

PERAN FARMAKOGENETIK DALAM PENGOBATAN DAN PENEMUAN OBAT BARU



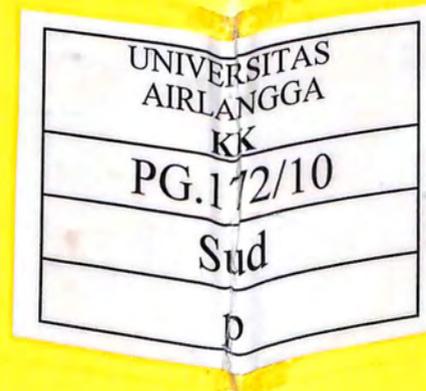
**UNIVERSITAS AIRLANGGA
BADAN HUKUM MILIK NEGARA**

Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Farmakologi
pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga
di Surabaya pada Hari Sabtu, Tanggal 12 Juli 2008

Oleh

SRI AGUS SUDJARWO



**PERAN FARMAKOGENETIK
DALAM PENGOBATAN DAN PENEMUAN OBAT BARU**

KK
KFC
Pg. 172 / 10
Sud
P



**UNIVERSITAS AIRLANGGA
BADAN HUKUM MILIK NEGARA**

Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Farmakologi
pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga
di Surabaya pada Hari Sabtu, Tanggal 12 Juli 2008

Oleh

SRI AGUS SUDJARWO

*Dia menumbuhkan tanaman-tanaman untukmu, seperti zaitun,
korma, anggur, dan buah-buahan lain selengkapnya.
Sesungguhnya pada hal-hal yang demikian terdapat tanda-tanda
Kekuasaan Allah bagi orang-orang yang mau memikirkan*

(An-Nahl : 11)

*Dan makanlah oleh kamu bermacam-macam sari buah-buahan, serta
tempuhlah jalan-jalan yang telah digariskan Tuhanmu dengan lancar.
Dari perut lebah itu keluar minuman madu yang bermacam-macam jenisnya
dijadikan sebagai obat untuk manusia.
Di alamnya terdapat tanda-tanda Kekuasaan Allah
bagi orang-orang yang mau memikirkan*

(An-Nahl : 69)

Buku ini khusus dicetak dan diperbanyak untuk acara
Pengukuhan Guru besar di Universitas Airlangga
Tanggal 12 Juli 2008

Dicetak: Airlangga University Press
Isi di luar tanggung jawab AUP

Bismillahirrahmanirrahim,

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Selamat Pagi dan Salam Sejahtera,

Yang terhormat,

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas
Airlangga,

Ketua, Sekretaris, para ketua Komisi dan Anggota Senat Akademik
Universitas Airlangga,

Rektor dan Para Wakil Rektor Universitas Airlangga,

Para Guru Besar Universitas Airlangga dan Guru Besar Tamu,

Dekan dan Para Wakil Dekan di Lingkungan Universitas Airlangga,

Segenap Sivitas Akademika Universitas Airlangga,

Para Tamu Undangan, Teman Sejawat, Para Dosen, Mahasiswa, dan
Sanak Keluarga yang saya cintai.

Pertama-tama perkenankanlah saya menyampaikan puji syukur kehadirat Allah swt. yang telah senantiasa melimpahkan rahmat, nikmat, dan karunia-Nya sehingga pada hari ini kita semua dapat berkumpul dalam keadaan sehat walafiat untuk mengikuti pidato pengukuhan saya sebagai Guru Besar dalam bidang Farmakologi di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Dengan segala kerendahan hati, pada hari yang berbahagia ini perkenankanlah saya menyampaikan pidato pengukuhan ini dengan judul:

**PERAN FARMAKOGENETIK
DALAM PENGOBATAN DAN PENEMUAN OBAT BARU**

Hadirin yang saya muliakan,

Pada kesempatan ini akan diuraikan tentang hubungan antara respon obat dengan gen yang nantinya diharapkan dapat digunakan dalam mengidentifikasi target kerja obat secara molekuler sehingga dapat meningkatkan penemuan dan pengembangan obat serta terapi berdasarkan pendekatan genetik.

Keterlibatan gen dan protein pada proses farmakodinamik (mekanisme kerja); farmakokinetik (absorpsi; distribusi, metabolisme dan ekskresi); efek samping dan toksisitas suatu obat telah menjadi perhatian para praktisi baik dalam bidang kedokteran maupun dalam bidang farmasi. Dari situlah kemudian lahir disiplin ilmu baru yang mengutamakan pengobatan individual, yaitu farmakogenetika.

Farmakogenetik merupakan salah satu cabang ilmu dari farmakologi yang dapat menjelaskan bahwa adanya perbedaan respon dari setiap individu terhadap obat yang diberikan sangat erat kaitannya dengan perbedaan genetik dari masing-masing individu tersebut. Semakin banyak informasi yang diketahui tentang peranan genetik dalam respon obat khususnya pada tingkat molekuler akan membantu para peneliti dalam pengembangan dan penggunaan obat. Untuk itu dibutuhkan suatu perangkat yang mampu mengidentifikasi suatu *marker* tertentu yang dapat memperkirakan terjadinya respon negatif atau respon positif dalam pengembangan obat yang didasarkan pada pendekatan teknologi genom tersebut. Banyak peneliti memusatkan perhatiannya pada farmakogenetika yang mempelajari berbagai kandidat gen yang bertanggung jawab menimbulkan bermacam-macam respons obat.

Kajian baru Farmakogenetika ini tak lepas dari perkembangan biologi molekuler modern yang ditandai dengan kemampuan manusia untuk memahami genom, yaitu cetak biru informasi genetik yang menentukan sifat setiap makhluk hidup yang disandi dalam bentuk pita molekul DNA (asam deoksiribonukleat). Kemampuan untuk memahami dan memanipulasi kode genetik DNA ini sangat

didukung oleh teknologi informasi melalui perangkat keras maupun lunak. Hal ini bisa dilihat pada upaya Celera Genomics, perusahaan bioteknologi Amerika Serikat yang melakukan pembacaan sekuen genom manusia yang secara maksimal memanfaatkan teknologi informatika sehingga bisa melakukan pekerjaannya dalam waktu yang singkat (hanya beberapa tahun), dibanding usaha konsorsium lembaga riset publik AS, Eropa, dan lain-lain, yang memakan waktu lebih dari 10 tahun. Kepentingan dari studi farmakogenetika ini yang paling utama sebenarnya adalah untuk mengetahui atau mengenali ciri-ciri genetik individu, sehingga dapat dilakukan upaya-upaya pencegahan agar pengaruh buruk yang tidak dikehendaki tidak sampai terjadi, misalnya dengan menyesuaikan besar dosis atau dengan menghindari pemakaian obat tertentu pada individu tertentu.

PERAN GENETIK PADA SISTEM BIOLOGIS INDIVIDU

Hadirin yang saya muliakan,

DNA atau genom merupakan materi genetik yang amat penting dalam sistem biologis pada setiap individu. Informasi genetik yang disandi oleh DNA ini diturunkan dari setiap generasi ke generasi berikutnya mengalami proses mutasi dan seleksi (Sander C, 2000). Proyek pemetaan genom manusia telah berhasil dilakukan. Dalam laporannya *The International Human Genome Sequencing Consortium* memperkirakan bahwa dari 3 miliar pasang basa genom manusia, terdapat sekitar 30.000–35.000 gen fungsional yang menyandi sintesis berbagai jenis protein (Lander ES, *et al.* 2001, Venter JC, *et al.*, 2001). Tingginya frekuensi mutasi dan seleksi dari genom tersebut menyebabkan meningkatnya variasi genetik pada populasi manusia. Varian DNA pertama yang diidentifikasi adalah berdasarkan perbedaan panjang fragmen DNA yang terpotong oleh enzim endonuklease restriksi disebut dengan *restriction fragment length polymorphisms* (RFLPs), yang kemudian disusul

