PIDATO PENGUKUHAN

MENGUNGKAP KEANEKARAGAMAN KANDUNGAN KIMIAWI DAN BIOAKTIVITAS DALAM BAHAN OBAT ALAMI

Prof. Dr. Achmad Fu'ad, M.S., Apt.

Disampaikan pada
Pengukuhan Jabatan Guru Besar dalam Bidang Ilmu Biologi Farmasi
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga di Surabaya
pada Hari Kamis, Tanggal 28 Desember 2017

MENGUNGKAP KEANEKARAGAMAN KANDUNGAN KIMIAWI DAN BIOAKTIVITAS DALAM BAHAN OBAT ALAMI

Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Ilmu Biologi Farmasi
pada Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga
di Surabaya pada Hari Kamis, Tanggal 28 Desember 2017

Oleh

ACHMAD FUAD HAFID

Printing by
Airlangga University Press (AUP)
OC 458/12.17/B6E

Kupersembahkan untuk:
Bapak dan Ibu serta almarhum(ah) Bapak dan Ibu Mertua
yang saya hormati dan cintai
Isteri, anak-anak, cucu-cucu, dan adik-adikku tercinta

Saya menyadari bahwa pengangkatan sebagai Guru Besar ini merupakan suatu amanah dan tanggung jawab yang harus di emban oleh tenaga pengajar di Perguruan Tinggi.

Hadirin yang saya hormati,

Pada kesempatan yang berbahagia ini, perkenankanlah saya dengan segala kerendahan hati menyampaikan pidato pengukuhan sebagai Guru Besar dalam Bidang Ilmu Biologi Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, dengan judul:

MENGUNGKAP KEANEKARAGAMAN KANDUNGAN KIMIAWI DAN BIOAKTIVITAS DALAM BAHAN OBAT ALAMI

Hadirin yang saya.muliakan,

SEJARAH BAHAN OBAT ALAMI

Sejarah penggunaan bahan alam sebagai obat sudah dikenal sejak tahun 2600 SM dimana dilaporkan telah dilakukan tata laksana sistem pengobatan yang maju di Mesopotamia dengan tercatatnya 1000 jenis obat yang berasal dari tanaman. Demikian juga terjadi pada sejarah pengobatan di Mesir yang tercatat sejak tahun 2900 SM, namun dokumen yang paling berharga adalah "Eber Papyrus" (sekitar tahun 1550 SM) didalamnya tercatat lebih dari 700 macam obat-obatan berasal dari tanaman (Borchardt, 2002; Cragg and Newman, 2013); Sneader, 2005). Dokumentasi tentang Obat Tradisional Cina dan sistem Ayurveda dari India juga setidaknya sudah sejak 1000 tahun sebelum Masehi. Dalam perkembangan dokumentasi tentang obat yang berasal dari tanaman pertama kali diketahui dalam abad ke 15 Masehi (1484) dengan terbitnya The Mainz Herbal (Sneader, 2005).

Dalam masa selama itu, pemanfaatan tanaman obat hanya sebatas empirik tanpa pengetahuan dasar tentang mekanisme

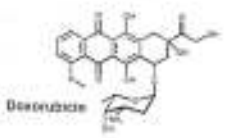
baik pada aktivitas farmakologis maupun kandungan senyawa aktifnya. Kemudian bermula pada abad ke-18, penelitian tentang herba beracun seperti Aconite dan Colchicum oleh Anton von Storck dan studi tanaman Digitalis (*foxglove*) untuk pengobatan edema didasarkan pada kajian klinis tentang obat herbal secara rasional (Sneader, 2005).

