

INOVASI TERKINI DALAM FARMASI: MEMBANGUN MASA DEPAN KESEHATAN GLOBAL

**Iksen
Sri Oktavia
Bayu Cakra Buana
Rina Wahyuni
Ade Irawan**



GET PRESS INDONESIA

INOVASI TERKINI DALAM FARMASI: MEMBANGUN MASA DEPAN KESEHATAN GLOBAL

Penulis :

Iksen
Sri Oktavia
Bayu Cakra Buana
Rina Wahyuni
Ade Irawan

ISBN :

Editor : Diana Purnama Sari., M.E

Penyunting : Ari Yanto. M.Pd

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat

Website : www.getpress.co.id

Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, September 2024

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Inovasi Terkini Dalam Farmasi: Membangun Masa Depan Kesehatan Global ini.

Buku Ini Membahas Inovasi Terkini Dalam Farmasi: Membangun Masa Depan Kesehatan Global, Terapi Gen: Mengubah Paradigma Pengobatan, Kecerdasan Buatan Dalam Penemuan Obat, Nanoteknologi Dalam Pengiriman Obat, Dampak Pandemi Terhadap Inovasi Farmasi.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, September 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB 1 INOVASI TERKINI DALAM FARMASI:	
MEMBANGUN MASA DEPAN KESEHATAN GLOBAL	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Revolusi Digital dalam Penemuan dan Pengembangan Obat.....	2
1.3 Inovasi Terapi Gen dan Terapi Seluler	3
1.3.1 Teknologi <i>Clustered Regularly Interspaced</i> <i>Short Palindromic Repeats</i> (CRISPR)	4
1.3.2 Penggunaan Sel Punca dalam Mengobati Penyakit Degeneratif.....	5
1.4 Vaksin dan Pengobatan Berbasis Imunoterapi	6
1.5 Farmasi Presisi: Pengobatan yang Disesuaikan dengan Profil Genetik.....	9
1.6 Proyeksi Dampak Inovasi Farmasi pada Peningkatan Kualitas Hidup dan Harapan Hidup di Masa Depan	10
DAFTAR PUSTAKA	12
BAB 2 TERAPI GEN: MENGUBAH PARADIGMA	
PENGobatan.....	17
2.1 Pendahuluan.....	17
2.2 Dasar-dasar terapi gen	19
2.2.1 Jenis Sel Target Pada Terapi Gen	19
2.2.2 Strategi Terapi Gen	21
2.2.3 Metode Terapi Gen.....	23
2.2.4 Vektor	24
2.3 Produk Terapi Gen Untuk Penyakit Genetik.....	27
2.4 Resiko dan Peluang Terapi Gen.....	28
DAFTAR PUSTAKA	30
BAB 3 KECERDASAN BUATAN DALAM	
PENEMUAN OBAT.....	33
3.1 Pengenalan Kecerdasan Buatan.....	33

3.1.1 Sejarah Kecerdasan Buatan.....	33
3.2 Tools dasar dari kecerdasan buatan	35
3.2.1 <i>Machine learning</i>	37
3.2.2 <i>Deep learning</i>	39
3.2.3 <i>Artificial Neural Network</i>	41
3.3 Tantangan pengembangan obat	42
3.4 Potensi Kecerdasan Buatan dalam Penemuan Obat....	44
3.5 Tantangan Penerapan Kecerdasan Buatan dalam Penemuan Obat.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	49
BAB 4 NANOTEKNOLOGI DALAM PENGIRIMAN OBAT ..	53
4.1 Pendahuluan	53
4.2 Nanopartikel Dalam Pengiriman Obat.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....	65
BAB 5 DAMPAK PANDEMI TERHADAP INOVASI FARMASI.....	69
5.1 Pendahuluan	69
5.2 Pengaruh COVID-19.....	70
5.3 Inovasi Terbaru dalam Industri Farmasi.....	71
5.4 Tantangan dan Peluang Pasca COVID-19.....	75
DAFTAR PUSTAKA.....	77
BIODATA PENULIS	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Rangkuman studi kasus sukses dari upaya penemuan obat berbasis AI	3
Tabel 2.1. Jenis Vektor dan Rute Pemberiannya.....	25
Tabel 2.2. Produk Terapi Gen dan Indikasinya.....	27
Tabel 4.1. Komponen komponen SLN	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Mekanisme Kerja Vaksin mRNA COVID-19	7
Gambar 2.1. Strategi terapi penggantian gen.....	22
Gambar 2.2. Strategi terapi penghambatan gen	22
Gambar 2.3. Penghancuran sel tertentu	23
Gambar 3.1. Timeline perkembangan kecerdasan buatan	34
Gambar 3.2. Hubungan antara Kecerdasan buatan, <i>machine learning</i> , dan <i>deep learning</i>	36
Gambar 3.3. Teknik belajar pada machine learning	37
Gambar 3.4. Perbandingan antara <i>Machine learning</i> dan <i>Deep learning</i>	40
Gambar 3.5. Jaringan neutron sederhana	41
Gambar 3.6. Tahapan umum pengembangan obat baru.....	43
Gambar 3.7. Model umum QSAR.....	45
Gambar 4.1. Struktur SLN	55
Gambar 4.2. Skema teknik pembuatan SLN: (A) <i>high-speed homogenization</i> dan ultrasonikasi, (B) <i>hot homogenization technique</i>	57
Gambar 4.3. Skema sintesis SLN dengan metode <i>Hot Homogenization</i>	58
Gambar 4.4. Skema sintesis SLN dengan teknik mikroemulsi	59
Gambar 4.5. Struktur liposomes.....	60
Gambar 4.6. Struktur dendrimers	61
Gambar 4.7. Perbandingan (a) interaksi obat bebas dengan reseptor pada permukaan sel, (b) interaksi spesifik antara dendrimers dengan reseptor pada permukaan sel.....	63
Gambar 4.8. Skema ikatan obat dengan system dendrimer (a) ikatan kovalen, (b) interaksi elektrostatis, (c) enkapsulasi.....	64

BAB 1

INOVASI TERKINI DALAM FARMASI: MEMBANGUN MASA DEPAN KESEHATAN GLOBAL

1.1 Pendahuluan

Inovasi dalam farmasi memainkan peran penting dalam mempromosikan kesehatan global dengan menyediakan solusi baru untuk masalah medis yang kompleks. Sejarah inovasi farmasi telah berlangsung selama berabad-abad, dengan kemajuan awal yang berakar pada pengobatan herbal dan obat tradisional. Penemuan penisilin pada tahun 1928 menjadi titik balik yang merevolusi pengobatan infeksi bakteri dan secara drastis mengurangi angka kematian (Gaynes, 2017). Sepanjang abad ke-20, perkembangan vaksin, antibiotik, dan obat-obatan sintesis, seperti insulin untuk diabetes dan kemoterapi untuk kanker telah mengubah kesehatan masyarakat (Rydén and Lindsten, 2021). Dalam beberapa dekade terakhir, inovasi seperti bioteknologi, pengobatan yang dipersonalisasi, dan efektivitas pengobatan telah melalui berbagai kemajuan yang secara signifikan meningkatkan kualitas hidup dengan menawarkan penyembuhan yang lebih efektif, mengelola penyakit kronis, dan meningkatkan akses ke obat-obatan esensial secara global. Seiring dengan perkembangan teknologi, inovasi farmasi akan memainkan peran kunci dalam meningkatkan hasil perawatan kesehatan dan memperpanjang usia hidup yang sehat.

Sebagai contoh, penerapan kecerdasan buatan (AI) dalam penelitian farmasi mempercepat penemuan obat-obatan terapi baru, sementara kemajuan dalam terapi gen dan produk biologis menawarkan terapi yang tepat untuk penyakit-penyakit yang sebelumnya dianggap tidak dapat disembuhkan (Blanco-González *et al.*, 2023). Inovasi-inovasi ini tidak hanya meningkatkan hasil pengobatan pasien, tetapi juga meningkatkan efisiensi sistem perawatan kesehatan di seluruh dunia. Seiring perkembangan ini

terus berlanjut, inovasi tersebut diperkirakan akan memberikan dampak penting dalam mengurangi ketidaksetaraan kesehatan global dan meningkatkan standar umum perawatan kesehatan di tingkat dunia.

1.2 Revolusi Digital dalam Penemuan dan Pengembangan Obat

Revolusi digital dalam penemuan dan pengembangan obat sedang mentransformasi industri farmasi dengan mengintegrasikan teknologi-teknologi canggih seperti kecerdasan buatan (AI), pembelajaran mesin (ML), analitik data besar, dan pemodelan komputasi (Blanco-González *et al.*, 2023; Vora *et al.*, 2023). AI dan ML kini digunakan untuk mengidentifikasi dan memvalidasi target obat, merancang dan mengoptimalkan molekul obat, serta memanfaatkan kembali obat-obatan yang sudah ada dengan cara yang lebih efisien dibandingkan metode tradisional. Selain itu, penggunaan data besar dan teknologi omik seperti genomik, transkriptomik, dan proteomik memungkinkan para peneliti untuk lebih memahami sistem biologis yang kompleks, sehingga memfasilitasi pengobatan yang dipersonalisasi dengan menyesuaikan perawatan berdasarkan profil individu pasien (Hassan *et al.*, 2022). Uji coba *in silico* dan pemodelan prediktif mengurangi ketergantungan pada pengujian hewan dengan mensimulasikan perilaku obat pada pasien virtual (Viceconti *et al.*, 2021). Otomatisasi penyaringan *throughput* tinggi melalui sistem robotik, serta platform data berbasis *cloud*, mempercepat penemuan obat pada tahap awal dan mendorong kolaborasi global (Michael *et al.*, 2008). Beberapa contoh studi kasus yang sukses menyoroti dampak penemuan obat berbasis AI dalam mempercepat dan mengoptimalkan proses pengembangan:

Tabel 1.1. Rangkuman studi kasus sukses dari upaya penemuan obat berbasis AI

Perusahaan	Obat/Target	Indikasi	Kontribusi AI	Hasil	Sumber
<i>Exscientia</i>	DSP-1181	Gangguan Obsesif-Kompulsif (OCD)	AI digunakan untuk merancang dan mengoptimalkan kandidat obat hanya dalam 12 bulan.	Obat pertama yang dirancang dengan AI untuk memasuki uji klinis.	(Burki, 2020)
<i>BenevolentAI</i>	Baricitinib	COVID-19	AI memanfaatkan kembali obat rheumatoid arthritis untuk pengobatan COVID-19.	Disetujui untuk penggunaan darurat COVID-19.	(Selvaraj <i>et al.</i> , 2022)
<i>Schrödinger</i>	Inhibitor WEE1	Kanker	AI mempercepat perancangan dan pengoptimalan inhibitor kinase WEE1.	Kandidat obat memasuki uji klinis.	(Jin <i>et al.</i> , 2023)

Meskipun revolusi digital ini menjanjikan, tantangan seperti privasi data, keamanan siber, dan integrasi teknologi baru dengan infrastruktur yang ada tetap menjadi perhatian. Secara keseluruhan, revolusi digital diharapkan dapat mempersingkat waktu pengembangan obat, mengurangi biaya, dan meningkatkan tingkat keberhasilan pengobatan baru melalui model prediktif yang lebih akurat dan pendekatan yang dipersonalisasi.