dengan ditemukannya *variable number of tandem repeats* (VNTRs). Perbedaan dalam varian DNA inilah yang kemudian banyak digunakan dalam penentuan sidik jari DNA dalam bidang forensik. Varian DNA baru yang saat ini lebih banyak dipakai sebagai penanda (*marker*) adalah apa yang disebut sebagai *single nucleotide polymorphisms* (SNPs). SNP terjadi bila satu jenis nukleotida dalam posisi tertentu tersubstitusi dengan jenis nukleotida lainnya pada individu lain. SNPs merupakan penanda utama dalam variasi genom antar individu manusia (Campbell DA, *et al.*, 2000). Di dalam 3 miliar pasang basa DNA dari genom manusia diperkirakan terdapat sekitar 1,6 juta–3,2 juta SNPs. Sebagian besar perbedaan manusia dipengaruhi oleh adanya perbedaan SNPs yang terjadi pada genomnya, dan hal ini seringkali dihubungkan dengan adanya perbedaan dalam predisposisinya dalam jenis penyakit tertentu ataupun respon tubuhnya terhadap penggunaan obat (Stoneking M, 2001). Beberapa SNPs yang berada pada lokasi *non-coding regions* ternyata juga dapat mempengaruhi stabilitas mRNA dan kecepatan transkripsinya. Perbedaan sekecil apapun dapat mempengaruhi fungsinya oleh sebab itu dapat diduga bahwa perubahan dalam struktur dan fungsi protein yang menjadi target kerja obat akan dapat mempengaruhi respon obat dalam tubuh (Rothberg BEG, 2001).

PERAN KEANEKARAGAMAN GENETIK TERHADAP FARMAKOKINETIK OBAT

Hadirin yang saya muliakan,

Farmakokinetika obat merupakan aspek farmakologi yang mencakup nasib obat dalam tubuh yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresinya (ADME). Obat yang masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara pemberian umumnya mengalami absorpsi, distribusi, dan pengikatan untuk sampai di tempat kerja

dan menimbulkan efek. Kemudian dengan atau tanpa metabolisme, obat diekskresi dari tubuh.

Pengaruh keanekaragaman genetik dalam proses absorpsi, distribusi, dan ekskresi obat, kurang banyak dijumpai dan diketahui, yang paling banyak dijumpai adalah adanya pengaruh keanekaragaman genetik dalam metabolisme obat.

Beberapa gen yang bertanggung jawab terhadap metabolisme obat adalah gen P450, yang menyandi ekspresi dari enzim-enzim metabolisme obat yaitu CYP2C19, CYP1A1, CYP206, CYP2C9, CYP2E1. Variasi struktur dan fungsi dari enzim tersebut dapat menyebabkan meningkatnya efek samping dari berbagai jenis obat termasuk antidepresan, amfetamin, dan beberapa obat golongan *beta-adreno receptor*. Variasi *allele* pada enzim metabolisme obat lainnya yaitu *thiopurine methyl transferase* (TPMT), dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan. Polimorfisme pada enzim seringkali juga dapat meningkatkan efek toksik dari obat dibandingkan dengan individu normal.

Telah dilaporkan adanya pengaruh keanekaragaman genetik dalam metabolisme beberapa obat yang dijelaskan secara singkat sebagai berikut.

1. Peran Genetik terhadap Asetilasi Suatu Obat

Sifat asetilator cepat ditentukan oleh gen dominan, sedangkan asetilator lambat oleh gen resesif, sehingga genotipe untuk individu asetilator cepat adalah RR homozigot atau heterozigot Rr, sedangkan asetilator lambat adalah rr. Makna klinik dari status asetilator tergantung pada obat yang dipakai yang mengalami asetilasi polimorfik. Salah satu contoh adalah dalam pengobatan dengan isoniazid, terdapat perbedaan respon dari beberapa individu berupa perbedaan dalam kecepatan proses asetilasinya terhadap obat tersebut (Weber WW, 1997). Profil asetilasi terhadap isoniazid yang merupakan obat anti tuberkulosis ini digolongkan dalam inaktivator cepat dan lambat. Individu yang tergolong dalam inaktivator lambat

ternyata aktivitas enzim *N-acetyltransferase*-nya sangat lambat. Perbedaan tersebut ternyata disebabkan oleh adanya variasi genetik dari gen yang menyandi ekspresi dari enzim *N-acetyltransferase*. Bagi individu yang mempunyai kelainan yang disebabkan oleh *autosomal recessive allele*, berupa variasi polimorfik maka aktivitas enzim *N-acetyltransferase* menjadi lambat. Aktivitas enzim *Nacetyltransferase* ini sangat bervariasi untuk setiap suku atau ras. Bagi orang barat (Amerika dan Eropa) 50% dari penduduknya ternyata tergolong inaktivator lambat, sedangkan untuk orang Jepang sebagian besar tergolong inaktivator cepat (Mueller RF and Young ID, 2001). Untuk pengobatan dengan INH, asetilator lambat lebih mudah menderita efek samping INH berupa neuropati perifer karena defisiensi vitamin B6. INH akan menghambat pemakaian vitamin B6 jaringan dan akan memperbesar ekskresi B6. Obat-obat lain yang mengalami metabolisme asetilasi secara polimorfik meliputi dapson, sulfadimidin, hidralazin, prokainamid, klonazepam, dan lain-lain.

2. Peran Genetik terhadap Enzim Katalase

Akatalasia merupakan suatu variasi genetik di mana terdapat kekurangan enzim katalase dalam sel-sel darah merah. Kelainan ini bersifat otosomal (tidak tergantung jenis kelamin) dan ditentukan oleh gen resesif. Proporsi fenotipe ini dalam populasi kurang lebih 1%. Orang yang menderita akatalasia, kalau terkena hidrogen-peroksida (suatu antiseptika) akan mengalami hemolisis.

3. Peran Genetik terhadap Enzim Pseudokolinesterase

Suksametonium merupakan salah satu obat yang sering dipakai dalam klinik sebagai pelemas otot dalam anestesi umum. Individu-individu tertentu yang mempunyai kepekaan berlebihan terhadap obat ini, pada pemakaian dengan suksametonium akan menderita apnea yang berkepanjangan karena paralisis otot pernafasan.

Hal ini disebabkan oleh adanya kekurangan atau abnormalitas enzim pseudokolinesterase yang sebenarnya berfungsi untuk memetabolisme suksametonium dalam tubuh. Pada orang yang normal umumnya apnea karena suksametonium akan berlangsung singkat, namun pada individu yang kekurangan pseudokolinesterase dapat berjalan lebih lama. Sifat ini ditentukan oleh gen otosom resesif, varian yang paling sering frekuensinya dalam populasi kira-kira 1 per 2500 orang.

4. Peran Genetik terhadap Phenytoin 5-phenyl Hydroxylase

Enzim phenytoin 5-phenyl hydroxylase berfungsi untuk reaksi hidroksilasi dalam metabolisme fenitoin. Kekurangan enzim ini dapat dipengaruhi oleh gen dominan otosomal atau terikat pada kromosom X (x-linked). Hal ini dapat menyebabkan terjadinya peningkatan efek toksik fenitoin.

5. Peran Genetik terhadap Mixed-function Oxydase

Enzim mixed-function oxydase berfungsi untuk reaksi de-etilasi fenasetin. Individu yang kekurangan enzim ini lebih mudah menderita methemoglobinemia jika mendapatkan fenasetin.

6. Kepekaan terhadap Warfarin (*Warfarin Sensitivity*)

Respons terhadap warfarin ternyata sangat bervariasi antar individu. Penggunaan warfarin yang tidak tepat dosis sering kali menyebabkan perdarahan serius. Hal ini disebabkan oleh adanya perbedaan enzim sitokrom P450 yaitu CYP2C9, CYP3A5 yang berfungsi untuk metabolisme warfarin. Enzim ini sangat tergantung pada peran P-glikoprotein yang ekspresinya disandi oleh gen *adenosine triphosphate-binding cassette*, ABCB1 atau juga disebut dengan *multi drug resistance gene 1*, MDR1. Variasi genetik dari gen ABCB1 yang dianalisis dengan teknik *minisequencing* terhadap 210 penderita, menunjukkan bahwa pemilihan dosis yang tepat

untuk masing-masing varian genetik sangat penting untuk mendapatkan respons obat yang diinginkan (Wadelius M, *et al.*, 2004).