PENEMUAN BAHAN AKTIF DARI BAHAN OBAT ALAMI

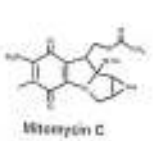
Penemuan obat yang rasional dari tanaman bermula pada awal abad ke 19, dimana seorang Asisten Apoteker dari Jerman yang bernama Friedrich Sertuner berhasil melakukan isolasi zat yang bersifat analgesik dan perangsang-tidur (sleep-induced) dari Opium, yang zat tersebut kemudian disebut dengan morphium (morfin) berasal dari nama Morpheus yaitu Dewa Mimpi (Yunani). Karya monumental tersebut dipublikasikan dalam tulisan yang meliputi cara isolasi, kristalisasi, struktur kiristal dan sifat farmakologis dimana dilakukan studi pertama kali pada anjing dan juga pada percobaan-percobaan pribadinya (Sertuner, 1817). Peristiwa ini merupakan pemicu penelitian tentang bermacam herbal yang digunakan sebagai obat. Sehingga dalam beberapa dekade berikutnya diketemukan beberapa bahan alami aktif terutama golongan alkaloid (kinin, kafein, nikotin, kodein, atropin, kolcisin, kokain, capsaisin) yang diisolasi dari tanaman. Para Apoteker yang spesialis dalam purifikasi senyawa-senyawa tersebut kelak menjadi nenek moyang perusahaan farmasi (Corson and Crews, 2007; Felter and Lloyd, 1898; Hosztafi, 1997; Kaiser, 2008; Kruse, 2007; Sneader, 2005; Zenk and Juenger, 2007; Atanas, 2015).

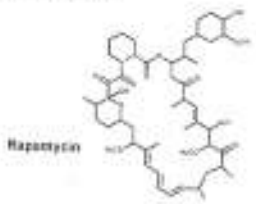
Saat ini perkembangan di bidang sains dan teknologi yang mendukung penemuan obat baru yang berasal dari tanaman

Anticancer drugs:

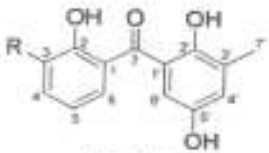


Immune suppressants:

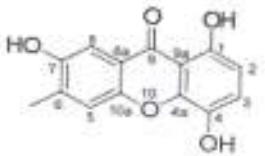




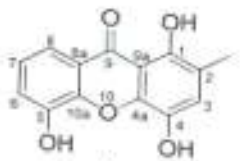
Lautan nan luas telah menjadi sumber bahan alami, molekul, dan obat untuk terapi penyakit yang sangat menjanjikan. Sungguh tidak terbilang keanekaragaman varietas dan organisme yang berada di dalamnya. Kemudian muncul semangat dan keberanian di bidang sains dan industri untuk menjadikan lautan sebagai sebuah sumber yang menjanjikan untuk memperoleh pelopor obat baru yang potensial. Para peneliti telah terjun untuk meneliti penemuan obat alami dari biota laut dalam bermacam kategori yang dianggap penting, seperti antikanker, antiinflamasi, analgesik, dan antivirus. (Harsyad Malve, 2015). Seperti contoh di bawah ini, telah berhasil diisolasi 4 senyawa kelompok difenilketon dan xanton dari Jamur endofit pada Laurencia okamurai (Marine Red Alga) yang menunjukkan aktivitas sebagai anti radikal bebas dan antibakteri (Hong-Lei Li, *et al* 2016).



1 R=OH
2 R=OMe



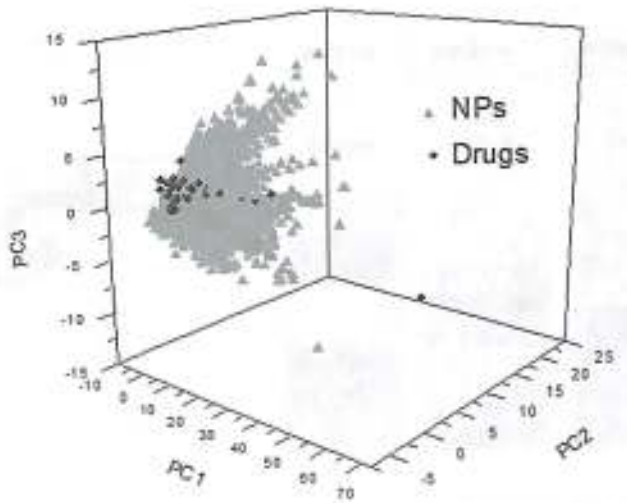
3



4

Uraian di atas memberikan gambaran tentang perjalanan riset dalam mengungkap keanekaragaman senyawa aktif dalam bahan alami. Namun capaian penemuan hingga saat ini masih

dianggap sedikit dibanding dengan masih luasnya potensi penemuan senyawa aktif baru dari bahan alam.