1.3 Inovasi Terapi Gen dan Terapi Seluler

Terapi gen dan seluler merupakan bidang yang menarik dalam biofarmasi yang menawarkan potensi untuk mengobati, mencegah, atau menyembuhkan penyakit yang saat ini tidak memiliki opsi terapeutik lain, misalnya penyakit langka dan kanker (Xu and Li, 2020; Hosseinkhani *et al.*, 2023). Seiring dengan perkembangan bidang ini, metode dan teknologi baru untuk memastikan keamanan dan efektivitas terapi genetik dan seluler

menjadi sangat penting. Terapi gen melibatkan pengubahan atau pemulihan fungsi genetik sel dengan memperkenalkan materi genetik baru, yang biasanya dikirimkan oleh vektor yang menargetkan sel pasien tertentu di dalam tubuh (*in vivo*). Di sisi lain, terapi sel melibatkan pengubahan sel di luar tubuh sehingga dapat memulihkan fungsi normal ketika diperkenalkan kembali ke pasien. Dengan menangani penyebab genetik mendasar dari penyakit, terapi sel dan gen memberikan pengobatan yang lebih terarah.

1.3.1 Teknologi *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR)

Teknologi CRISPR merupakan inovasi besar dalam terapi gen yang memungkinkan penyuntingan genom secara presisi dengan menggunakan enzim Cas9 sebagai "gunting molekuler" untuk memotong DNA pada lokasi tertentu (Aljabali, El-Tanani and Tambuwala, 2024). Setelah enzim Cas9 mencapai lokasi target, ia membuat potongan yang presisi pada DNA, yang memungkinkan penghapusan, penambahan, atau koreksi materi genetik. Teknologi ini bekerja dengan memanfaatkan RNA pemandu untuk mengenali urutan DNA target, memungkinkan pemotongan DNA yang kemudian diperbaiki oleh sel melalui mekanisme *Non-Homologous End Joining* (NHEJ) atau *Homology-Directed Repair* (HDR) (Xu and Li, 2020).

CRISPR memiliki potensi besar dalam pengobatan berbagai penyakit genetik, terutama penyakit monogenik seperti anemia sel sabit, fibrosis kistik, dan distrofi otot Duchenne, di mana gen yang rusak dapat diperbaiki atau digantikan secara permanen (Kotagama, Jayasinghe and Abeysinghe, 2019). Selain itu, CRISPR juga digunakan dalam pengobatan kanker dengan merekayasa sel T agar lebih efektif dalam menyerang sel kanker (Wei, Chen and Wang, 2023), serta untuk penyakit neurodegeneratif seperti *Alzheimer* dan *Huntington* (Nouri Nojadeh, Bildiren Eryilmaz and Ergüder, 2023). Salah satu contoh kasus penting penerapan CRISPR dalam terapi gen adalah pengobatan anemia sel sabit, sebuah gangguan genetik yang disebabkan oleh mutasi pada gen *Subunit Beta Hemoglobin* (HBB) (Sharma *et al.*, 2023). Gen HBB yang rusak menyebabkan produksi hemoglobin abnormal, yang membuat sel darah merah

berbentuk sabit, sehingga menyebabkan komplikasi serius seperti rasa sakit, anemia, dan kerusakan organ. Dengan menggunakan CRISPR-Cas9, para ilmuwan dapat menargetkan gen HBB yang bermutasi dan memperbaiki cacat tersebut dengan mengedit urutan DNA spesifik yang bertanggung jawab atas produksi hemoglobin abnormal (Sharma *et al.*, 2023). Koreksi gen ini memulihkan fungsi normal hemoglobin, memungkinkan sel darah merah berfungsi dengan baik. Meskipun tantangan seperti *off-target effect* di mana CRISPR dapat memotong DNA di lokasi yang tidak diinginkan masih menjadi perhatian, teknologi ini terus dikembangkan untuk meningkatkan akurasi.

1.3.2 Penggunaan Sel Punca dalam Mengobati Penyakit Degeneratif

Terapi seluler, khususnya yang melibatkan penggunaan sel punca, juga membuka jalan baru dalam pengobatan penyakit degeneratif. Sel punca memiliki kemampuan unik untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, sehingga dapat digunakan untuk meregenerasi jaringan atau organ yang rusak. Inovasi ini sangat menjanjikan dalam pengobatan penyakit seperti Parkinson, Alzheimer, penyakit jantung, dan diabetes tipe 1, di mana sel-sel yang rusak dapat digantikan oleh sel punca yang sehat (Cecerska-Heryć *et al.*, 2023). Terapi ini tidak hanya menawarkan pengobatan, tetapi juga potensi penyembuhan total untuk kondisi-kondisi yang sebelumnya tidak dapat diobati. Meskipun demikian, tantangan seperti penolakan imun dan risiko pembentukan tumor tetap harus diperhatikan dalam pengembangan terapi seluler lebih lanjut. Selain itu, kemajuan ini juga diterapkan dalam regenerasi organ dan jaringan yang lebih kompleks. Pada penyakit jantung, misalnya, terapi berbasis sel berpotensi memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh serangan jantung dengan menggantikan jaringan jantung yang mati (Ajmal *et al.*, 2023; Hosseinkhani *et al.*, 2023). Dalam kasus cedera tulang belakang atau degenerasi sendi akibat osteoarthritis, sel punca juga digunakan untuk memperbaiki tulang rawan dan jaringan saraf yang rusak, memberikan harapan baru bagi pasien yang sebelumnya hanya memiliki pilihan terbatas (Wang *et al.*, 2022). Walaupun tantangan seperti potensi penolakan

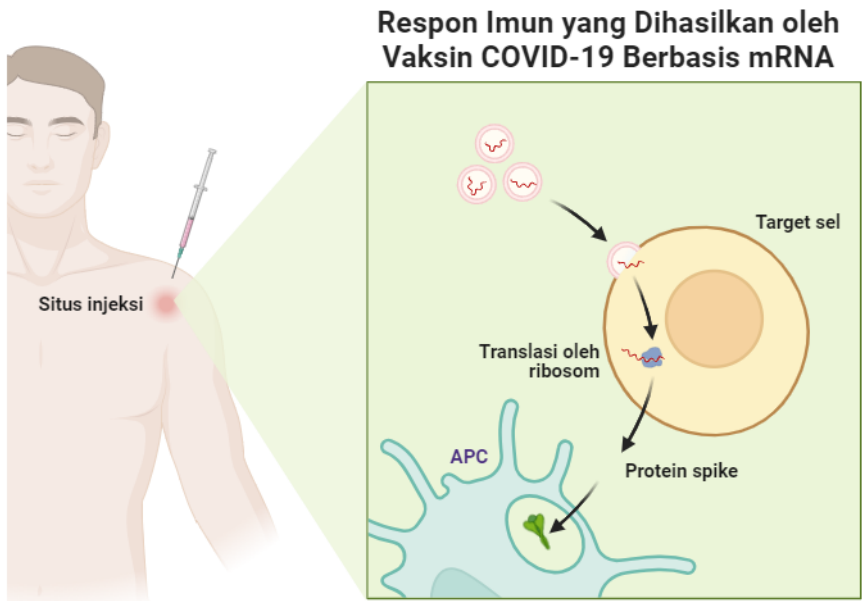
imun dan tumorigenisitas masih perlu ditangani, kemajuan dalam terapi berbasis sel menunjukkan potensi besar untuk memperbaiki dan meregenerasi jaringan dan organ yang rusak, membuka era baru dalam pengobatan regeneratif.

1.4 Vaksin dan Pengobatan Berbasis Imunoterapi

Vaksin dan pengobatan berbasis imunoterapi merupakan inovasi farmasi yang signifikan dalam dunia kesehatan modern, yang memanfaatkan sistem kekebalan tubuh untuk melawan penyakit, terutama kanker dan penyakit infeksi. Dalam beberapa dekade terakhir, pendekatan ini telah berkembang pesat, dengan dua bentuk utama yaitu vaksin terapeutik dan imunoterapi berbasis sel atau molekul (Fan *et al.*, 2023). Vaksin terapeutik dirancang tidak hanya untuk mencegah penyakit, tetapi juga untuk merangsang respons imun terhadap penyakit yang sudah ada, seperti pada kanker dan penyakit kronis lainnya. Vaksin dirancang untuk mencegah penyakit dengan merangsang sistem kekebalan tubuh agar mampu mengenali dan melawan patogen seperti virus dan bakteri.

Inovasi dalam teknologi vaksin, seperti vaksin mRNA yang digunakan dalam pandemi COVID-19, telah membuka jalan untuk pengembangan vaksin yang lebih cepat dan efektif (Mirtaleb *et al.*, 2023). Berbeda dengan vaksin tradisional yang menggunakan patogen yang dilemahkan atau diinaktivasi, vaksin mRNA bekerja dengan memanfaatkan mesin seluler tubuh sendiri untuk memproduksi antigen spesifik, yang kemudian memicu respons imun. Vaksin mRNA COVID-19 ini bekerja dengan memanfaatkan untaian mRNA sintesis yang mengandung instruksi genetik untuk menghasilkan protein yang menyerupai bagian dari patogen, seperti protein spike pada virus SARS-CoV-2 (Gambar 1.1). Setelah mRNA ini masuk ke dalam tubuh, ia diambil oleh sel-sel penyaji antigen (APC), seperti sel dendritik (Rijkers *et al.*, 2021). Di dalam sel APC, mRNA diterjemahkan menjadi protein spike, yang kemudian diproses dan ditampilkan di permukaan sel tersebut sebagai antigen. Kehadiran protein spike ini memicu respons imun adaptif, di mana sel T akan mengenali antigen ini dan mengaktifkan sel B untuk memproduksi antibodi yang spesifik terhadap protein spike

(Rijkers *et al.*, 2021). Antibodi ini kemudian berfungsi untuk melawan virus sebenarnya jika tubuh terpapar di masa depan, memberikan perlindungan terhadap infeksi. Keunggulan utama vaksin mRNA adalah pengembangan yang lebih cepat karena tidak memerlukan virus hidup, serta kemampuannya untuk disesuaikan dengan cepat terhadap varian baru pathogen (Mirtaleb *et al.*, 2023). Namun, tantangan utama vaksin ini adalah kebutuhan akan penyimpanan pada suhu ultra-dingin dan variabilitas respons imun pada populasi yang berbeda. Meski demikian, keberhasilan vaksin mRNA dalam menghadapi pandemi COVID-19 menunjukkan potensinya yang besar untuk masa depan, baik dalam pengendalian pandemi maupun pengembangan vaksin untuk penyakit lain, termasuk kanker.



Gambar 1.1. Mekanisme Kerja Vaksin mRNA COVID-19

Imunoterapi merupakan inovasi transformatif dalam bidang farmasi, terutama dalam pengobatan penyakit seperti kanker, gangguan autoimun, dan infeksi. Potensinya terletak pada kemampuannya memanfaatkan sistem kekebalan tubuh untuk

secara spesifik menargetkan dan melawan penyakit, berbeda dengan terapi tradisional yang sering mempengaruhi sel sehat maupun sel yang sakit. Ketepatan ini mengurangi efek samping dan meningkatkan efektivitas pengobatan. Salah satu kesuksesan paling menonjol adalah penggunaan *checkpoint inhibitors*, seperti pembrolizumab (Keytruda), yang telah mengubah pengobatan melanoma stadium lanjut (Baxevanis, 2023). Dalam banyak kasus, pasien yang sebelumnya memiliki sedikit pilihan perawatan mengalami remisi jangka panjang, dengan beberapa bertahan selama bertahun-tahun setelah perawatan. Pendekatan ini bekerja dengan menghambat protein yang mencegah sistem kekebalan menyerang sel kanker, sehingga memungkinkan pertahanan tubuh untuk melawan tumor. Kesuksesan besar lainnya adalah terapi sel CAR-T, khususnya dalam pengobatan leukemia limfoblastik akut (ALL) dan limfoma non-Hodgkin (Ren *et al.*, 2023). Terapi seperti Kymriah (tisagenlecleucel) dan Yescarta (axicabtagene ciloleucel) memodifikasi sel T pasien untuk secara khusus menargetkan dan membunuh sel kanker, dan terapi ini telah menghasilkan remisi total pada sejumlah besar pasien, termasuk mereka yang sebelumnya dianggap tidak dapat diobati (Dushenkov and Jungsuwadee, 2019).

