Gizi Masyarakat. Hal. 100-134, Judul Tulisan: Kecukupan Vitamin Larut Lemak (Penulis: Rahmana Emran Kartasasmita dan Ida Musfiroh)	Pustaka Sinar Harapan bekerja sama dengan Kemenkes RI, ISBN 987-602-416-522-2, 412 halaman	2019

No.	Judul Makalah/Paten/Buku	Nama Jurnal dan Volume/penerbit	Tahun Terbit
9.	PEDOMAN PRODUKSI DAN DISTRIBUSI PANGAN OLAHAN PADA MASA STATUS DARURAT KESEHATAN CORONA VIRUS DISEASE 2019, (COVID-19) DI INDONESIA, Sebagai Tim Penyusun / Nara Sumber Tenaga Ahli	BPOM RI, ISBN 978-602-415-014-3, 42 halaman	2020
10.	Rahmana E. Kartasasmita , Fransiska Kurniawan, Tasia Amelia, Chandrini M. Dewi, Harmoko Harmoko, and Yoga Pratama, <i>Determination of Anthraquinone in Some Indonesian Black Tea and Its Predicted Risk Characterization</i>	ACS Omega 2020, 5, 20162-20169 https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c01812	2020
11.	N. Rusdiana, M.S. Wibowo and R.E. Kartasasmita , <i>DETERMINATION OF TRICLOSAN IN INDONESIAN HOUSEHOLD, PERSONAL CARE, AND COSMETIC PRODUCTS BY ISOCRATIC REVERSED-PHASE HIGHPERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY</i>	<i>Rasayan J. Chem.</i> 2021, 14(2), 1435-1440 http://dx.doi.org/10.31788/ ISSN: 0974-1496 e-ISSN: 0976-0083 CODEN: RJCABP http://www.rasayanjournal.com/	2021
12.	Yelliantty YELLIANTTY, Rahmana Emran KARTASASMITA , Slamet Ibrahim SURANTAATMADJA, Yaya RUKAYADI, Identification of chemical constituents from fruit of <i>Antidesma bunius</i> by GC-MS and HPLC-DAD-ESI-MS	Food Sci. Technol, Campinas, Ahead of Print, 2021 DOI: https://doi.org/10.1590/fst.61320 ISSN 0101-2061 (Print) ISSN 1678-457X (Online)	2021
13.	Susanti, N.M.P.; Damayanti, S.; Kartasasmita, R.E. ; Tjahjono, D.H. A Search for Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors by Pharmacophore-Based Virtual Screening, Molecular Docking, and Molecular Dynamic Simulations.	Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 13423. https://doi.org/10.3390/ijms222413423	2021

No.	Judul Makalah/Paten/Buku	Nama Jurnal dan Volume/penerbit	Tahun Terbit
14.	Harmoko, H.; Kartasasmita, R.E. ; Munawar, H.; Rakhmawati, A.; Budiawan. Determination of histamine in different compositions of commercially canned fish in Indonesia by modified QuEChERS and LC-MS/MS	Journal of Food Composition and Analysis 105 (2022) 104256 https://doi.org/10.1016/j.jfca.2021.104256	2022
15.	Senyawa Turunan Bromokuersetin Asetat sebagai Anti inflamasi dan Metode Sintesisnya, No. IDP000046306	Paten Nasional	2017
16.	METODE SINTESIS ANTIBIOTIK AMOKSISILIN DARI ASAM 6-AMINO PENISILANAT (6-APA) DAN GARAM DANE TIPE GARAM KALIUM ASAM N-[2-ETOKSIKARBONIL-1-METILVINIL]- α -AMINO-(4-HIDROKSIFENIL)-ASETAT YANG DIAKTIFKAN DENGAN ETILKLOROFORMAT, Sertifikat No. IDP000055525	Paten Nasional	2019
17.	Koral Goniophora Sp. Yang memiliki Biokompatibilitas Dan Osteokonduktivitas Untuk Digunakan Sebagai Bahan Tandur Tulang, Sertifikat No. IDP000051100	Paten Nasional	2018



Forum Guru Besar Institut Teknologi Bandung

Jalan Dipati Ukur No. 4, Bandung 40132

Telp. (022) 2512532, E-mail: sekretariat-fgb@pusat.itb.ac.id

 fgb.itb.ac.id

 [FgbItb](https://www.facebook.com/FgbItb)

 [FGB_ITB](https://twitter.com/FGB_ITB)

 [@fgbitb_1920](https://www.instagram.com/fgbitb_1920)

 [Forum Guru Besar ITB](https://www.youtube.com/ForumGuruBesarITB)