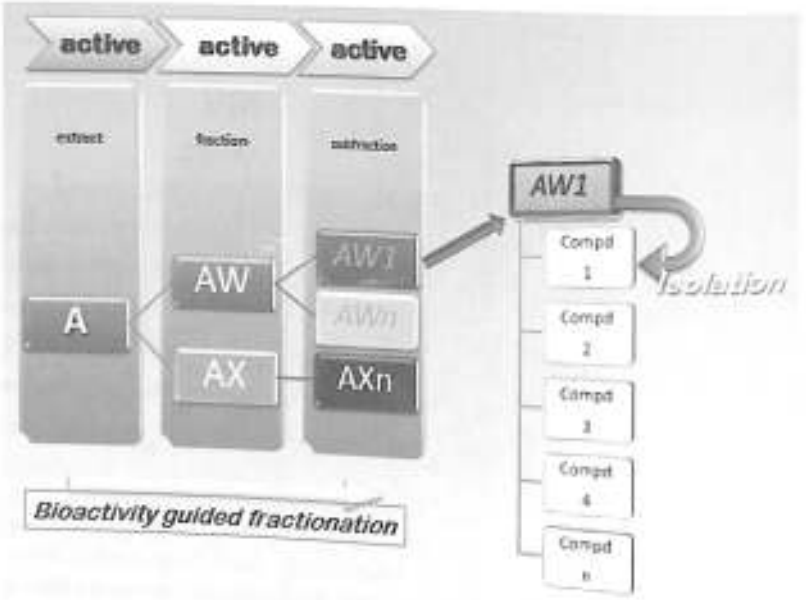
Gambar 1. Distribusi area senyawa kimia yang telah disetujui oleh FDA terhadap kandungan kimia utama dalam Bahan alami. Titik segitiga warna hijau mewakili Bahan alami, titik segitiga hitam mewakili senyawa yang disetujui FDA

PENGEMBANGAN RISET BIOAKTIVITAS BAHAN OBAT ALAMI

Sebagai tindakan lanjut setelah didapatkan beragam senyawa baru yang bersumber dari bahan obat alami, maka dilakukan berbagi uji bioaktivitas berawal dari *in vitro* kemudian *in vivo* dan sampai pada uji klinis untuk sampai pada keputusan bahwa penemuan telah mencapai tahap pemanfaatan terapi dapat masuk pada skala industri.

Metoda riset yang terkesan klasik tetapi masih relevan digunakan sampai saat ini adalah metode "*bioactivity guided fractionation/isolation*" dimana setiap tahap sejak ekstrak, fraksi,

sub-fraksi, hingga senyawa hasil isolasi harus lolos uji bioaktivitas yang dikehendaki.



Dengan pola seperti di atas telah dilakukan penelitian tentang upaya mendapatkan tanaman obat yang diharapkan dapat digunakan sebagai anti virus Hepatitis-C (anti HCV), yang hasilnya seperti Tabel 1.

Tabel 1 memberikan informasi akan adanya potensi tanaman obat di kawasan Jawa Timur yang dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai anti virus hepatitis- C.

Riset sejenis juga dilakukan pada sumber bahan alami selain tanaman yaitu biota laut seperti tampak pada Tabel 2 berikut.

Tabel 1. Antiviral activity (IC50) against HCV J6/JFH1-P47, cytotoxicity (CC50) and selectivity index (SI) of Indonesian medicinal plants (dikutip dari Tutik Sri Wahyuni, 2013).