Di luar kanker, imunoterapi juga menunjukkan potensi dalam pengobatan penyakit autoimun. Beberapa contoh obat imunoterapi yang sukses di luar kanker adalah Dupilumab (Dupixent), yang digunakan untuk mengobati dermatitis atopik (eksim) dan asma eosinofilik parah, serta Omalizumab (Xolair), yang efektif dalam menangani asma alergi dan urtikaria kronis (Zhu *et al.*, 2023). Dupilumab bekerja dengan menargetkan interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-13 (IL-13) yang terlibat dalam respons inflamasi, sementara Omalizumab mengurangi kadar imunoglobulin E (IgE) yang berperan penting dalam reaksi alergi. Selain itu, Adalimumab (Humira), yang digunakan untuk mengobati rheumatoid arthritis, penyakit Crohn, dan psoriasis, telah terbukti sukses dengan menghambat *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), yang menyebabkan peradangan pada penyakit autoimun (Scheinfeld, 2003). Contoh lainnya adalah Natalizumab (Tysabri), yang digunakan untuk pengobatan *multiple sclerosis* (MS) dengan

menghambat integrin alfa-4, yang mengurangi pergerakan sel imun yang menyerang sistem saraf pusat (Brandstadter and Katz Sand, 2017). Namun, tantangan seperti biaya tinggi, respons pasien yang bervariasi, dan potensi efek samping yang parah tetap ada. Meskipun demikian, keberhasilan imunoterapi dalam memberikan respons yang tahan lama dan menyelamatkan jiwa pada kasus seperti melanoma dan kanker darah menunjukkan potensinya yang sangat besar untuk merevolusi pengobatan berbagai penyakit seiring dengan kemajuan penelitian.

1.5 Farmasi Presisi: Pengobatan yang Disesuaikan dengan Profil Genetik

Farmasi presisi merupakan perubahan revolusioner dalam cara obat-obatan diresepkan dan diberikan. Dengan memanfaatkan informasi genetik, pendekatan ini menyesuaikan pengobatan medis untuk setiap individu, sehingga terapi menjadi lebih efektif dan aman. Berkat kemajuan dalam teknologi pengurutan genom dan farmakogenomik, tenaga medis kini dapat mengidentifikasi variasi genetik yang mempengaruhi bagaimana pasien merespons obat tertentu (Oates and Lopez, 2018). Hal ini memungkinkan dosis dan pemilihan obat yang dipersonalisasi untuk meminimalkan efek samping dan meningkatkan hasil pengobatan. Misalnya, penanda genetik dapat menunjukkan apakah pasien akan memetabolisme obat terlalu cepat atau lambat, membantu dokter menyesuaikan resep dengan lebih tepat (Zhou *et al.*, 2024). Beberapa pengobatan kanker, seperti terapi terarah, kini dikembangkan berdasarkan mutasi genetik spesifik dalam tumor, sehingga pengobatan menjadi lebih akurat dan efektif. Misalnya, obat seperti trastuzumab diresepkan berdasarkan keberadaan biomarker spesifik seperti gen *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) pada pasien kanker payudara (Rubin *et al.*, 2024). Pendekatan ini memastikan pengobatan sangat spesifik terhadap jenis kanker pasien, sehingga meningkatkan hasil pengobatan secara signifikan.

Perkembangan terkini dalam farmasi presisi mendorong batasan lebih jauh lagi. Alat-alat seperti CRISPR dan teknologi pengeditan gen lainnya kini sedang dieksplorasi untuk memodifikasi langsung faktor genetik yang berkontribusi pada

penyakit atau resistensi obat (Xu and Li, 2020). Selain itu, dengan kecerdasan buatan dan pembelajaran mesin, sejumlah besar data genetik dan klinis dapat diproses untuk memberikan wawasan lebih mendalam tentang pengobatan yang optimal bagi setiap pasien. Pergeseran ini tidak hanya mengoptimalkan protokol pengobatan, tetapi juga berpotensi mengurangi biaya perawatan kesehatan dengan menghindari terapi yang tidak efektif dan reaksi obat yang merugikan, menjadikan pengobatan lebih personal, presisi, dan efektif.

Selain itu, pengembangan biomarker telah menjadi kunci penting dalam meningkatkan efektivitas terapi dengan memungkinkan diagnosis yang lebih baik, memantau perkembangan penyakit, dan memprediksi respons pengobatan. Inovasi dalam pengembangan biomarker sangat penting terutama di bidang seperti biologi kanker dan penyakit kardiovaskular, di mana deteksi dini dan pemantauan dapat secara dramatis meningkatkan hasil pengobatan. Sebagai contoh, dalam pengobatan kanker, biomarker seperti ekspresi *Programmed Cell Death Ligand 1* (PD-L1) dapat membantu menentukan apakah seorang pasien kemungkinan akan merespons obat imunoterapi seperti pembrolizumab (Incorvaia *et al.*, 2019). Demikian pula, biomarker kardiovaskular seperti tingkat troponin digunakan untuk menilai kerusakan jantung pada pasien, sehingga memungkinkan intervensi tepat waktu (Leite *et al.*, 2022). Selain itu, seiring ditemukannya biomarker baru yang telah divalidasi, hal ini membuka jalan bagi strategi terapeutik yang lebih canggih dan personal. Dengan mengidentifikasi mekanisme molekuler penyakit dan perkembangannya, biomarker dapat memandu para klinisi dalam mengoptimalkan rencana pengobatan dan memantau efektivitasnya seiring waktu, sehingga lebih mendorong kemajuan dalam farmasi presisi.

1.6 Proyeksi Dampak Inovasi Farmasi pada Peningkatan Kualitas Hidup dan Harapan Hidup di Masa Depan

Inovasi farmasi diperkirakan akan memiliki dampak besar dalam meningkatkan kualitas hidup dan harapan hidup di masa

depan. Kemajuan dalam penemuan obat, pengobatan presisi, dan bioteknologi memungkinkan pengembangan perawatan yang lebih efektif dan disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Misalnya, terapi target dan imunoterapi sudah mengubah pengobatan penyakit seperti kanker, menawarkan pendekatan yang lebih personal dengan mengurangi efek samping dan meningkatkan hasil pengobatan. Seiring dengan penelitian yang terus mengungkap mekanisme molekuler penyakit, obat-obatan dan biologik baru kemungkinan besar akan muncul untuk mengobati kondisi yang saat ini tidak dapat diobati atau kurang terkelola, yang pada akhirnya akan memperpanjang harapan hidup. Terapi gen, yang memiliki potensi untuk memperbaiki cacat genetik dari sumbernya, mungkin dapat menyembuhkan penyakit yang sebelumnya dianggap fatal atau membatasi hidup, seperti beberapa kondisi bawaan.

Penyakit menular, yang merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia, juga akan mengalami kemajuan melalui pengembangan vaksin baru dan agen antimikroba, berpotensi memberantas atau mengendalikan penyakit yang saat ini mengancam populasi. Penyakit terkait penuaan seperti Alzheimer dan Parkinson juga menjadi target inovasi farmasi, dan terobosan di bidang ini dapat secara signifikan memperpanjang harapan hidup sehat. Dengan sistem kesehatan yang mengintegrasikan inovasi-inovasi ini dengan kemajuan teknologi kesehatan digital, deteksi dini, langkah pencegahan, dan pemantauan kesehatan real-time akan menjadi lebih mudah diakses. Sinergi ini akan memungkinkan pendekatan yang lebih proaktif terhadap perawatan kesehatan, yang pada akhirnya semakin meningkatkan kualitas hidup dan umur panjang bagi generasi mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajmal, L. *et al.* (2023) 'Organ Regeneration Through Stem Cells and Tissue Engineering.', *Cureus*. United States, 15(1), p. e34336. doi: 10.7759/cureus.34336.
- Aljabali, A. A. A., El-Tanani, M. and Tambuwala, M. M. (2024) 'Principles of CRISPR-Cas9 technology: Advancements in genome editing and emerging trends in drug delivery', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Elsevier, 92, p. 105338. doi: 10.1016/J.JDDST.2024.105338.
- Baxevanis, C. N. (2023) 'Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy-How Can We Improve Clinical Benefits?', *Cancers*. Switzerland. doi: 10.3390/cancers15030881.
- Blanco-González, A. *et al.* (2023) 'The Role of AI in Drug Discovery: Challenges, Opportunities, and Strategies.', *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. Switzerland, 16(6). doi: 10.3390/ph16060891.
- Brandstadter, R. and Katz Sand, I. (2017) 'The use of natalizumab for multiple sclerosis.', *Neuropsychiatric disease and treatment*. New Zealand, 13, pp. 1691–1702. doi: 10.2147/NDT.S114636.
- Burki, T. (2020) 'A new paradigm for drug development.', *The Lancet. Digital health*. England, pp. e226–e227. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30088-1.
- Cecerska-Heryć, E. *et al.* (2023) 'The Use of Stem Cells as a Potential Treatment Method for Selected Neurodegenerative Diseases: Review.', *Cellular and molecular neurobiology*. Netherlands, 43(6), pp. 2643–2673. doi: 10.1007/s10571-023-01344-6.
- Dushenkov, A. and Jungsuwadee, P. (2019) 'Chimeric antigen receptor T-cell therapy: Foundational science and clinical knowledge for pharmacy practice.', *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. England, 25(5), pp. 1217–1225. doi: 10.1177/1078155219836480.
- Fan, T. *et al.* (2023) 'Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges, and prospects.', *Signal transduction and targeted*

- therapy*. England, 8(1), p. 450. doi: 10.1038/s41392-023-01674-3.
- Gaynes, R. (2017) 'The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use.', *Emerging Infectious Diseases*, pp. 849–853. doi: 10.3201/eid2305.161556.
- Hassan, M. *et al.* (2022) 'Innovations in Genomics and Big Data Analytics for Personalized Medicine and Health Care: A Review.', *International journal of molecular sciences*. Switzerland, 23(9). doi: 10.3390/ijms23094645.
- Hosseinkhani, H. *et al.* (2023) 'Gene Therapy for Regenerative Medicine.', *Pharmaceutics*. Switzerland, 15(3). doi: 10.3390/pharmaceutics15030856.
- Incorvaia, L. *et al.* (2019) 'Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) as a Predictive Biomarker for Pembrolizumab Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).', *Advances in therapy*. United States, 36(10), pp. 2600–2617. doi: 10.1007/s12325-019-01057-7.
- Jin, T. *et al.* (2023) 'Discovery of potential WEE1 inhibitors via hybrid virtual screening.', *Frontiers in pharmacology*. Switzerland, 14, p. 1298245. doi: 10.3389/fphar.2023.1298245.
- Kotagama, O. W., Jayasinghe, C. D. and Abeysinghe, T. (2019) 'Era of Genomic Medicine: A Narrative Review on CRISPR Technology as a Potential Therapeutic Tool for Human Diseases.', *BioMed research international*. United States, 2019, p. 1369682. doi: 10.1155/2019/1369682.
- Leite, L. *et al.* (2022) 'High sensitivity troponins: A potential biomarkers of cardiovascular risk for primary prevention.', *Frontiers in cardiovascular medicine*. Switzerland, 9, p. 1054959. doi: 10.3389/fcvm.2022.1054959.
- Michael, S. *et al.* (2008) 'A robotic platform for quantitative high-throughput screening.', *Assay and drug development technologies*. United States, 6(5), pp. 637–657. doi: 10.1089/adt.2008.150.
- Mirtaleb, M. S. *et al.* (2023) 'An insight overview on COVID-19 mRNA vaccines: Advantageous, pharmacology, mechanism of action, and prospective considerations.', *International*