7. Gangguan Hidroksilasi Debrisoquin

Bentuk ini diketemukan pada awal tahun 1980-an oleh Prof. Eichebaum (Jerman) dan Prof. Inaba (Kanada). Individu-individu yang menderita ini juga menderita gangguan hidroksilasi spartein, guanoksan, dan mungkin fenasetin. Dampak dalam klinik sudah banyak diteliti, tetapi sampai sekarang belum ada kejelasan, demikian pula mengenai cara pewarisannya. Frekuensinya kira-kira 3% pada orang Kaukasoid. Di Indonesia kira-kira ditemukan pada 8% dari populasi.

8. Kekurangan Enzim Glukosa-6-Fosfat Dehidrogenase (G-6-PD Deficiency)

Kekurangan enzim Glukosa-6-Fosfat Dehidrogenase (G-6-PD deficiency) merupakan salah satu bentuk yang disebabkan oleh adanya kelainan genetik. Kekurangan enzim ini, individu akan mudah menderita anemia hemolitik bila memakai obat-obat yang bersifat oksidan. Banyak dijumpai pada orang-orang di daerah Mediterania, Yahudi, Afrika, India, dan Asia Tenggara. Di Indonesia mungkin dijumpai beberapa persen dari populasi (kurang lebih di Jawa 1%, di Nusa Tenggara 18%). Bentuk ini diwariskan melalui gen yang sex linked pada kromosom X secara dominan. Keadaan ini ditandai dengan adanya enzim G-6-PD yang tidak normal dengan aktivitas yang rendah, sehingga kalau sel-sel darah merah terpapar dengan bahan-bahan yang bersifat oksidan akan mengalami hemolisis. Bahan-bahan yang dapat menyebabkan hemolisis termasuk kacang babi (*Vicia fava*), kembang sepatu, derivat naftalen, dan obat-obat yang bersifat oksidan. Obat-obat yang dapat menyebabkan hemolisis termasuk:

- analgetika: aspirin, fenasetin, asetanirit, antipirin, dan aminopirin.
- antimalaria: primakuin, kinin, pamakoin, kuinakrin.
- antibakteri: sulfa, nitrofurantoin, kloramfenikol, PAS.
- kinidin, probenesid, Vitamin K, naftalen, dan lain-lain.

Di daerah-daerah dengan frekuensi kejadian kekurangan enzim G-6-PD yang relatif tinggi ternyata individu-individu lebih tahan terhadap infeksi malaria falsiparum. Hal ini karena parasit malaria kurang bertahan hidup pada sel-sel eritrosit yang kekurangan enzim G-6-PD. Kekurangan enzim G-6-PD akan menyebabkan produksi NADPH terganggu, yang akan menyebabkan berkurangnya aktivitas enzim glutation reduktase dan methemoglobin reduktase. Akibatnya akan terjadi penumpukan methemoglobin dan glutation yang teroksidasi. Kalau ada bahan yang bersifat oksidan maka sel-sel eritrosit akan mengalami hemolisis oleh karena tidak ada yang melawan reaksi oksidasi pada ikatan sulfhidril dinding eritrosit. Pada keadaan normal ikatan ini selalu dalam keadaan tereduksi oleh karena adanya glutation tereduksi.

9. Acute Intermittent Porphyria; Hepatic Porphyria

Acute intermittent porphyria; hepatic porphyria merupakan kelainan genetik karena adanya kekurangan berbagai macam enzim yang berperan dalam sintesis hem sehingga berakibat terganggunya atau gagalnya sintesis porfirin. Secara sekunder terjadi kenaikan aktivitas enzim sintetase asam delta aminolevulinat (*delta aminolaevulinic acid synthetase* atau *ALA synthetase*); enzim ini berperan dalam reaksi perubahan asam aminolevulinat menjadi porfobilinogen. Manifestasi serangan porfiria akut ditandai dengan adanya gangguan neurologis, gastrointestinal, psikiatrik, dan kardiovaskuler yang dapat fatal; disertai dengan kenaikan ekskresi 5-ALA dan porfobilinogen dalam urin. Beberapa obat dapat merangsang terjadinya serangan porfiria akut, umumnya

adalah obat-obat perangsang enzim (*enzyme inducers*) karena akan merangsang kenaikan aktivitas enzim *ALA-synthetase* di hepar. Obat-obat ini termasuk:

- Sedatif-hipnotik: barbiturat, meprobamat, benzodiazepin,
- Antikejang: fenitoin, karbamazepin,
- Antibiotik: rifampisin,
- Hipoglikemik oral: sulfonilurea,
- Lain-lain: etanol, hormon kelamin, obat sulfa, dan lain-lain.

Masih banyak lagi bentuk-bentuk keanekaragaman genetik yang tidak dapat diuraikan secara tuntas di sini. Namun demikian sebagian besar yang sudah diketahui mekanismenya adalah karena adanya ketidaknormalan enzim yang berfungsi dalam metabolisme obat atau senyawa endogen.

PERAN KEANEKARAGAMAN GENETIK TERHADAP FARMAKODINAMIK OBAT

Hadirin yang saya muliakan,

Keanekaragaman genetik dapat terjadi di luar proses farmakokinetik, yakni di luar proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat. Dengan kata lain fenomena ini terjadi pada proses farmakodinamik yaitu pada tingkat interaksi antara molekul obat dengan reseptors spesifiknya, atau secara mudah terjadi pada kepekaan reseptornya. Hal ini dapat terjadi karena adanya keanekaragaman genetik yang dapat menyebabkan perbedaan kepekaan terhadap molekul obat. Keanekaragaman genetik dalam tingkat farmakodinamika ini, dapat digunakan untuk mengetahui apakah pasien menderita kelainan genetik tertentu sehingga dapat dihindari obat-obat yang merugikan. Beberapa bentuk keanekaragaman genetik dalam tingkat farmakodinamika yang sudah diketahui secara luas diuraikan secara singkat di bawah ini.

1. Peran Genetik pada Obat yang Dapat Menyebabkan Peningkatan Suhu Tubuh

Suatu bentuk kelainan genetik yang jarang tetapi pada umumnya kalau muncul akan berat dan fatal. Obat penyebab adalah obat anestetika umum, biasanya suksametonium atau halotan. Individu-individu dengan kelainan genetik ini kalau mendapatkan anestetika tersebut akan menderita kenaikan suhu badan yang sangat, disertai kekakuan otot secara menyeluruh, sianosis, takikardia, keringat berlebihan, dan kenaikan frekuensi pernafasan. Terdapatnya berbagai jenis kelainan ini, tetapi salah satu di antaranya yang sudah diketahui cara pewarisannya adalah yang ditentukan oleh suatu gen otosom dominan. Pemunculan kelainan ini juga berkaitan dengan adanya penyakit otot seperti miotonia kongenital, miopathia dan lain-lain. Pada individu-individu ini ternyata juga dijumpai adanya kelainan biokimiawi otot, yakni kenaikan enzim kreatin-fosfokinase serum. Secara *in vitro*, otot orang-orang yang mengidap kelainan ini akan sangat reaktif terhadap suksametonium, halotan, dan kafein, sehingga teknik ini sering dipakai sebagai cara untuk diagnosis dengan memeriksa jaringan otot yang dibiopsi. Ketidaknormalannya mungkin terletak pada membran sel otot di mana terjadi gangguan ikatannya dengan ion kalsium, sehingga ion ini mudah sekali tergeser oleh molekul suksametonium atau halotan.