No.	Botanical Name	Parts	Family	IC50a (μg/ml)	CC50 (μg/ml)	SI
1.	*Eupatorium inulifolium*	Stems	Asteraceae	> 500	> 500	nab
2.	*Calliandra polytirsa*	Leaves	Fabaceae	31.9 ± 7.1	> 100	> 3.1
3.	*Strophocantus membranifolius*	Herbs	Acantaceae	> 100	> 500	na
4.	*Cestrum calysinum*	Leaves	Solanaceae	52.1 ± 5.7	> 500	> 9.6
5.	*Cestrum calysinum*	Stems	Solanaceae	> 500	> 500	na
6.	*Eucalyptus globulus*	Stems	Myrtaceae	43.0 ± 39.5	> 100	> 2.3
7.	***Toona surenic***	Leaves	Meliaceae	13.9 ± 1.6	> 500	> 35.9
8.	***Melicope latifoliac***	Leaves	Rutaceae	3.5 ±1.4	> 100	> 28.6
9.	*Melicope latifolia*	Stems	Rutaceae	42.6 ± 37.6	> 100	> 2.4
10.	*Piper sulcatum*	Stems	Piperaceae	38.0 ± 4.2	> 100	> 2.6
11.	*Fagraea blumei*	Stems	Fagaceae	> 100	> 500	na
12.	*Fraxinus griffithii*	Stems	Meliaceae	> 500	> 500	na
13.	*Maesa latifolia*	Leaves	Myrsinaceae	32.7 ± 6.6	> 100	> 3.1
14.	*Maesa latifolia*	Stems	Myrsinaceae	32.2 ± 10.2	> 100	> 3.1
15.	***Melanolepis multiglandulosae***	Stems	Euphorbiaceae	17.1 ± 1.6	> 100	> 5.8
16.	*Acacia decurens*	Leaves	Fabaceae	44.9 ± 7.1	> 500	> 11.1
17.	*Randia maculata*	Stems	Rubiaceae	38.7 ± 5.7	> 500	> 12.9
18.	*Gompostemma polythirsa*	Flowers	Acanthaceae	92.8 ± 19.8	> 500	> 5.4
19.	*Acmena acuminatissima*	Leaves	Myrtaceae	> 100	> 100	na

No.	Botanical Name	Parts	Family	IC50a (μg/ml)	CC50 (μg/ml)	SI
20.	*Acmena acuminatissima*	Stems	Myrtaceae	> 100	> 500	na
21.	***Ficus fistulosac***	Leaves	Moraceae	15.0 ± 7.1	> 100	> 7.6

a Data represent means ± SEM of data from two independent experiments using HCVJ6/JFH1-P47.

b Not applicable.

c The plant extracts with IC50 of < 20 μg/ml and CC50 of >100 μg/ml are written in bold face letters.

Tabel 2. A perspective of pipeline of marine drugs (dikutip dari Harsyad Lalve, 2015)