- immunopharmacology*. Netherlands, 117, p. 109934. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109934.
- Nouri Nojadeh, J., Bildiren Eryilmaz, N. S. and Ergüder, B. I. (2023) 'CRISPR/Cas9 genome editing for neurodegenerative diseases.', *EXCLI journal*. Germany, 22, pp. 567–582. doi: 10.17179/excli2023-6155.
- Oates, J. T. and Lopez, D. (2018) 'Pharmacogenetics: An Important Part of Drug Development with A Focus on Its Application.', *International journal of biomedical investigation*. India, 1(2). doi: 10.31531/2581-4745.1000111.
- Ren, A. *et al.* (2023) 'CAR T-Cell Immunotherapy Treating T-ALL: Challenges and Opportunities.', *Vaccines*. Switzerland, 11(1). doi: 10.3390/vaccines11010165.
- Rijkers, G. T. *et al.* (2021) 'Antigen Presentation of mRNA-Based and Virus-Vectored SARS-CoV-2 Vaccines.', *Vaccines*. Switzerland, 9(8). doi: 10.3390/vaccines9080848.
- Rubin, E. *et al.* (2024) 'Molecular Targeting of the Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Genes across Various Cancers.', *International journal of molecular sciences*. Switzerland, 25(2). doi: 10.3390/ijms25021064.
- Rydén, L. and Lindsten, J. (2021) 'The history of the Nobel prize for the discovery of insulin.', *Diabetes research and clinical practice*. Ireland, 175, p. 108819. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108819.
- Scheinfeld, N. (2003) 'Adalimumab (HUMIRA): a review.', *Journal of drugs in dermatology : JDD*. United States, 2(4), pp. 375–377.
- Selvaraj, V. *et al.* (2022) 'Baricitinib in hospitalised patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials.', *EclinicalMedicine*. England, 49, p. 101489. doi: 10.1016/j.eclim.2022.101489.
- Sharma, A. *et al.* (2023) 'CRISPR-Cas9 Editing of the HBG1 and HBG2 Promoters to Treat Sickle Cell Disease.', *The New England journal of medicine*. United States, 389(9), pp. 820–832. doi: 10.1056/NEJMoa2215643.
- Viceconti, M. *et al.* (2021) 'In silico trials: Verification, validation and uncertainty quantification of predictive models used in the regulatory evaluation of biomedical products.', *Methods (San*

- Diego, Calif.). United States, 185, pp. 120–127. doi: 10.1016/j.jymeth.2020.01.011.
- Vora, L. K. *et al.* (2023) ‘Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design.’, *Pharmaceutics*. Switzerland, 15(7). doi: 10.3390/pharmaceutics15071916.
- Wang, P. *et al.* (2022) ‘Treatment and application of stem cells from different sources for cartilage injury: a literature review.’, *Annals of translational medicine*. China, 10(10), p. 610. doi: 10.21037/atm-22-1715.
- Wei, W., Chen, Z.-N. and Wang, K. (2023) ‘CRISPR/Cas9: A Powerful Strategy to Improve CAR-T Cell Persistence.’, *International journal of molecular sciences*. Switzerland, 24(15). doi: 10.3390/ijms241512317.
- Xu, Y. and Li, Z. (2020) ‘CRISPR-Cas systems: Overview, innovations, and applications in human disease research and gene therapy.’, *Computational and structural biotechnology journal*. Netherlands, 18, pp. 2401–2415. doi: 10.1016/j.csbj.2020.08.031.
- Zhou, Y. *et al.* (2024) ‘Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy.’, *Signal transduction and targeted therapy*. England, 9(1), p. 132. doi: 10.1038/s41392-024-01823-2.
- Zhu, C. *et al.* (2023) ‘Complete response to dupilumab in a patient with chronic spontaneous urticaria who did not tolerate omalizumab.’, *JAAD case reports*. United States, pp. 109–112. doi: 10.1016/j.jidcr.2022.12.009.

BAB 2

TERAPI GEN: MENGUBAH PARADIGMA PENGOBATAN

2.1 Pendahuluan

Terapi gen adalah metode pengobatan baru yang memanfaatkan gen atau rangkaian oligonukleotida pendek sebagai molekul terapeutik yang bukan termasuk senyawa obat konvensional. Teknik ini banyak digunakan dengan tujuan mengobati gen cacat yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit.

James Watson dan Francis Crick menemukan struktur DNA yang dikenal sebagai heliks ganda pada tahun 1953. Penemuan ini merupakan kemajuan besar dalam bidang genetika karena memberikan pemahaman tentang bagaimana gen disimpan dan ditransmisikan. Beberapa dekade berikutnya, para peneliti mulai menemukan berbagai penyakit yang disebabkan oleh mutasi gen, seperti fibrosis kistik, hemofilia, dan berbagai jenis kanker (Tan and McCoy, 2020).

Penelitian yang mengawali dan menjadi dasar terapi gen dimulai dengan penelitian tentang sifat transformasi bakteri. Alloway melaporkan pada tahun 1932 bahwa pneumokokus non-virulen (tipe R) dapat menjadi virus yang mematikan dengan menambahkan ekstrak bebas sel dari pneumokokus virulen (tipe S). Ketika disuntik dengan pneumokokus yang bertransformasi, tikus tersebut mengalami pneumonia dan mati (Malech, Garabedian and Hsieh, 2022).

Pada tahun 1990, terapi gen pertama kali diterapkan pada manusia. Seorang gadis berusia 2 tahun, Ashanti DeSilva, penderita defisiensi kekebalan tubuh yang diakibatkan adanya kekurangan gen ADA (Adenosin Deaminase). Terapi gen dicoba untuk pertama kalinya dengan memasukkan sel limfosit T yang telah dimodifikasi sehingga gen ADA menggunakan vektor retrovirus yang

dilemahkan. Meskipun hasilnya tidak sempurna, ini adalah bukti pertama bahwa terapi gen dapat bekerja pada manusia.

Produk obat terapi gen adalah produk obat biologis yang memenuhi dua karakteristik berikut: (a) mengandung zat aktif yang mengandung atau terdiri dari asam nukleat rekombinan yang digunakan dalam atau diberikan kepada manusia dengan tujuan untuk mengatur, memperbaiki, mengganti, menambah atau menghapus urutan genetik; (b) efek terapeutik, profilaksis atau diagnostiknya berhubungan langsung dengan urutan asam nukleat rekombinan yang dikandungnya, atau dengan produk ekspresi genetik dari urutan ini. Produk obat terapi gen tidak boleh mencakup vaksin terhadap penyakit menular (Wirth, Parker and Ylä-Herttua, 2013).

Terapi gen sebagai produk yang memediasi efeknya melalui transkripsi dan/atau translasi materi genetik yang ditransfer dan/atau dengan mengintegrasikannya ke dalam genom inang dan yang diberikan sebagai asam nukleat, virus, atau mikroorganisme hasil rekayasa genetik. Produk tersebut dapat digunakan untuk memodifikasi sel secara *in-vivo* atau ditransfer ke sel secara *ex-vivo* sebelum diberikan kepada penerima (Wirth, Parker and Ylä-Herttua, 2013).

Pada tahun 1999, seorang pasien bernama Jesse Gelsinger meninggal akibat reaksi fatal terhadap vektor virus yang digunakan dalam terapi gen eksperimental. Peristiwa ini menggarisbawahi risiko besar yang masih ada dalam teknologi ini dan menyebabkan perlambatan dalam penelitian terapi gen selama beberapa tahun (Savulescu, 2001). Seiring berjalannya waktu, para ilmuwan terus menyempurnakan teknologi terapi gen, khususnya dalam pengembangan vektor yang lebih aman untuk mengirimkan gen ke dalam sel manusia. Salah satu kemajuan penting adalah penggunaan virus yang lebih aman, seperti *adeno-associated virus* (AAV), yang lebih kecil kemungkinannya menimbulkan reaksi berbahaya (Naso *et al.*, 2017).

Pada tahun 2017, terapi gen kembali mendapat sorotan besar ketika dua perawatan berbasis terapi gen disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat. Yang pertama adalah *Luxturna*, yang digunakan untuk mengobati kebutaan bawaan yang

disebabkan oleh mutasi pada gen RPE65 (Darrow, 2019). Yang kedua adalah *Kymriah*, yang merupakan terapi CAR-T, di mana sel T pasien diambil, dimodifikasi secara genetik untuk menargetkan sel kanker, dan kemudian dikembalikan ke tubuh (Tripathi and Singh, 2018).

Terapi gen kini menjadi salah satu bidang penelitian medis yang paling menjanjikan berkat kemajuan teknologi, termasuk pengeditan gen CRISPR-Cas9 (Morshedzadeh *et al.*, 2024). Terapi gen menawarkan harapan baru bagi pasien dengan penyakit genetik langka, kanker, dan bahkan penyakit yang lebih umum seperti diabetes atau HIV. Para ilmuwan terus mencari cara untuk memperbaiki atau mengganti gen yang rusak.

Beberapa penyakit dengan kelainan genetik berpotensi diobati dengan terapi gen diantaranya defisiensi imun, hemofilia, talasemia, distrofi otot, dan fibrosis kistik. Terapi ini menggunakan informasi genetik untuk mengoreksi mutasi atau menyediakan fungsi baru bagi sel manusia (Mavilio and Ferrari, 2008).

2.2 Dasar-dasar terapi gen

Gen yang ada pada kromosom membentuk unit dasar keturunan. Gen adalah urutan basa spesifik yang mengkode instruksi untuk membuat protein. Kelainan genetik terjadi ketika terjadi perubahan pada gen yang ada pada kromosom. Terapi gen dirancang untuk memasukkan materi genetik ke dalam sel untuk mengimbangi gen abnormal atau untuk memungkinkan pembuatan protein yang bermanfaat.

2.2.1 Jenis Sel Target Pada Terapi Gen

Untuk memperbaiki kerusakan gen, ada beberapa pendekatan yang dapat digunakan diantaranya (Ay and Reinisch, 2024):

1. Penambahan gen yaitu gen normal dimasukkan ke lokasi yang tidak spesifik dalam genom untuk menggantikan gen yang tidak berfungsi, ini adalah pendekatan yang paling umum dilakukan dalam terapi gen.
2. Terapi gen berbasis rekombinasi homolog dimana gen yang abnormal ditukar dengan gen normal melalui rekombinasi homolog.

3. Penyuntingan gen (*gene editing*) yaitu gen abnormal dapat diperbaiki melalui mutasi balik selektif sehingga dapat mengembalikan gen ke status fungsi normalnya.

Berdasarkan jenis sel, terapi gen diklasifikasikan menjadi dua jenis berikut:

1. Terapi gen somatik

Terapi gen somatik berfokus pada sel-sel tubuh yang dikenal sebagai sel somatik. Terapi gen somatik terutama berkaitan dengan pemindahan bagian DNA ke sel mana pun didalam tubuh yang tidak menghasilkan sperma atau sel telur. Terapi gen somatik bertujuan untuk mengobati penyakit genetik dengan memanipulasi jaringan non-reproduksi atau somatik. Terapi gen somatik ini dirancang untuk mengatasi masalah kesehatan individu namun tidak memberikan pengaruh terhadap gen yang diwariskan kepada generasi berikutnya.