2. Pengaruh Pemberian Steroid terhadap Tekanan Bola Mata

Pada beberapa individu pemakaian steroid topikal (misalnya deksametason 0,1%) secara berulang, dapat menyebabkan kenaikan tekanan bola mata. Hal ini dapat disebabkan karena adanya keanekaragaman genetik yang ditentukan oleh suatu gen otosom resesif. Fenotipe dalam populasi terbagi menjadi 3 kelompok, yakni:

- Kelompok yang tidak memberikan reaksi kenaikan tekanan bola mata atau hanya memberikan reaksi kenaikan sedikit (kurang dari 5 mmHg) adalah individu-individu dengan genotipe dominan homozigot LL;

- Kelompok yang memberikan reaksi kenaikan tekanan bola mata antara kurang lebih 5–15 mmHg pada pemberian steroid topikal pada mata adalah individu-individu dengan genotipe heterozigot LH; dan
- Kelompok yang memberikan reaksi kenaikan tekanan bola mata di atas 15 mmHg pada pemberian topikal steroid pada mata adalah individu-individu dengan genotipe homozigot resesif HH.

Individu-individu dengan genotipe heterozigot LH ternyata juga menderita risiko menderita glaukoma sudut sempit, 18 kali lebih besar dibanding individu-individu dengan genotipe homozigot LL. Artinya angka kejadian glaukoma sudut sempit pada heterozigot LH, 18 kali lebih sering dibandingkan dengan kelompok homozigot LL. Obat mata yang mengandung steroid pada orang-orang dengan genotipe HH dapat menyebabkan serangan akut glaukoma.

3. Ketidakmampuan Mengecap Feniltiokarbamid (PTC), Propiltiourasil (PTU) atau Tiopenton

Ada beberapa individu secara genetik tidak mampu mengecap pahitnya feniltiokarbamid (PTC). Bentuk keanekaragaman genetik ini ditentukan oleh gen otosom resesif. Pada individu kaukasoid frekuensinya kurang lebih 1/3 dari populasi.

4. Down's Syndrome

Individu dengan sindrom ini ternyata mempunyai kepekaan yang berlebihan terhadap obat antikolinergik, sehingga pemakaiannya harus hati-hati benar. Mungkin masih banyak bentuk-bentuk keanekaragaman genetik pada tingkat farmakodinamik yang belum dilaporkan. Beberapa contoh di atas adalah yang sudah diketahui, masih ada berbagai bentuk yang mungkin belum begitu diketahui secara luas.

PERAN FARMAKOGENETIK DALAM PENEMUAN OBAT

Hadirin yang saya muliakan,

Peranan biologi molekuler dalam pengembangan obat baru diyakini tidak saja mampu mempercepat penemuan obat, akan tetapi juga mampu menjelaskan proses-proses perkembangan penyakit pada tingkat molekuler dan genetik, sehingga dapat ditentukan cara yang dipilih untuk intervensi penyakit tersebut dengan obat yang akan dikembangkannya. Saat ini terdapat dua cara yang digunakan untuk penemuan bahan obat baru. Yang pertama adalah skrining secara acak. Cara ini biasanya lamban dan memerlukan proses yang panjang. Akan tetapi teknologinya saat ini telah berkembang, dan dilakukan secara otomatis menggunakan teknologi *combinatorial chemistry* dan *high throughput screening* (HTS). Yang kedua adalah dengan menggunakan pendekatan struktur molekul obat disesuaikan dengan struktur target. Struktur target merupakan suatu protein baik berupa reseptor atau enzim atau pun DNA yang dapat ditentukan dan dapat diidentifikasi menggunakan perangkat bioinformatik atau aktivitas farmakologiknya. Jika struktur dari target telah diketahui misalnya ditentukan dengan cara *X-ray crystallography* atau spektroskopi NMR, maka akan dapat ditentukan molekul obat yang dapat secara tepat masuk ke dalam *binding sites* dari target, sehingga kita mampu melakukan simulasi untuk membuktikan adanya interaksi antara obat dengan targetnya. Suatu perangkat lunak untuk melakukan simulasi interaksi obat dengan targetnya ini telah banyak dikembangkan di antaranya adalah *Tripes SYBYL program*, *MSI's Cerius* dan *Insight II molecular modeling software* (Doughty S, 2000). Suatu target obat yang baik adalah target yang dapat atau mampu menyeleksi beberapa calon molekul obat yang secara aktif dapat berinteraksi dengan target sehingga dapat digunakan sebagai obat yang efektif. Beberapa langkah yang ditempuh untuk penemuan obat adalah:

1. Pengaruh Varian Gen terhadap Penemuan Obat Baru

Karakterisasi target adalah suatu cara untuk mengidentifikasi adanya varian-varian dari gen yang terpilih. Cara modern yang digunakan dalam penemuan obat adalah dengan *high throughput screening* (HTS) dari sejumlah besar bahan kimia yang diproduksi menggunakan teknologi *combinatorial chemistry*. Dalam hal ini sangatlah penting jika kita mampu menemukan varian-varian gen yang mempengaruhi struktur asam amino dan fungsi protein yang diekspresi. Sebagai contoh adalah reseptor dopamin D5 manusia. Dalam beberapa penelitian terbukti bahwa substitusi dari asparagin dengan asam aspartat dapat meningkatkan afinitas reseptor terhadap dopamin. Belakangan ini teknik *DNA microarrays* juga digunakan untuk mempelajari informasi bagaimana beberapa gen diregulasi secara abnormal pada suatu penyakit tertentu. Misalnya *microarray* yang menggunakan sekitar 100 gen yang berperan dalam proses inflamasi digunakan untuk menguji jaringan rematoid. Hasil analisis menunjukkan bahwa gen yang menyandi interleukin 6 dan beberapa *matrix metallo proteinases* memegang peranan penting dalam inflamasi rematoid. Dalam berbagai percobaan teknik *microarrays* ini akan terus memberikan kontribusi yang penting dalam pemahaman kita terdapat respons tubuh pada pengobatan (Lennon GL, 2000).

2. Validasi Target

Tahapan ini adalah untuk menentukan atau pemilihan obat atau golongan obat yang akan digunakan untuk pengobatan jenis penyakit tertentu.

3. Sifat Farmakogenetik dari Molekul

Enzim spesifik atau reseptor yang berhubungan dengan metabolisme obat dapat dijadikan target. Fungsi dan peranan dari gen target dan kerentanan varian gen dalam mekanisme

seluler yang tepat adalah hal yang sangat penting (Roses AD, 2000). Dalam perancangan sebuah obat, industri farmasi dihadapkan kepada sejumlah besar sel target obat. Genom manusia diperkirakan mengandung 35.000 jenis gen (Lander ES, *et al.*, 2001; Lawrence R, 2001), dan diperkirakan terdapat kira-kira 3 juta *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) di dalam genom manusia yang erat kaitannya dengan kondisi penyakit atau berpengaruh pada profil farmakokinetik dari penggunaan obat, memberikan pengaruh yang amat besar terhadap keberagaman sel target obat. Penelitian tentang target molekuler ini akan berkembang dengan pesat dan diperkirakan akan meningkat dari sekitar 1000 target obat molekuler dewasa ini, menjadi sekitar 10.000 target (Dean PM, 2001). Struktur tiga dimensi dari enzim protease pada *Human Immunodeficiency virus* (HIV), yang merupakan enzim penting dalam replikasi virus HIV, memberikan gambaran yang lebih jelas bagi para peneliti untuk mengetahui konfigurasi molekuler dari protein virus HIV. Para peneliti menggunakan hal ini untuk medesain suatu obat yang dapat menginaktifkan enzim protease tersebut (Servior RF, 2000). Pendekatan seperti itulah yang saat ini lebih dikembangkan dalam penemuan obat baru ketimbang melakukan penelitian yang kurang terarah (*trial and error*).