Clinical status	Compound name	Marine organism	Chemical class	Disease area
Approved	Cytarabine, Ara-C	Sponge	Nucleoside	Cancer, leukemia
	Brentuximab vedotin (SGN-35)	Mollusk/cyanobacterium	ADC (MMAE)	Cancer, lymphoma
	Vidarabine, Ara-A	Sponge	Nucleoside	Anti-viral
	Omega-3-acid ethyl esters	Fish	Omega-3 fatty acid	Hypertriglyceridemia
	Ziconotide	Cone snail	Peptide	Pain
	Eribulin mesylate (E7389)	Sponge	Macrolide	Breast cancer
	Trabectedin (ET-743)	Tunicate	Alkaloid	Cancer
Phase III	Plitidepsin	Tunicate	Depsipeptide	Cancer
	Tetrodotoxin	Pufferfish	Guanidinium alkaloid	Chronic pain
	Soblidotin (TZT 1027)	Bacterium	Peptide	Cancer
Phase II	DMXBA (GTS-21)	Worm	Alkaloid	Cognition, Alzheimers disease, schizophrenia
	Plinabulin (NPI 2358)	Fungus	Diketopiperazine	Cancer
	Glembatumumab vedotin	Mollusk/cyanobacterium	ADC (MMAE)	Breast cancer, melanoma
	Elisidepsin	Mollusc	Depsipeptide	Cancer
	PM1004	Nudibranch	Alkaloid	Cancer
	Tasidotin, synthadotin (ILX-651)	Bacterium	Peptide	Cancer
	Pseudopterosins	Soft coral	Diterpene glycoside	Wound healing
Phase I	Bryostatin 1	Bryozoa	Polyketide	Cancer
	Pinatuzumab vedotin	Mollusk/cyanobacterium	ADC (MMAE)	Non-Hodgkin lymphoma, chronic lymphocytic leukemia
	DCDT-2980S and DCDS-4501A			Cancer
	Hemiasterlin (E7974)	Sponge	Tripeptide	Cancer
	HuMax®-TF-ADC	Mollusk/cyanobacterium	ADC (MMAE)	Cancer for ovary, endometrium, cervix, prostate
Preclinical	Marizomib (salinosporamide A)	Bacterium	Beta-lactone-gamma lactam	Cancer
	Chrysophaentin A	Alga Chrysophaeum taylori	Shikimate	Bacterial infections
	[illegible]	Bacterium hydrolysis acid	Shikimate	Bacterial infections
	[illegible] sulfate	Sponge	Peptide	Fungal infections
	[illegible]	Bacteria	Polyketide	Bacterial infections
	[illegible]	Bryozoa	Alkaloid	Fungal infections
	Bromophycolides	Alga	Terpene	Malaria
	Plakortin	Sponge	Polyketide	Malaria
	Homogentisic acid	Sponge	Shikimate	Malaria
	[illegible]	Alga	Terpene	Protozoal infections
	[illegible]	Sponge	Alkaloid	Tuberculosis
	[illegible]	Soft coral	Terpene	Viral infections
	[illegible]	Sponge	Terpene	Diabetes
	[illegible] A and B	Bacteria	Peptide	Inflammation
	[illegible]	Soft coral	Terpene	Inflammation
	[illegible]	Alga	Glycolipid	Inflammation
	[illegible]	Bacteria	Peptide	Immunity
	[illegible]	Sponge	Polyketide	Immunity
	[illegible] A	Sponge	PKS/NRPS	Nervous system
	[illegible] A	Bacteria	Alkaloid	Nervous system
	[illegible]	Sponge	Terpene	Nervous system

ADC: Antibody drug conjugate, MMAE: Monomethylauristatin E, PKS: Polyketide synthase, NRPS: Nonribosomal peptide synthase.
DMXBA: 3-(2,4-dimethoxybenzylidene)-anabaseine

PENUTUP

Produk alami memiliki keragaman kimiawi yang luas, tidak hanya keanekaragaman struktural tetapi juga berbagai aktivitas biologis, sehingga menjamin peluang untuk menemukan berbagai senyawa utama bagi berbagai penyakit. Kami menemukan bahwa obat-obatan bahan alami dan senyawa aktif yang telah digunakan dalam pengobatan modern masih memberikan banyak ruang di bidang kimia.

Selain itu, bahan alami memiliki sejumlah besar senyawa serupa senyawa utama, yang dapat digunakan sebagai perancah untuk memperluas pustaka kimia. Meskipun kemajuan terkini dari omics, data koleksi bahan alami sebagian besar tidak lengkap.

Pertama, persediaan bahan alami tetap tidak lengkap dan struktur kimia baru ditemukan karena riset masih terus berlangsung.

Kedua, peneliti hanya mengeksplorasi sebagian kecil fungsi biologis bahan alami.

Ketiga, masih adanya kesalahan pada data yang ada. Banyak struktur kimia bahan alami yang patut dipertanyakan. Data aktivitas biologis yang diperoleh dari laboratorium yang berbeda untuk satu senyawa akan sangat bervariasi. Meskipun tidak ada data yang memadai, pelengkap yang baik dan berguna adalah hasil skrining virtual. Last but not least, lebih banyak metode penelitian keduanya eksperimental dan komputasi untuk menghasilkan data yang lebih akurat dan menyeluruh dibutuhkan secara mendesak.