Terapi gen somatik masih dalam tahap awal yang saat ini lebih merupakan pengobatan eksperimental. Di sisi lain, terapi gen somatik berfokus pada perbaikan penyakit genetik dengan memanipulasi jaringan somatik atau nonproduktif baik secara *ex-vivo* maupun *in-vivo*. Prosedur terapi gen ini meliputi pembuangan beberapa sel yang rusak dan menyuntikkannya dengan gen tipe liar yang dikloning. Terapi somatik memiliki banyak manfaat yang terbukti bagi orang yang menderita kondisi kesehatan mental seperti Gangguan Stres Pascatrauma (PTSD), kecemasan, dan depresi, serta penyakit seperti fibrosis kistik, defisiensi adenosin deaminase, hiperkolesterolemia familial, kanker, dan sindrom *Severe Combined Immunodeficiency* (SCID) (Daniel, 2023).

2. Terapi gen *germline*

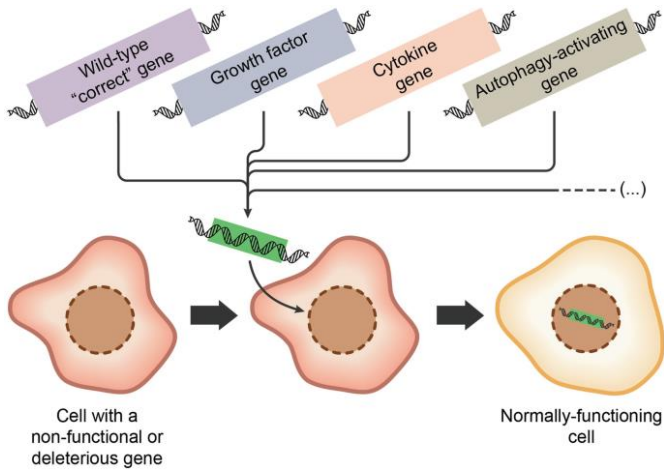
Berbeda dengan sel somatik, terapi gen pada sel *germline* dilakukan dengan memasukkan gen fungsional yang akan diintegrasikan ke dalam genom sel germinal, yaitu sperma atau sel telur. Penargetan sel germinal

membuat terapi ini dapat diwariskan. Terapi tersebut dapat dilakukan terhadap sperma atau sel telur, atau sel yang memproduksinya, sebelum sel *germline* tersebut menghasilkan sel telur yang dibuahi. Terapi ini juga dapat ditargetkan pada tahap awal perkembangan. Terapi ini dapat dilakukan dalam beberapa jam setelah pembuahan, beberapa hari sebelum embrio ditanamkan ke dalam rahim (Sýkora, 2018).

2.2.2 Strategi Terapi Gen

Ada beberapa strategi utama dalam penerapan terapi gen yang melibatkan pendekatan yang berbeda, masing-masing dengan kekuatan dan tantangan tersendiri (Miles, 2022).

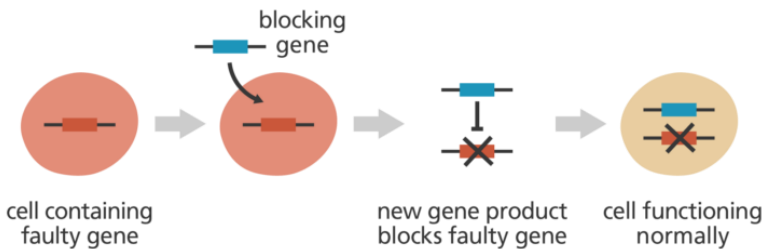
1. Terapi Penggantian Gen (*Gene Augmentation Therapy*/GAT)
Terapi ini ditujukan untuk mengobati penyakit akibat mutasi gen yang menyebabkan terhentinya produksi protein yang fungsional. Terapi ini dilakukan dengan menambahkan gen pengkode baru. Salinan gen ditambahkan ke DNA sel sehingga gen baru dapat menghasilkan protein fungsional dalam jumlah yang cukup tinggi untuk menggantikan protein yang hilang. Namun hal ini efektif untuk penyakit yang dapat dipulihkan atau belum menyebabkan kerusakan permanen pada tubuh. Beberapa penyakit diantaranya fibrosis kistik dan kondisi retina hereditas yang dikenal sebagai akromatopsia kongenital yang ditandai dengan hilangnya fungsi kerucut. Pasien dengan kondisi ini terlahir buta dan mengalami gangguan penglihatan yang signifikan, kehilangan penglihatan warna, hemeralopia (ketidakmampuan untuk melihat dengan jelas dalam cahaya yang kuat seperti dalam pencahayaan yang lebih rendah), nistagmus, dan fotosensitivitas yang berlebihan.



Gambar 2.1. Strategi terapi penggantian gen
Sumber: Nóbrega et al, 2020

2. Terapi Penghambatan Gen (*Gene Inhibition Therapy*)

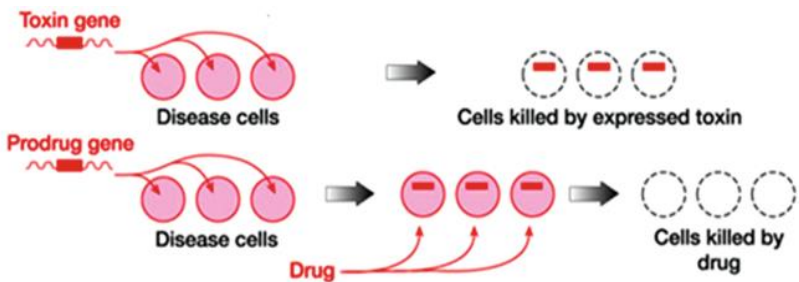
Terapi penghambatan gen ditujukan untuk memperkenalkan gen yang produknya dapat mencegah ekspresi gen lain atau menghalangi fungsi produk gen lain. Tujuan terapi ini adalah untuk menghentikan gen agar tidak menstimulasi perkembangan sel-sel yang berhubungan dengan penyakit yang akan diobati. Terapi ini tepat digunakan dalam terapi kanker dan penyakit menular. Prinsipnya, strategi ini menonaktifkan ekspresi gen mutan yang tidak berfungsi dengan benar. Penghambatan gen ini menargetkan RNA pembawa (mRNA) mutan yang menghentikan produksi protein penyebab penyakit dan mengoreksi efek toksiknya.



Gambar 2.2. Strategi terapi penghambatan gen
Sumber: Sainz-ramos *et al.*, 2021

3. Penghancuran Sel

Untuk melakukan pembunuhan sel-sel tertentu, DNA dimasukkan ke dalam sel yang sakit menyebabkan sel tersebut mati. Ini dapat dilakukan dalam dua cara: Gen "bunuh diri" dimasukkan ke dalam DNA untuk menghasilkan produk sampingan yang sangat beracun sehingga dapat membunuh sel yang sakit atau sel sakit ditandai dengan protein yang diekspresikan oleh DNA tersebut yang memungkinkan sistem kekebalan tubuh untuk melawannya (Miles, 2022). Pendekatan umum ini populer dalam terapi gen kanker.



Gambar 2.3. Penghancuran sel tertentu

Sumber: Pal, 2022

2.2.3 Metode Terapi Gen

Dalam terapi gen, ada dua metode utama yang dapat dilakukan dalam proses transfer gen, yaitu:

1. Terapi gen metode *ex-vivo*

Terapi gen *ex-vivo* memerlukan ekstraksi sel dari pasien dan melibatkan modifikasi genetik sel di luar tubuh untuk menghasilkan faktor atau protein terapeutik untuk selanjutnya dilakukan transplantasi kembali ke pasien. Berbagai jenis sel dapat direkayasa secara genetik. Namun, sel punca/progenitor saraf dan sel punca mesenkimal merupakan jenis sel yang paling sering digunakan. Sinergi antara efek sel baru dan sifat rekayasa tambahan diharapkan dapat memberikan manfaat signifikan terhadap penyakit yang akan diterapi (Gowing, Svendsen and Svendsen, 2017).

2. Terapi gen metode *in-vivo*

Berbeda dengan terapi gen *ex-vivo*, terapi gen *in-vivo* bergantung pada pemberian vektor yang membawa dan mengirimkan transgen ke jaringan target. Terapi gen *in-vivo* secara klinis biasanya tidak memerlukan pengkondisian sebelum pemberian terapi sehingga perawatan di rumah sakit dalam waktu yang lama dapat dihindari. Selain itu, pendekatan ini menarik karena tidak melibatkan langkah-langkah rumit seperti pengambilan sel dari pasien dan manipulasi di fasilitas khusus sebelum pemberian kembali (Mingozzi and High, 2011).

Terapi gen *in-vivo* terutama berfokus pada kelainan monogenik langka yang disebabkan oleh hilangnya fungsi atau akibat mutasi yang bersifat toksik. Terapi gen *in-vivo* saat ini telah disetujui dalam pengobatan hemofilia A dan B, kelainan neuromuskular (misalnya, atrofi otot tulang belakang, distrofi otot Duchenne), dan berbagai jenis kebutaan bawaan misalnya, distrofi retina terkait mutasi RPE65, akromatopsia, koroideremia, neuropati optik hereditas, retinoskisis terkait kromosom X, dan retinitis pigmentosa terkait kromosom X (Anguela and High, 2019).

2.2.4 Vektor

Vektor adalah pembawa materi genetik yang memiliki peran memasukkan materi genetik tersebut ke dalam sel target. Pengenalan transgen ke dalam vektor adalah sebuah prosedur yang kompleks. Untuk itu, vektor harus memiliki beberapa kriteria yang menonjol, yaitu (Ingusci *et al.*, 2019) :

1. Vektor harus memungkinkan teknologi rekombinan yang dilakukan dapat dimanipulasi dengan mudah.
2. Vektor harus memiliki daya invasi minimum dengan kapasitas kloning yang tinggi.
3. Vektor yang digunakan tidak dapat menimbulkan perubahan genom inang yang tidak diinginkan atau tidak terkendali. Sebaliknya, vektor harus memungkinkan adaptasi gen atau urutan pengatur yang memastikan ekspresi transgen dalam pengaturan spasial dan temporal yang tepat.

4. Transgen yang dipilih harus memiliki ekspresi spesifik hanya pada sel target.
5. Vektor harus bebas dari imunogenisitas (harus bebas dari gen yang menimbulkan respons imun).
6. Vektor harus memungkinkan ekspresi gen yang efektif tanpa mengubah sel turunan/anakan.

Vektor yang digunakan dalam terapi gen dapat beragam termasuk virus dan non-virus; makromolekul sintetis; polimer kationik, yang membawa ligan tertentu ke reseptor permukaan sel dan liposom. Penyebaran dan ekspresi materi genetik ke sel inang dapat dicapai dengan menggunakan vektor virus. Beberapa jenis vektor virus yang paling sering digunakan diantaranya *adeno associated-virus* (AAV), virus herpes simpleks-1 (HSV1), retrovirus (RV), dan lentivirus. Mereka memiliki kemampuan untuk menyerang sel sebagai pemicu infeksi secara alami. Adenovirus dapat dianggap sebagai salah satu vektor SSP paling efektif karena mampu membelah sel yang tidak aktif dengan sangat baik dan dapat digunakan secara aman *in-vivo* dan *in-vitro* (Parambi *et al.*, 2022). Berikut beberapa vektor yang dapat digunakan dalam transfer gen :

Tabel 2.1. Jenis Vektor dan Rute Pemberiannya.