PERAN FARMAKOGENETIK DALAM PENGOBATAN

Hadirin yang saya muliakan,

Dalam praktek kedokteran saat ini sebagian besar lebih difokuskan kepada *pengobatan setelah timbulnya penyakit*, sedangkan pendekatan farmakogenetik lebih ditekankan pada *pencegahan sebelum munculnya suatu penyakit*. Dewasa ini berbagai gen yang bertanggung jawab terhadap munculnya penyakit telah dipetakan di dalam kromosom, dan beberapa mutasi gen yang menyebabkan berbagai kondisi penyakit sudah teridentifikasi (Majumdar PP, 1998). Terbatasnya pengetahuan akan target obat

yang ada pada saat ini sangat mempengaruhi industri farmasi dalam mengembangkan terapi baru. Sekitar 500-an jenis target obat telah dipublikasi untuk jenis obat yang telah dipasarkan (Drew J, 1999; Drew J, 2000). Pengetahuan yang lengkap akan gen dan protein manusia akan mempercepat penemuan obat yang sesuai dengan profil target yang diinginkan. Diperkirakan bahwa pola penemuan obat di masa mendatang akan dilakukan melalui penelitian yang berbasis genomik. Selama ini diperkirakan bahwa perbedaan dalam kapasitas metabolisme obat masing-masing individu disebabkan oleh perbedaan struktur gen tunggal (*monogenic*), dan efek farmakokinetik dari obat. Namun demikian, secara keseluruhan efek farmakologik suatu pengobatan tidaklah bersifat *monogenic*, akan tetapi lebih merupakan efek gabungan dari beberapa gen yang menyandi protein atau enzim-enzim yang bertanggung jawab terhadap jalur metabolisme obat, disposisi, dan responnya. Beberapa penyebab lain seperti patogenisitas, keparahan penyakit, interaksi obat, umur, status gisi, fungsi ginjal dan hati, juga menjadi faktor berbagai perbedaan dalam efek dan respons obat. Berbagai faktor tersebut di atas, seperti kelainan bawaan yang menyebabkan perbedaan dalam respon obat, dan perbedaan polimorfisme secara genetik dalam target obat (reseptor obat), telah diketahui dapat berpengaruh besar terhadap hasil pengobatan dan toksisitas obat (Evans WE and Relling MV, 1999).

Telaah genetik untuk mempelajari hubungan antara variasi polimorfisme di dalam struktur gen dengan efeknya dalam klinik terus dikembangkan. Penyakit-penyakit kelainan genetik telah diketahui antara lain disebabkan oleh terjadinya mutasi DNA, dan polimorfisme. Mutasi dan polimorfisme ini dapat terjadi pada *coding regions* dari gen, pada promotor gen ataupun pada sekuen regulator. Diharapkan melalui pendekatan ini dapat ditingkatkan pemahaman kita dalam penemuan kandidat gen yang dapat dikembangkan sebagai target obat. Sebagai contoh, varian dari *allele* enzim *thiopurine methyltransferase* (TPMT), ternyata erat

kaitannya dengan terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan (*adverse drug reactions, ADR*). Sedangkan varian dari target obat lain yaitu enzim *5 lipoxigenase* (ALOX5), yang erat hubungannya dengan fenotipe penyakit asma, juga dapat mempengaruhi respon pengobatan (Drazen JM, *et al.*, 1999), dan varian dari gen apolipoprotein E (APOE) erat kaitannya dengan inhibisi terhadap enzim kolinesterase pada penderita Alzheimer. Respon penggunaan *5-fluorouracil* (5-FU) sebagai kemoterapi untuk kanker kolon ternyata sangat bervariasi. Target enzim untuk 5-FU ini adalah *thymidilate synthetase*. Perbedaan respon ini berkaitan erat dengan adanya polimorfisme gen yang bertanggung jawab terhadap ekspresi enzim *thymidilate synthetase* (TS). Enzim ini sangat penting dalam sintesis DNA yaitu merubah deoksiuridilat menjadi deoksitimidilat. Diketahui bahwa sekuen promotor dari gen *thymidilate synthetase* bervariasi pada setiap individu. Ekspresi yang rendah dari *mRNA TS* berhubungan dengan meningkatnya kemungkinan sembuh dari penderita kanker yang diobati dengan 5-FU. Sedangkan penderita yang ekspresi *mRNA TS* tinggi ternyata tidak memperlihatkan respon pengobatan dengan kemoterapi ini (Leichman *et al.*, 1997). Hasil penelitian serupa ditunjukkan pula pada uji klinik penggunaan 5-FU ini terhadap penderita kanker lambung (Lenz HJ, *et al.*, 1996). Genotipe dari gen *TYMS*, yang menyandi ekspresi enzim *thymidilate synthetase*, ditentukan dengan mengamplifikasi gen/DNA dengan teknik *polymerase chain reaction* (PCR) yang diisolasi dari 90 penderita kanker kolon yang mendapatkan pengobatan 5-FU. Hasilnya menunjukkan bahwa gen *TYMS* ternyata bersifat polimorfisme, mempunyai *double* (2R) atau *triple* (3R) *tandem repeats* pada 28-bp promotor gen, dan terdapat variasi 6-bp pada *3'-untranslated region* (3'-UTR). Hasil ini menunjukkan betapa pentingnya melakukan pemetaan genotipe dari gen *TYMS* dari penderita kanker yang akan diobati dengan *5-fluorouracil*. Hal ini diperlukan untuk memprediksi respon obat dan efek toksik yang tidak diinginkan akibat penggunaan 5-FU. (Lecomte T, *et al.*,

2004, Pullarkat ST, *et al.*, 2001). Pemetaan genotipe sangat membantu dalam penentuan dosis obat yang diberikan, memprediksi kemungkinan munculnya efek toksik suatu pengobatan, dan memungkinkan untuk melakukan pengobatan secara individual berdasarkan sifat genotipe seseorang.

Berbagai hasil penelitian tentang farmakogenetik ini menunjukkan adanya: (1) variasi manifestasi klinis, (2) variasi farmakodinamik dan respon obat, (3) variasi sifat farmakokinetik, (4) variasi selular maupun molekuler, dan (5) variasi dalam sekuen genetik. Dalam hasil penelitian tentang farmakogenetik ini juga memperlihatkan adanya hubungan antara struktur gen, respon obat, manifestasi penyakit, data tentang polimorfisme yang diidentifikasi dari berbagai suku dan ras, serta koleksi dari gen target yang erat kaitannya dengan genotip beberapa jenis gen yang sangat penting dalam aspek farmakogenetik, dan penemuan obat baru (Klein TE, and Altman RB, 2004).

PENUTUP

Hadirin yang saya muliakan,

Pengetahuan mengenai farmakogenetika diperlukan untuk mengetahui adanya keanekaragaman pengaruh obat yang ditentukan oleh faktor genetik, sehingga dapat dicegah kemungkinan terjadinya pengaruh buruk obat dengan menghindari pemakaian obat tertentu pada individu dengan ciri-ciri genetik tertentu.

Farmakogenetik dapat memberikan metode yang akurat dalam menentukan dosis obat yang tepat berdasarkan sifat genetik dari individu. Di masa yang akan datang tenaga kesehatan dapat menganalisis profil genetik dari penderita dan menetapkan terapi obat yang tepat. Sedangkan industri farmasi diharapkan dapat menemukan terapi yang potensial dengan lebih tepat dan terarah melalui pendekatan genetik.

Ilmu farmakogenetik memiliki impian bagi seorang dokter untuk dapat meresepkan obat dengan lebih tepat berdasarkan informasi profil genetik setiap individu. Hasil akhir dari aplikasi farmakogenetik ini adalah seperti berikut.

1. Ditemukannya Obat yang Lebih Efektif untuk Setiap Penyakit pada Individu

Perusahaan farmasi akan mampu menciptakan obat berdasarkan protein, enzim dan molekul RNA yang berhubungan dengan gen penyebab timbulnya suatu penyakit.

2. Penggunaan Obat yang Khasiatnya Lebih Baik dan Lebih Aman

Dengan berkembangnya ilmu farmakogenetik, dokter dapat menghindari meresepkan obat dengan metoda trial-and-error. Dokter akan mampu memberikan obat yang sesuai berdasarkan analisa profil genetik pasiennya termasuk penentuan dosis yang tepat. Sehingga obat yg diberikan pada pasien mempunyai efikasi yang tinggi dan efek samping yang rendah.