No.	Vektor	Rute Pemberiannya
Vektor virus		
1.	Retrovirus [Moloney Murine Sarcoma Virus(MMSV)]	Subkutan, diinjeksikan langsung pada parenkim otak
2.	Lentivirus [Human immunodeficiency virus- 1,2 (HIV-1, HIV-2)]	Intravena
3.	Adenovirus Ad5	Intravena, intranasal, intramuscular
4.	Adeno- Associated Viruses (AAV2,3,5,6,8,9)	Sistemik, intramuskular, pengantaran ke saluran pernafasan melalui inhalasi, pengantaran ke otot jantung,

No.	Vektor	Rute Pemberiannya
		pemberian langsung pada sistem saraf pusat
5.	Herpes simplex Virus (HSV1, HSV)	Intramuskular, intravena
6.	Flavivirus (Dengue, Kunjin)	Intratumoral
7.	Measles virus (MV-Edm)	Intratumoral
8.	Picornavirus (Coxsackievirus)	Subkutan
9.	Rhabdovirus (Rabies, Vesicular stomatitis virus (VSV))	intravena
Non-virus		
10.	Metode Kimia a. Partikel anorganik (kalsium, emas, silika) b. Komponen biodegradabel (Alami dan sintetik) seperti lipid nanoemulsi, lipid nanopartikel, liposom	Pemberian melalui arteri Intravena, intraperitoneal, inhalasi
11.	Penyerapan DNA langsung (<i>Naked DNA</i>)	Intramuskular, intratumoral
12.	Metode Fisika, meliputi a. Elektroporasi b. <i>Gene gun</i> c. <i>Hidroporasi</i> d. Magnetofeksi e. Mikroinjeksi f. Fotoporasi g. Sonoporasi	Intramuskular, intradermal, intratumoral Penghantaran hepatic Intravena Injeksi dengan jarum kaca Sinar laser pada sel target Gelembung mikro ke dalam sirkulasi sistemik

Sumber : (Parambi *et al.*, 2022)

2.3 Produk Terapi Gen Untuk Penyakit Genetik

Terapi gen klinis telah menghadapi banyak tantangan dan kegagalan selama tiga puluh tahun terakhir. Namun, sekarang telah mencapai kemajuan besar dalam pengobatan modern (Corrigan-Curay *et al.*, 2015). FDA menyetujui Luxurna, obat terapi gen manusia pertama untuk distrofi retina turunan (Dias *et al.*, 2018) serta Kymriah dan Yeskarta, dua terapi gen berbasis sel untuk pengobatan leukemia limfoblastik akut juga disetujui oleh FDA (Butera, 2018). Berbagai terapi gen dan terapi gen berbasis sel untuk pengobatan kelainan genetik langka dan umum serta penyakit yang mengancam jiwa, seperti kanker dan penyakit degeneratif sedang dalam tahap evaluasi sebelum diterapkan dalam pengobatan klinis dalam waktu dekat (Colella, Ronzitti and Mingozzi, 2018). Tahun 2017 merupakan tahun penting terapi gen dan dianggap sebagai titik awal era baru terapi gen modern. Berikut merupakan informasi mengenai produk terapi gen pada manusia yang telah disetujui untuk pengobatan.

Tabel 2.2. Produk Terapi Gen dan Indikasinya

Nama Produk	Indikasi terapi	Nama Produk	Indikasi terapi
Fomivirsen (Vitravene)	Cytomegalovirus retinitis	Spinraza (nusinersen)	Atrofi spinalis
Gendicine	Kanker sel skuamosa pada kepala dan leher	Defibrotide (defibrotide sodium)	Penyakit veno-oklusi
Pegaptanib (Macugen)	Neovaskular AMD	Luxturna (Voretigene Neparvovecrzyl)	Distrofi retina
H101 (Oncorine)	Kanker nasofaring, kanker paru, kanker hati	Kymriah (Tisagenlecleucel CTL019)	Leukemia akut
Rexin-G	Kanker pankreas, kanker payudara, osteosarkoma	Yescarta	Limfoma Non-hodgkin
Neovasculgen (Pl-VEGF165)	Aterosklerosis arteri	Zalmoxis	Transplantasi stem sel hematopoiesis
Mipomersen,	Hiperkolesterolemia	NVOSS	Osteoarthritis

Nama Produk	Indikasi terapi	Nama Produk	Indikasi terapi
(Kynamro)		(TissueGene-C or Tonogenchoncel)	
Eteplirsen (Exondys 51)	Distrofi otot	Patisiran (Onpattro)	Polineuropati amiloid

Sumber: Shahryari *et al.*, 2019

2.4 Resiko dan Peluang Terapi Gen

Pengobatan menggunakan terapi gen secara klinis harus dengan mempertimbangkan beberapa masalah terkait keselamatan dan harus didiskusikan dengan calon pasien. Dalam terapi gen *ex-vivo*, vektor integrasi seperti retrovirus dan lentivirus berpotensi menyebabkan mutagenesis insersional karena integrasi semirandom ke dalam DNA. Ini dapat menyebabkan aktivasi onkogen atau gangguan gen penekan tumor, yang mengarah pada perkembangan kanker. Saat ini, vektor gamma-retrovirus untuk defisiensi imun gabungan berat (SCID) telah menyebabkan leukemia sel T dalam beberapa studi awal. Risiko mutagenesis insersional telah berkurang dengan penemuan vektor yang lebih aman. Vektor lentivirus memiliki pola integrasi yang lebih aman dan efisiensi transduksi yang lebih tinggi daripada vektor gamma-retroviral. Produksi vektor lentivirus dalam skala klinis masih menjadi masalah. Namun, tindak lanjut jangka panjang dan pengawasan khusus diperlukan. Dengan menggunakan teknologi penyuntingan genom yang sangat tepat, peristiwa integrasi yang merugikan tersebut dapat dihindari di masa mendatang (Ay and Reinisch, 2024).

Vektor virus nonintegrasi digunakan terutama untuk terapi gen *in-vivo*, berbeda dengan vektor virus terintegrasi yang biasanya digunakan untuk terapi gen *ex-vivo*. Vektor virus nonintegrasi memiliki tingkat integrasi minimal ke dalam DNA donor, yang berarti mereka memiliki kemungkinan yang sangat rendah untuk menyebabkan mutagenesis insersional dan kanker. Namun, vektor non-integrasi berpotensi menyebabkan respons imun yang berbahaya seperti miokarditis, toksisitas ganglia akar dorsal, dan hepatotoksitas yang fatal dan mengganggu efikasi pengobatan

jangka panjang saat diterapkan secara *in-vivo*. Hal ini bergantung pada dosis vektor yang diterapkan (Whitehead *et al.*, 2021).

Di sisi lain, terapi gen telah membuka pintu baru dalam pengobatan berbagai penyakit serius. Namun, sebelum terapi gen dapat menjadi pengobatan umum untuk penyakit monogenik, masih ada banyak masalah yang perlu diatasi sepenuhnya seperti keamanan, prediktabilitas, dan daya tahan hasil terapi gen. Untuk terapi gen *in-vivo*, penilaian sistematis keamanan dan keamanan jangka panjang dari setiap pasien yang dirawat akan sangat penting. Untuk membuat terapi gen dapat diakses secara luas, masalah manufaktur dan regulasi juga perlu diselesaikan. Jumlah fasilitas yang dapat menyediakan terapi gen akan terbatas karena terapi gen membutuhkan karyawan yang terlatih (Kaufmann *et al.*, 2013). Selain itu, analisis biaya-manfaat yang mempertimbangkan kualitas hidup pasien perlu dilakukan mengingat penggunaan produk terapi gen cenderung sangat mahal. Logistik khusus dan pendekatan multidisiplin akan diperlukan untuk menerapkan terapi gen dalam praktik klinis (Ay *et al.*, 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Anguela, X.M. and High, K.A. 2019. Annual Review of Medicine: Entering The Modern Era of Gene Therapy. *Annu. Rev. Med.* 2019, 70, 1–16. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-012017->.
- Ay, C. *et al.* 2024. Gene therapy for haemophilia A and B, from basic principles to clinical implementation: An illustrated review. *Haemophilia*, 30(1), 5–15. <https://doi.org/10.1111/hae.14907>.
- Ay, C. and Reinisch, A. (2024) 'Gene therapy: principles, challenges and use in clinical practice', *Wiener Klinische Wochenschrift* [Preprint]. <https://doi.org/10.1007/s00508-024-02368-8>.
- Butera, S. 2018. CAR-T: Trailblazing the path from clinical development to the clinic. *Gene Therapy*, 25(3), 163–164. <https://doi.org/10.1038/s41434-018-0013-z>.
- Colella, P., Ronzitti, G. and Mingozzi, F. 2018. Emerging Issues in AAV-Mediated In Vivo Gene Therapy. *Molecular Therapy Methods and Clinical Development*, 8, 87–104. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.11.007>.
- Corrigan-Curay, J. *et al.* 2015. Genome editing technologies: Defining a path to clinic', *Molecular Therapy*, 23(5), 96–806. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.54>.
- Daniel, C. 2023. An Overview on Mechanism Involved in Somatic Gene Therapy', 12(204), 1–2. <https://doi.org/10.35248/2169-0111.23.12.204>.
- Darrow, J.J. 2019. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy', *Drug Discovery Today*, 24(4), 949–954. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.019>.
- Dias, M.F. *et al.* 2018. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives', *Progress in Retinal and Eye Research*, 63, 107–131. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.004>.
- Gowing, G., Svendsen, S. and Svendsen, C.N. 2017. *Ex vivo gene therapy for the treatment of neurological disorders*. 1st edn, *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.11.003>.

- Ingusci, S. *et al.* 2019. Gene Therapy Tools for Brain Diseases', *Frontiers in Pharmacology*, 10. 1–19. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00724>.
- Kaufmann, K.B. *et al.* 2013. Gene therapy on the move. *EMBO Molecular Medicine*, 5(11), 1642–1661. <https://doi.org/10.1002/emmm.201202287>.
- Malech, H.L., Garabedian, E.K. and Hsieh, M.M. 2022. Evolution of Gene Therapy, Historical Perspective. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 36(4), 627–645. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.05.001>.
- Mavilio, F. and Ferrari, G. 2008. Genetic modification of somatic stem cells. The progress, problems and prospects of a new therapeutic technology. *EMBO Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/embor.2008.81>.
- Miles, E. 2022. Types and Strategies of Gene Therapy. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 13(370), 5.
- Mingozzi, F. and High, K.A. 2011. Therapeutic in vivo gene transfer for genetic disease using AAV: Progress and challenges. *Nature Reviews Genetics*, 12(5), 341–355. <https://doi.org/10.1038/nrg2988>.
- Morshedzadeh, F. *et al.* 2024. An Update on the Application of CRISPR Technology in Clinical Practice. *Molecular Biotechnology*, 66(2), pp. 179–197. <https://doi.org/10.1007/s12033-023-00724-z>.
- Naso, M.F. *et al.* 2017. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy', *BioDrugs*, 31(4), 317–334. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0234-5>.
- Parambi, D.G.T. *et al.* 2022. *Gene Therapy Approach with an Emphasis on Growth Factors: Theoretical and Clinical Outcomes in Neurodegenerative Diseases*, *Molecular Neurobiology*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02555-y>.
- Sainz-ramos, M. *et al.* 2021. How far are non-viral vectors to come of age and reach clinical translation in gene therapy? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14). <https://doi.org/10.3390/ijms22147545>.
- Savulescu, J. 2001. Harm, ethics committees and the gene therapy death. *Journal of Medical Ethics*, 27(3), 148–150.