3. Skrining Penyakit Bawaan secara Dini

Penelitian fungsi gen yang berperan pada patofisiologi penyakit, akan menjadi bekal untuk diagnosa penyakit bawaan secara dini. Orang yang memiliki mutasi pada gen tertentu, yang dapat menimbulkan suatu penyakit di kemudian hari dapat segera dicegah dan diberikan terapi lebih awal.

4. Membantu Peningkatan Proses Penemuan Obat Baru

Perusahaan farmasi akan lebih mudah menentukan potensial terapi dengan menggunakan genom sebagai sasaran.

5. Penurunan Biaya Pemeliharaan Kesehatan secara Keseluruhan

Penurunan efek samping obat yang diresepkan, jumlah trial obat yang gagal, durasi waktu pengobatan pasien, jumlah obat yang dikonsumsi pasien, serta efek penyakit pada tubuh karena deteksi dini dan meningkatnya kemungkinan penyembuhan karena penggunaan obat yang tepat secara umum dapat menurunkan biaya pemeliharaan kesehatan.

Pada kesempatan ini pula, saya sebagai guru besar farmakologi Universitas Airlangga berkomitmen untuk ikut mewujudkan *excellence with morality*, yang merupakan moto dari Universitas Airlangga Badan Hukum Milik Negara, yaitu ikut menciptakan Sumber Daya Manusia yang bukan saja menguasai ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya di bidang farmakologi sebagai *hard skill*, tetapi juga memiliki *soft skill* sehingga Universitas Airlangga mampu menjadi *World Class University*.

Hadirin yang saya muliakan,

Perkenankanlah pada akhir pidato pengukuhan ini saya menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih kepada Pemerintah Republik Indonesia, dalam hal ini Menteri Pendidikan Nasional, atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk menduduki jabatan Guru Besar dalam Ilmu Farmakologi di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Rektor **Prof. Dr. H. Fasich, Apt.** serta para wakil rektor, Ketua Senat **Prof. Sam Suharto, dr., Sp.MK** dan seluruh Anggota Senat Akademik Universitas Airlangga, Ketua dan Sekretaris beserta segenap Anggota Majelis Guru Besar UNAIR yang telah menyetujui pengusulan dan menerima saya sebagai Guru Besar.

Pengusulan Guru Besar saya tentu tidak akan pernah terlaksana tanpa izin dari mantan Dekan **Prof. Dr. Ismudiono, drh., MS.**, Dekan **Prof. Hj. Romziah Sidik, drh., Ph.D.**, segenap Pengurus Fakultas dan Senat Fakultas Kedokteran Hewan UNAIR. Oleh karena itu, saya ingin menghaturkan rasa terima kasih yang setulus-tulusnya.

Ungkapan bangga disertai penghargaan yang tinggi saya persembahkan kepada guru-guru saya di TK Kartini, SD Negeri Waru I, SMP Negeri 1 Taman, dan SMA Negeri I Sidoarjo yang telah mengantarkan saya ke jenjang akademik tertinggi ini.

Kepada para Guru Besar, dosen, dan segenap karyawan di FKH UNAIR, saya berhutang budi atas semua pembelajaran yang telah diberikan kepada saya sejak saya mahasiswa.

Terima kasih saya sampaikan kepada mantan dekan FKH UNAIR **Prof. Dr. Rochiman Sasmita, drh., MS.**, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menempuh program Doktor di Universitas Tokyo Jepang.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada **Prof. Dr. Setiawan Koesdarto, drh., MSc.**, serta teman-teman staf pengajar di Departemen Kedokteran Dasar Veteriner FKH UNAIR atas segala kebaikan, dukungan, dan bantuan untuk mengurus guru besar saya.

Kepada Dekan dan staf pengajar Farmakologi Fakultas Kedokteran UWK, Fakultas Farmasi serta Fakultas Kedokteran Gigi dan Fakultas Kedokteran UNAIR saya sampaikan terima kasih atas kerja samanya di bidang pendidikan dan penelitian.

Terima kasih yang tulus saya tujukan kepada **Prof. Hideaki Karaki, Prof. Hiroshi Ozaki** dan **Prof. Masatoshi Hori** yang telah membimbing saya menyelesaikan pendidikan Doktor bidang Farmakologi di Universitas Tokyo, Jepang.

Tiada ungkapan yang lebih baik dan layak yang bisa saya haturkan kepada almarhum ayah saya **Sardi Hadi Soekotjo** yang banyak memberikan makna dan keteladanan dalam hidup saya. Terima kasih ayah, semoga Allah swt. menempatkanmu secara layak di sisi-Nya. Kepada Ibunda **Fugihari**, seorang ibu sejati yang senantiasa menjadi ibu sekaligus teman, bak dian yang tak kunjung padam di sanubari saya. Terima kasih ibu, doamu siang dan malam, puasa dan laku prihatinmu telah mewujudkan sesuatu yang tidak pernah saya impikan sebelumnya, menjadi Guru Besar di Universitas yang sangat terhormat ini.

Kepada bapak mertua saya almarhum **Oesman Wignyo Darsono** beserta almarhumah Ibu **Lasminten**, saya mengucapkan terima kasih atas semua bimbingannya selama ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, Yokoyama A, Saitoh S, Shimokata K, and Hasegawa Y. (2000). *Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis*. *Cancer Res.*, 60: 6921–6926.
- Byrd JC, Marcucci G, Parthun MR, Xiao JJ, Klisovic RB, Moran M, Lin TS, Liu S, Sklenar AR, Davis ME, *et al.* (2005). *A phase 1 and pharmacodynamic study of depsipeptide (FK228) in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia*. *Blood*, 105: 959–967
- Evans WE and Relling MV. (1999). *Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics*. *Science (Wash DC)* 286: 487–491.
- Krynetskiy EY and Evans WE. (2004). *Closing the gap between science and clinical practice: the thiopurine S-methyltransferase polymorphism moves forward*. *Pharmacogenetics*, 14: 395–396.
- Meyer UA. (2004). *Pharmacogenetics—five decades of therapeutic lessons from genetic diversity*. *Nat. Rev. Genet.*, 5: 669–676.
- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, and Sadee W. (2001). *Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review*. *JAMA*, 286: 2270–2279.
- Rogan PK, Svojanovsky S, and Leeder JS. (2003). *Information theory based analysis of CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 splicing mutations*. *Pharmacogenetics*, 13: 207–218.
- Rothberg BEG. (2001). *Mapping a Role for SNPs in Drug Development*. *Nat. Biotech.* 19: 209–211.
- Roses AD. (2000). *Pharmacogenetics and the Practice of Medicine*. *Nature* 405(6788): 857–865.
- Roses AD. (2004). *Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs*. *Nat. Rev. Genet.*, 5: 645–656.
- Sander C. (2000). *Genomic Medicine and the Future of Health Care*. *Science* 287: 1977–1978.

Kepada seluruh kakak dan adik kandung serta ipar saya **Dwi Emmy Suprapti, Dra. Anik Swilianti, Drs. Willy Soegajanto, Ir. Katub Mikantono, Drs. Rumus Achliono, Yetty Hollyningsih, Agung Soebagio S.H., Hartawan Soeharto S.H., Warsiki Poernomowati S.H., PPAT, drh. Lukman Hakim, M.M., Ir. Tiwiek Oentari dan Dra. Indarti Rejeki** yang telah membantu dan mendorong saya untuk mencapai karier seperti saat ini, saya mengucapkan terima kasih yang setulus tulusnya. Semoga hendaknya hubungan kekeluargaan ini dapat semakin akrab di antara kita semua.

Penghargaan dan ungkapan terima kasih setinggi-tingginya juga saya sampaikan kepada istri saya tercinta **drh. Koerniasari, M.Kes.** yang dengan segala pengertian, perhatian, kesetiaan, pengorbanan, kerelaan, dan ketulus ikhlisan telah memberikan dorongan serta mendampingi saya siang dan malam, dalam suka dan duka selama lebih dari 25 tahun. Kepada anak saya, **Giftania Wardani dan Koerniasari Eraiko**, terima kasih atas segala kesabaran, pengorbanan, pengertian dan kehangatan yang selalu engkau berikan. Semoga engkau menjadi putri yang solehah, bermartabat, rendah hati, berjiwa sosial, dan berbudi luhur, serta bermanfaat bagi keluarga, agama, dan masyarakat.

Meskipun ingin rasanya saya menyampaikan ucapan terima kasih dengan menyebut satu per satu orang atau pun lembaga, namun hanya ruang dan waktulah yang membatasi saya. Pada kesempatan yang amat berbahagia ini saya berdoa semoga buah amalan kebaikan bapak, ibu, dan saudara sekalian kepada saya dilipatgandakan oleh Allah swt. Akhir kata, teriring ungkapan mohon maaf apabila ada banyak hal yang mungkin kurang berkenan atas pidato pengukuhan ini.

Billahittaufiq walhidayah,

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

- Servior RF. (2000). *Structural Genomics Offers High-Speed Look at Proteins*. Science 287: 1954–1956.
- Stoneking M. (2001). *Single Nucleotide polymorphisms: from the Evolutionary past*. Nature. 409(6822): 821–822.
- Venter JC, Adams MD, Myers *et al.* (2001). *The Sequence of Human Genome*. Science 291: 1304–1351.
- Wadelius M Sörlin, K Wallerman O, Karlsson J Yue, Q-Y Magnusson, PKE Wadelius C, and Melhus H. (2004). *Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors*. Pharmacogenomics J. 4(1): 40–48.
- Weinshilboum R and Wang L. (2004). *Pharmacogenomics: bench to bedside*. Nat. Rev. Drug Discov, 3: 739–748.
- Wilkinson GR. (2005). *Drug metabolism and variability among patients in drug response*. N. Engl. J. Med, 352: 2211–2221.

RIWAYAT HIDUP**DATA PRIBADI**

- Nama : **Prof. Sri Agus Sudjarwo, drh., Ph.D.**
- NIP : 131406098
- Jabatan : Guru Besar/Ketua Departemen Kedokteran Dasar Veteriner FKH UNAIR
- Tempat/Tanggal Lahir : Madiun, 4 September 1957
- Alamat Rumah : Jl. Jend. S. Parman V/97 Waru - Sidoarjo
- Alamat Kantor : Departemen Kedokteran Dasar Veteriner, Kampus C Mulyorejo, Surabaya
- E-mail : ags158@yahoo.com
- Istri : Drh. Koerniasari, M.Kes.
- Anak-anak : 1. Giftania Wardani
2. Koerniasari Eraiko

RIWAYAT PENDIDIKAN

- 1969 : SD Negeri Waru I
- 1972 : SMP Negeri I Taman
- 1975 : SMA Negeri I Sidoarjo
- 1981 : Sarjana Kedokteran Hewan FKH UNAIR
- 1983 : Dokter Hewan UNAIR
- 1995 : Doktor (PhD), Tokyo University Japan

PENGALAMAN PEKERJAAN

- 1983–1984 : Staf di Multi Breeder Ometraco group

- 1984–sekarang : Staf Pengajar di Fakultas Kedokteran Hewan UNAIR
- 1984–sekarang : Dosen Luar Biasa di Fakultas Kedokteran Gigi UNAIR
- 2001–sekarang : Staf Pengajar di Program Studi Budidaya Perairan FKH UNAIR
- 2004–sekarang : Staf Pengajar di D3 Pengobat Tradisional UNAIR
- 1998–sekarang : Staf Pengajar di D3 Kesehatan Ternak FKH UNAIR
- 2001–sekarang : Dosen Luar Biasa di Fakultas Kedokteran Umum UWK
- 1987–1990 : Dosen Luar Biasa di Fakultas Kedokteran Umum UHT
- 1984 – 2006 : Dosen Luar Biasa di Fakultas Farmasi UNAIR
- 1984 – 2006 : Dosen Luar Biasa di Fakultas Kedokteran Umum UNAIR
- 1995–sekarang : Staf Pengajar di Pascasarjana UNAIR
- 2008-2010 : Ketua Departemen Kedokteran Dasar Veteriner FKH UNAIR

PELATIHAN YANG PERNAH DIKUTI

1. Kursus Singkat Current Methods in Biotechnology. 1996. PAU Bioteknologi UGM
2. Lokakarya Penyusunan Buku Pedoman Pendidikan. 1996. FKH UNAIR
3. Pelatihan Bidang Pendidikan dan Pengajaran. 1996. IPB Bogor
4. Pelatihan Keterampilan Dasar Teknik Instruksional. 1996. FKH UNAIR
5. Mengikuti Penataran P-4 oleh BP-7 Daerah Tk. I Jawa Timur (120 jam). 1997. BP-7 Jawa Timur

6. *Basic Course of Toxicity Studies*. 2000. FK UNAIR
7. Lokakarya *Applied Approach (AA)*. 2000. UNAIR
8. Lokakarya Kurikulum Program Studi S1 Budi Daya Perairan. 2002 FKH UNAIR
9. *Principles and Practices of Rational Pharmacotherapy*. 2002. UNAIR
10. *Training of the Trainers for Traditional Chinese Medicine held by the China Academy of Traditional Chinese Medicine and Airlangga University and has passed written and oral examination*. 2004–2005. UNAIR-Academy of Traditions Chinese Medicine

PENGALAMAN SEBAGAI NARASUMBER

1. The 65 annual meeting of the Japanese Pharmacological Society. 1994. Effect of a novel and selective agonist of endothelin B receptor, IRL 1620, on vascular endothelium and smooth muscle. Sendai. Japan
2. The 66 annual meeting of the Japanese Pharmacological Society. 1995. Endothelin non A, non B receptor mediated contraction in swine pulmonary vein. Yokohama. Japan
3. The 67 annual meeting of the Japanese Pharmacological Society. 1996. Endothelin receptor subtypes and cytosolic Ca in vein. Kyoto Japan
4. The 68 annual meeting of the Japanese Pharmacological Society. 1997. Effect of novel antagonist of endothelin ETB1 and ETB2 receptor, BQ 788 on blood vessels. Nagoya Japan
5. Rapat kerja nasional Ikatan Farmakologi Indonesia. 1997. Upaya meningkatkan kemampuan meneliti ilmuwan farmakologi dalam bidang Kedokteran Hewan. Batu Malang.
6. Seminar Dosen di FKH UNAIR. 2001. Peran endothelin pada keadaan patofisiologi. Surabaya.

7. Seminar Nasional Hasil Penelitian Dasar. 2002. Efek Proteksi curcumin terhadap sel endothelium pada hiperlipidemia. Direktorat Pembinaan Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat. DIKTI. Jakarta.
8. Seminar Nasional Hasil Penelitian Hibah Bersaing. 2003. Direktorat Pembinaan Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat. DIKTI. Jakarta.
9. Konas XI IKAFI (Ikatan Ahli Farmakologi Indonesia). 2004. The signal transduction of curcumine as antiinflammatory in culture fibroblast. UDAYANA Bali
10. Simposium Nasional. Peningkatan Pemanfaatan Bahan Alam dalam Penggunaan Klinis. 2005. Identification of Pharmacodynamic effect of Moringa oleifwera extract as anticonvulsant in new antiepileptic drugs development. Fakultas Farmasi Pusat Penelitian Obat Tradisional. Unika Widya Mandala Surabaya-Hwato Tradisional Farma.

PUBLIKASI JURNAL ILMIAH

1. Sudjarwo SA, Hori M, and Karaki H. 1994. *Effect of endothelin-3 on cytosolic calcium level in vascular endothelium and on smooth muscle contraction*. European Jurnal Pharmacology. 229: 137-142.
2. Karaki H and Sudjarwo SA. 1994. *ETB receptors antagonist IRL 1038 selectively inhibits the endothelin-induced endothelium-dependent vascular relaxation*. European Jurnal Pharmacology. 231: 371-375.
3. Sudjarwo SA, Hori M, and Karaki H. 1995. *A novel subtype of endothelin B receptor Mediating contraction in swine pulmonary vein*. 1995. Life Science. 53: 431-437.
4. Karaki H and Sudjarwo SA. 1995. *Induction of endothelium-dependent relaxation in the rat aorta by IRL 1620, a novel and selective agonist at the endothelin ETB receptors*. British Jurnal Pharmacology. 109: 486-490.