- <https://doi.org/10.1136/jme.27.3.148>.
- Shahryari, A. *et al.* 2019. Development and clinical translation of approved gene therapy products for genetic disorders', *Frontiers in Genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00868>.
- Sýkora, P. 2018. Chapter 11 Germline Gene Therapy in the Era of Precise Genome Editing: How Far Should We Go?. *Philosophy and Medicine*, 128. 157–171. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60684-2_11.
- Tan, S.Y. and McCoy, A.N. 2020. Francis Harry Crick (1916-2004): Co-discoverer of the structure of DNA. *Singapore medical journal*, 61(10), 505–506. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020146>.
- Tripathi, R.K. and Singh, S. 2018. Gene therapy as advanced technology for the treatment of Leukemia: CAR-T therapy', *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(3), 245–251. <https://doi.org/10.31024/ajpp.2018.4.3.1>.
- Whitehead, M. *et al.* 2021. Humoral immune responses to AAV gene therapy in the ocular compartment. *Biological Reviews*, 96(4), 1616–1644. <https://doi.org/10.1111/brv.12718>.
- Wirth, T., Parker, N. and Ylä-Herttuala, S. 2013. History of gene therapy. *Gene*, 525(2), 162–169. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.137>.

BAB 3

KECERDASAN BUATAN DALAM PENEMUAN OBAT

3.1 Pengenalan Kecerdasan Buatan

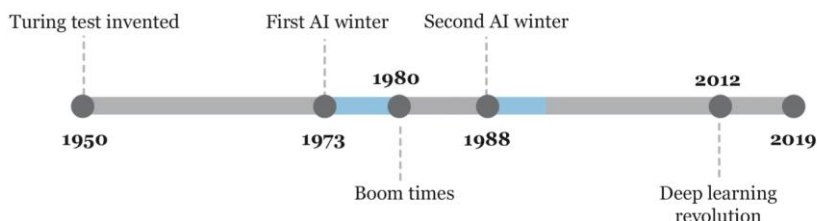
Kecerdasan buatan atau *artificial intelligence (AI)* merupakan salah satu terobosan yang revolusioner dan aplikatif dalam berbagai bidang, salah satunya dalam bidang penemuan obat. Pada dasarnya, pengembangan kecerdasan buatan bertujuan untuk membuat mesin dapat meniru kemampuan manusia dalam berpikir seperti manusia. Selain itu, mesin juga diharapkan mampu melakukan berbagai fungsi seperti memahami, bernalar, belajar, merencanakan, serta memprediksi. Sebelum membahas lebih lanjut mengenai kecerdasan buatan, penting untuk memahami terlebih dahulu konsep dasar tentang apa itu kecerdasan.

Secara sederhana Sternberg (2012) mendefinisikan kecerdasan sebagai kemampuan untuk belajar dari pengalaman untuk beradaptasi terhadap lingkungan. Menurut *American Psychological Association*, kecerdasan dapat disimpulkan sebagai kemampuan untuk memperoleh informasi, belajar dari pengalaman, beradaptasi dengan lingkungan, memahami, serta secara tepat menggunakan pemikiran dan nalar. Mengambil inspirasi dari cara kecerdasan otak manusia, dalam konteks kecerdasan buatan, mesin dirancang untuk dapat mengumpulkan informasi hingga mengambil keputusan yang optimal (Xu *et al.* 2021). Buku ini akan membahas tentang perkembangan kecerdasan buatan, serta potensinya dalam penelitian penemuan obat.

3.1.1 Sejarah Kecerdasan Buatan

Sekitar tahun 1950 Alan Turning mencetuskan sebuah pertanyaan tentang “bisakah mesin berpikir?”. Dari pertanyaan tersebut Turning merancang pendekatan tidak langsung untuk membuktikan bahwa mesin dapat berpikir. Metode yang Turning

gunakan dinamakan Turning Test. Sebuah mesin dapat dilabel sebagai kecerdasan buatan “*artificial intelligence*” apabila dapat memenuhi kualifikasi dari Turning Test (Epstein 2009).



Gambar 3.1. Timeline perkembangan kecerdasan buatan

Istilah “*artificial intelligence*” atau kecerdasan buatan pertama kali dicetuskan oleh ilmuwan komputer asal Amerika Serikat John McCarthy pada tahun 1956 dalam konferensi di Dartmouth College (Andresen 2002). Fokus ilmuwan pada masa awal pencetusan kecerdasan buatan adalah penalaran otomatis dan penerapan kecerdasan buatan untuk membuktikan teorema matematika dan menyelesaikan masalah aljabar. Salah satu contoh terkenal adalah program komputer bernama “*Logic Theorist*” karya Allen Newell, Herbert A. Simon, dan Cliff Shaw, yang berhasil membuktikan 38 dari 52 teorema pertama dalam “*Principia Mathematica*” (McCorduck dan Cli 2004).

Penelitian di bidang kecerdasan buatan mengalami pasang surut semenjak pencetusan oleh John McCarthy. Meskipun pencapaian awal dalam kecerdasan buatan sangat menjanjikan, kecerdasan buatan mengalami periode kemunduran yang dikenal sebagai “AI Winter” di akhir 1970-an dan 1980-an.

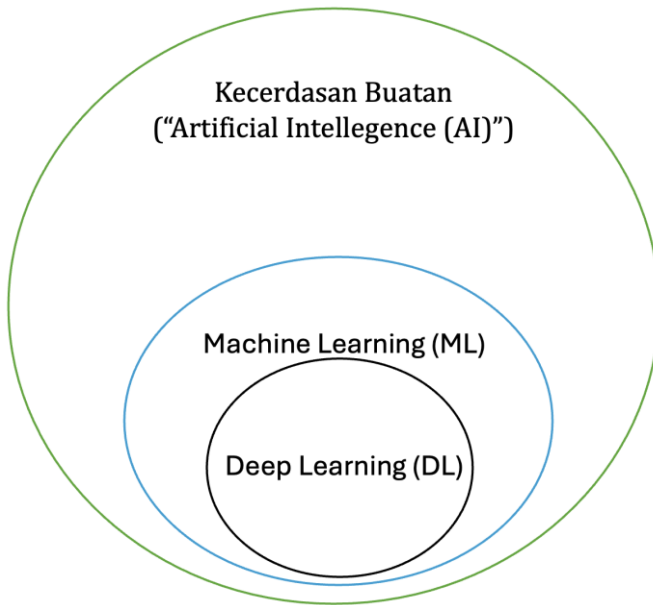
Antusiasme menurun karena berbagai tantangan, termasuk keterbatasan dalam kemampuan komputasi dan kegagalan program AI untuk memenuhi harapan yang terlalu tinggi. Namun, penelitian AI kembali hidup pada tahun 1980-an berkat pengembangan sistem pakar pakar “*expert system*” oleh beberapa lembaga penelitian dan universitas, seperti XCON oleh Carnegie Mellon University dan MYCIN oleh Stanford University, yang dirancang untuk membantu non-ahli dalam pengambilan keputusan berdasarkan pengetahuan

ahli. Terobosan besar lainnya terjadi pada tahun 2006 ketika Geoffrey Hinton dan rekan-rekannya mengusungkan pedekatan “*deep learning*” untuk mengatasi permasalahan komputasi yang dialami oleh para pendahulunya (Hinton dan Salakhutdinov 2006, Hinton *et al.* 2006).

3.2 Tools dasar dari kecerdasan buatan

Kecerdasan Buatan (*artificial intelligence* “AI”) adalah sebuah teknologi yang dirancang untuk meniru cara kerja otak manusia. AI menggunakan berbagai alat “*tools*” yang kompleks untuk mencoba memproses informasi, membuat keputusan, dan melakukan tugas-tugas yang biasanya membutuhkan kecerdasan manusia, seperti memahami bahasa, mengenali gambar, dan memecahkan masalah (Wirtz *et al.* 2019, Yin dan Siau 2018).

Terdapat beberapa kecerdasan dasar yang diperlukan mesih agar dapat meniru kemampuan berpikir manusia, yaitu kecerdasan perseptual, kecerdasan kognitif, dan kecerdasan pengambilan Keputusan. Kecerdasan perseptual berarti bahwa mesin memiliki kemampuan dasar untuk memperoleh informasi, contohnya pengenalan suara “*voice recognition*” untuk membuat mesin memiliki kemampuan untuk mendapatkan informasi dari suara. Kecerdasan kognitif adalah kemampuan yang melibatkan induksi, penalaran, dan mengolah informasi. Kemampuan ini dapat dicapai dengan bantuan “*Natural Language Process (NLP)*” dan *knowledge graph*, sehingga mesin dapat memahami dan mengolah informasi yang didapatkan. Setelah mesin memiliki kemampuan persepsi dan kognisi, diharapkan mesin tersebut dapat membuat keputusan optimal seperti yang dilakukan manusia (Xu *et al.* 2021).

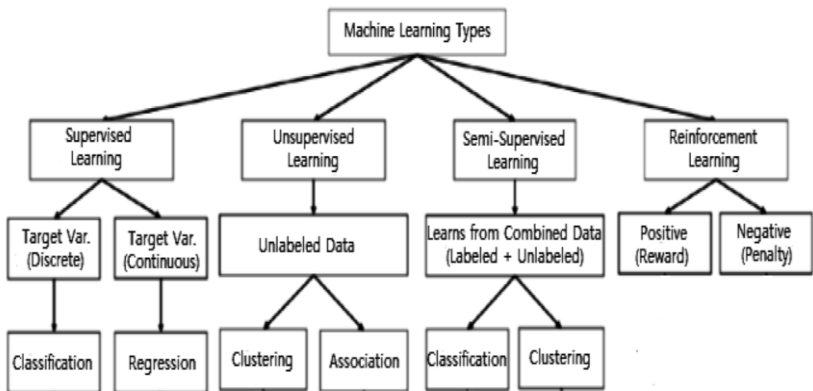


Gambar 3.2. Hubungan antara Kecerdasan buatan, *machine learning*, dan *deep learning*.

Kecerdasan dapat diperoleh oleh mesin jika mesin memiliki kemampuan untuk belajar dan salah satu cabang utama dalam AI yang memungkinkan mesin untuk mempelajari dan beradaptasi dari data dikenal sebagai "*Machine Learning (ML)*" (Paul 2020). Dengan teknik-teknik yang ada pada ML, mesin dapat mengenali pola pada data yang ada pada data yang diberikan kemudian mempelajarinya (Barbierato dan Gatti 2024). Namun, seiring dengan perkembangan kebutuhan untuk menangani data yang lebih besar dan lebih kompleks, "*Deep Learning (DL)*" muncul sebagai subbidang ML yang memanfaatkan jaringan saraf tiruan berlapis-lapis untuk mengenali pola yang lebih mendalam dan kompleks dalam data (LeCun et al. 2015). Kecerdasan buatan, *Machine Learning*, dan *Deep Learning* saling berhubungan dalam cara mereka membangun kecerdasan pada mesin. Kecerdasan buatan merupakan kerangka besar, didukung oleh *Machine Learning* sebagai salah satu pendekatannya, dan *Deep Learning* sebagai subset pengembangan yang lebih canggih dari *Machine Learning* konvensional. Hubungan ketiganya diilustrasikan oleh gambar 2.