5. Karaki H and Sudjarwo SA. 1995. *Endothelin ETB receptor antagonist RES-701-1: Effects on isolated blood vessels and small intestine*. European Jurnal Pharmacology. 262: 255-259.
6. Sudjarwo SA, Hori M, and Karaki H. 1996. *Subtypes of endothelin ETA and ETB receptors mediating venous smooth muscle contractions*. Biochemical and Biophysical Research Communication. 200: 627-633.
7. Hori M, Sudjarwo SA, and Karaki H. 1996. *Two type of endothelin B receptors mediating relaxation in the guinea pig ileum*. Life Science. 54: 645-652.
8. Karaki H and Sudjarwo SA. 1996. *Novel antagonist of endothelin ETB1 and ETB2 receptors, BQ-788: Effect on blood vessel and small intestine*. Biochemical and Biophysical Research Communication. 205: 168-173.
9. Sudjarwo SA, Hori M, and Karaki H. 1997. *Effect of a potent, non selective endothelin receptor antagonist endothelin-1 on the isolated blood vessel*. Biochemical and Biophysical Research Communication. 212: 421-427.
10. Sudjarwo SA, Hori M, and Karaki H. 1997. *Coupling of endothelin ET A and ET B receptorto calcium mobilization and calcium sensitization in vascular smooth muscle*. European Jurnal Pharmacology. 289: 197-204.
11. Sudjarwo SA, Hori M, and Karaki H. 1998. *Role of Protein kinase c on the endothelin induced contraction in the rabbit saphenous vein*. European Jurnal Pharmacology. 311: 235-242.
12. Sudjarwo SA. 2001. *The signal transduction of protective effect of curcumine on endothelial cell in hypercholesterolemia*. Folia Medica Indonesiana. 37(1): 1-4.
13. Sudjarwo SA. 2001. *Identification of SKGE 158 as endothelin B receptor selective antagonist*. Media Kedokteran Hewan. 17(1): 55-60.
14. Sudjarwo SA. 2001. *The signal transduction pathways of endothelin 3 induced vasorelaxation*. Jurnal Kedokteran Yarsi. 9(2): 86-93.

15. Sudjarwo SA. 2001. *Signal transduksi efek antiepilepsi ligustrosid pada mencit*. Media Kedokteran Hewan. 17(3): 167-174.
16. Sudjarwo SA. 2001. *Efek antidiabetes dari ekstrak buah mengkudu (Morinda citrifolia) pada tikus yang diinduksi alloxan*. Jurnal Penelitian Medika Eksakta. 2: 187-193.
17. Sudjarwo SA. 2003. *Stimulatory effect of bradykinin on the activity of cyclooxygenase and prostaglandin production in culture fibroblasts*. Folia Medica Indonesiana. 39(1): 40-44.
18. Sudjarwo SA. 2003. *Inhibitory effect of curcumine on the activity of cyclooxygenase and prostaglandin production in culture fibroblast*. Acta Pharmaceutica Indonesia. 28(2): 43-49.
19. Sudjarwo SA. 2003. *Efek antiagregasi trombosit dari ekstrak bawang putih (Allium sativum) pada tikus*. Media Kedokteran Hewan 19(2): 61-64.
20. Sudjarwo SA. 2003. *Efek antipiretik ekstrak bawang putih (allium sativum) pada tikus yang diinduksi sacharomyces*. Majalah Biomorfologi. 17(1): 13-17.
21. Sudjarwo SA. 2003. *Cyclooxygenase expression and prostaglandin production in bradykinin stimulated fibroblast*. Media Kedokteran Hewan. 20(1): 15-18.
22. Sudjarwo SA. 2004. *Protective effect of catechin on endothelial cell in hypercholesterolemia*. Jurnal Kedokteran Trisakti Universa Medica. 23(1): 1-5.
23. Sudjarwo SA. 2004. *Potensi ekstrak bawang putih (Allium sativum) sebagai analgesic dan antipiretik*. Jurnal Kedokteran Yarsi. 12(2): 79-84.
24. Sudjarwo SA. 2004. *The signal transduction of curcumin as antiinflammatory agent in culture fibroblast*. Jurnal Kedokteran Yarsi. 12(3): 1-6.
25. Sudjarwo SA. 2005. *Gastroprotective effect of curcumine on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats*. Folia Medica Indonesiana. 41(2): 85-89.
26. Sudjarwo SA. 2005. *Efek hambatan ekstrak Ixora javanica (soka jawa) terhadap pertumbuhan sel kanker secara in vitro*. Gema Kesehatan Lingkungan Buletin Ilmiah. 3(1): 24-30.
27. Sudjarwo SA. 2005. *The potency of piperine as antiinflammatory and analgesic in rats and mice*. Folia Medica Indonesiana. 41(3): 190-194.
28. Sudjarwo SA. 2005. *The role of cytosolic Ca²⁺ and cyclic GMP on endothelin-3 in rat aorta*. Jurnal Kedokteran Trisakti Universa Medica. 24(3): 117-123.
29. Sudjarwo SA. 2005. *Peran gamma amino butyric acid pada efek antikonvulsi dari ekstrak Moringa oleifera pada mencit*. Media Kedokteran Hewan. 21(3): 115-122.
30. Sudjarwo SA. 2006. *Efek proteksi probukol terhadap kualitas dan kuantitas sel spermatozoa pada tikus stress*. Media Kedokteran Hewan. 22(1): 21-25.
31. Sudjarwo SA. 2006. *Sinyal tranduksi dari bromelain sebagai antiinflamasi pada udema telapak kaki tikus yang diinduksi dengan karagen*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 21(1): 25-35.
32. Sudjarwo SA. 2006. *Potensi kurkumin untuk proteksi kualitas dan kuantitas spermatozoa tikus pada stress*. Jurnal Kedokteran Yarsi. 14(2): 134-139.

PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

1. Upaya Pemantapan Tumbuhan Obat Sebagai Feed Additif dan Peningkatan Permormnan Sapi Perah di Koperasi Kelompok Tani Demangsari Kecamatan Bendungan, Kabupaten Trenggalek, 2000.
2. Memberikan pelayanan uji toksisitas Gonaderma lucidum dari PT DXN Malaysia, 2002.
3. Memberikan pelayanan uji toksisitas akut X gra dari PT Phaphros Indonesia, 2003.

4. Pelatihan Pembuatan Sediaan Obat dalam Rangka Pemanfaatan Tanaman Obat untuk Pencegahan dan Pengobatan Penyakit pada Ternak di Kecamatan Purwoasri, Kabupaten Kediri, 2003.
5. Pendidikan tentang Pengetahuan Tanaman Berkhasiat Obat. 2003.
6. Teknologi Memilih, Mengeringkan Meramu, Meracik, Menumbuk dan Membuat (6 M) Simplisia Sebagai Jamu dalam Upaya Peningkatan Produksi, Mutu dan Khasiat Jamu pada Penjaja Jamu Gendong di Songgoriti Batu – Malang, 2003.
7. Peningkatan Sumber Daya Manusia dalam Pemanfaatan Obat Tradisional untuk Pencegahan dan Pengobatan Penyakit pada Ternak di Dusun Ngasinan, Desa Kempleng, Kecamatan Purwoasri, Kabupaten Kediri, 2004.
8. Memberikan Pelayanan Pemeriksaan Uji Khasiat Antiinflamasi Tanaman Songgolangit dari PT Songgolangit Indonesia, 2005.
9. Pengenalan Ragam Tanaman Berpotensi sebagai Jamu dan Grow Promotor pada Ternak pada Kelompok Tani Ternak Mandiri di Kedung Adem Bojonegoro, 2005.
10. Teknologi Memilih, Mengeringkan, Meramu, Meracik, Menumbuk dan Membuat (6 M) Simplisia pada Penjaja Jamu Asongan di Wilayah Mojokerto, 2005.