3.2.1 Machine learning

Machine Learning (ML) merupakan bagian dari kecerdasan buatan (AI) yang berfokus pada pengembangan cara mesin untuk dapat belajar tanpa harus diprogram secara eksplisit untuk menyelesaikan suatu tugas tertentu. Untuk mempelajari sesuatu, mesin memerlukan input berupa data. Data tersebut akan digunakan oleh mesin untuk mengenali pola, membuat prediksi dan mengambil keputusan. Algoritma yang digunakan adalah kunci dari keberhasilan mesin untuk belajar. Terdapat beberapa kategori utama dari algoritma yang bisa digunakan mesin untuk belajar, yaitu supervised learning, unsupervised learning, semi-supervised learning, dan reinforcement learning seperti yang digambarkan pada Gambar 3.3. Masing-masing kategori ini memiliki metode dan aplikasi yang berbeda dalam membantu mesin belajar dari data dan meningkatkan performanya dalam berbagai tugas (Mohammed *et al.* 2016).



Gambar 3.3. Teknik belajar pada machine learning (Mohammed *et al.* 2016)

Pada teknik belajar *supervised learning* mesin belajar untuk memetakan input ke output berdasarkan data yang telah diberikan label. Mesin dilatih menggunakan pasangan input dan output yang dinyatakan sebagai (x_i, y_i) , di mana x_i adalah input dan y_i adalah output yang sesuai. Dengan begitu, mesin dapat membangun pemetaan antara input dan output untuk membuat prediksi

terhadap data baru. Data yang dijadikan input dalam proses pembelajaran dikenal sebagai “*Training Set*”, sedangkan data yang digunakan untuk menguji hasil pembelajaran disebut sebagai “*Test Set*”. Penggunaan *supervised learning* yang paling umum adalah pengelompokan yang memisahkan data ke dalam kategori tertentu dan regresi untuk mencocokkan data dengan suatu fungsi. (Mohammed *et al.* 2016, Barbierato dan Gatti 2024). Contohnya, ketika diberikan input berupa data absorbansi sample, dan informasi outputnya berupa konsentrasi (misalnya, x_i adalah absorbansi dan y_i adalah konsentrasi), mesin dapat belajar dan membangun model yang mampu memprediksi konsentrasi dari absorbansi baru yang diberikan.

Berbeda dengan *supervised learning*, *unsupervised learning* tidak membutuhkan label pada data yang diberikan untuk mengidentifikasi tren, mencari struktur, serta hubungan yang bermakna dari data. Metode ini bekerja dengan menemukan pola, hubungan, dan struktur dalam data input tanpa panduan, menggunakan data dan membiarkan algoritma secara mandiri mengidentifikasi representasi yang berarti. Mesin akan menerima data sejumlah data sebagai x_i dan menghasilkan output sebagai C , misalnya kelompok dari data tersebut, yang memenuhi persyaratan yang telah dirancang. *Unsupervised learning* banyak digunakan untuk Mengelompokkan data ke dalam kategori atau cluster berdasarkan kesamaan yang ditemukan, serta Memahami data dengan lebih baik melalui analisis eksploratif label yang telah ditentukan sebelumnya. (Barbierato dan Gatti 2024, Sarker 2021).

Pada penerapannya, data dengan konteks label tertentu sulit ditemukan. Contohnya hasil uji klinik dari suatu senyawa. Tidak semua senyawa kimia memiliki informasi tentang pengujian klinis, di sisi lain informasi tentang struktur senyawa kimia yang potensial sebagai obat tersedia dengan luas di database. Untuk mengatasi tantangan tersebut, machine learning memiliki pendekatan *semi-supervised learning*. Konsep dari *semi-supervised learning* menggabungkan konsep dari *unsupervised learning* dengan *supervised learning*. Dalam proses belajar, mesin diberi beberapa data berlabel untuk memberikan informasi supervisi, tetapi sebagian besar data tetap tidak berlabel. Walaupun data yang tidak

berlabel mengandung informasi yang lebih sedikit dibandingkan data berlabel, keberadaannya dapat meningkatkan kemampuan mempejari tipe data yang diberikan (Mohammed *et al.* 2016, Sarker *et al.* 2020).

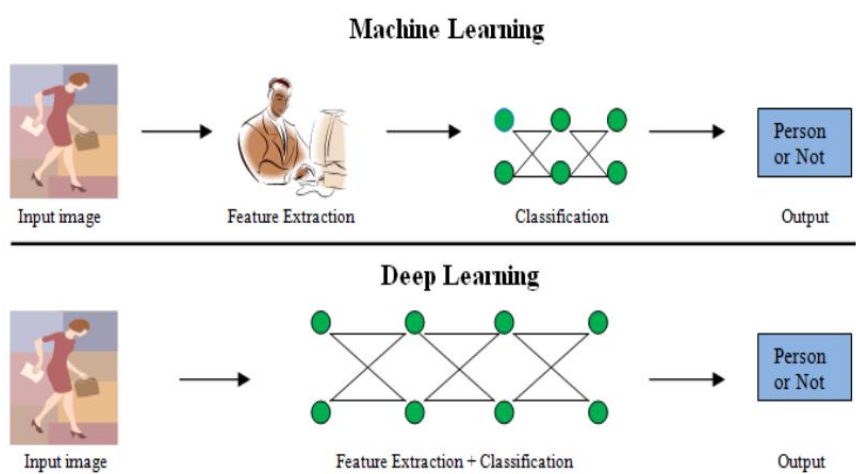
Algoritma *machine learning* yang sangat potensial digunakan untuk menyelesaikan masalah kompleks seperti kendaraan tanpa pengemudi adalah "*Reinforcement Learning (RL)*". Berbeda dengan supervised learning, yang memiliki pasangan input dan output yang jelas, pada *reinforcement learning* mesin harus menemukan sendiri tindakan yang menghasilkan hasil terbaik melalui *trial and error*. Proses ini didorong oleh sistem penghargaan dan hukuman yang akan diterima oleh mesin. Mesin akan belajar untuk mengambil tindakan terbaik dengan memaksimalkan sinyal penghargaan yang didapat dan meminimalkan risiko. Tujuan dari pembelajarannya adalah mesin dapat menentukan perilaku optimal dalam konteks atau lingkungan tertentu dengan tujuan meningkatkan efisiensi (Suton dan Barto 2018, Sarker 2021)

3.2.2 Deep learning

Salah satu keterbatasan teknik *Machine Learning* konvensional adalah keterbatasannya dalam memproses data yang berasal langsung dari lingkungan, seperti gambar yang diambil dengan kamera atau rekaman suara dari percakapan. Untuk mengatasi tantangan tersebut, *Machine Learning* membutuhkan *feature extractor* yang berfungsi untuk data mentah menjadi representasi yang sesuai. Contohnya pada gambar yang diambil dengan kamera, *feature extractor* akan mengekstraksi informasi seperti histogram warna, pengenalan bentuk, dan data tepi-tepi gambar. Data mentah ini diubah menjadi bentuk yang lebih terstruktur dan informatif, sehingga model machine learning dapat lebih efektif dalam mengenali pola atau melakukan klasifikasi. Akan tetapi, proses ini sendiri menjadi sebuah tantangan karena diperlukan keahlian yang mendalam dan teknik rekayasa fitur yang tepat untuk memastikan representasi data yang optimal bagi model (LeCun *et al.* 2015).

Menjawab tantangan dalam proses mengekstraksi fitur serta representasi yang tepat dari data, *representation learning*

dikembangkan sebagai metode yang memungkinkan mesin untuk menentukan secara mandiri representasi data yang dibutuhkan dari data yang diberikan. Metode *deep learning* adalah salah satu bentuk *representation learning* yang terdiri dari beberapa tingkat representasi. Setiap tingkat pada *deep learning* diperoleh dengan menggabungkan modul-modul sederhana namun non-linear. Setiap modul ini mengubah representasi pada satu tingkat menjadi representasi pada tingkat yang lebih tinggi dan sedikit lebih abstrak (LeCun et al. 2015). Tingkatan representasi tersebut terinspirasi oleh otak manusia yang terdiri dari hingga triliunan neuron yang saling terhubung untuk membentuk pola jaringan dalam pengambilan keputusan. Konsep ini dikenal sebagai *artificial neural networks* (ANN), dan *deep learning* sendiri menggunakan beberapa lapis *artificial neural networks* untuk menghasilkan output (Negnevitsky 2002).

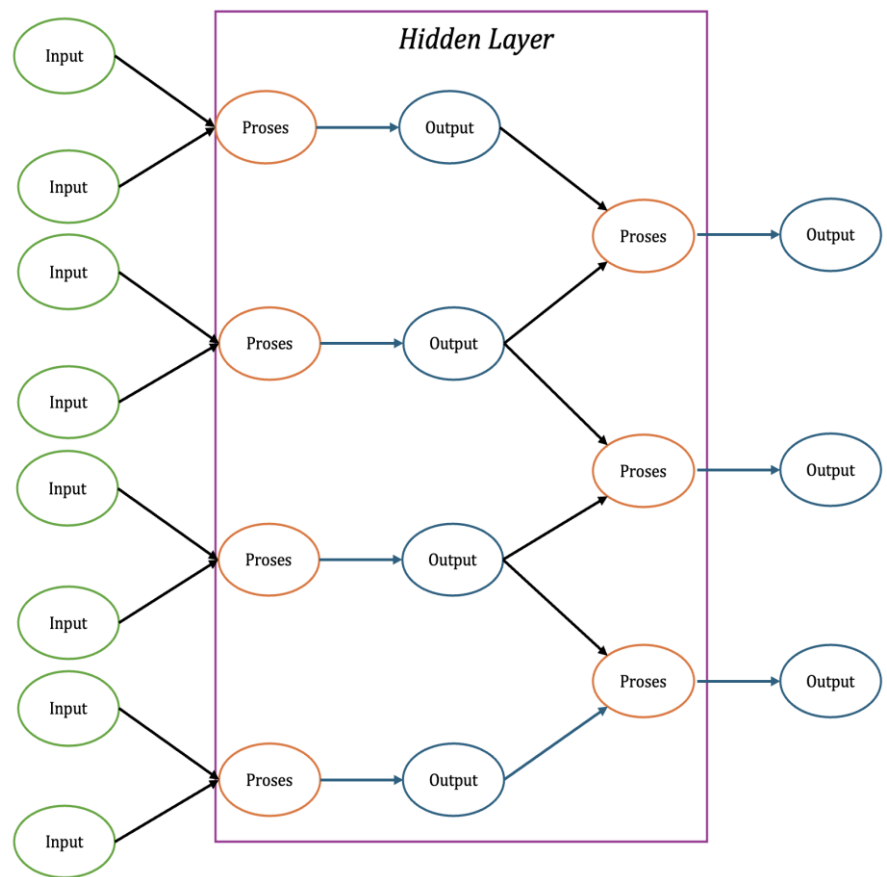


Gambar 3.4. Perbandingan antara *Machine learning* dan *Deep learning*
(Boesch 2024)

Perbandingan antara *machine learning* dan *deep learning* diilustrasikan Pada Gambar 3.4. Gambar 3.4 menunjukkan bahwa pada *machine learning* dibutuhkan seorang ahli untuk mengekstrak data-data penting dari sebuah gambar kemudian mengubahnya

menjadi sebuah representasi data yang dapat digunakan mesin untuk mengklasifikasikan data tersebut. Di sisi lain, ekstraksi fitur data dan klasifikasi terjadi secara otomatis pada *deep learning*. Dengan teratasinya permasalahan ekstraksi fitur dan representasi dari data yang kompleks, *deep learning* sangat efektif dalam menemukan struktur rumit dalam data berdimensi tinggi seperti pengenalan suara. *Deep learning* juga telah melampaui teknik machine learning lainnya dalam memprediksi aktivitas molekul obat potensial, dan memprediksi efek mutasi dalam DNA non-kode terhadap ekspresi gen dan penyakit.

3.2.3 Artificial Neural Network

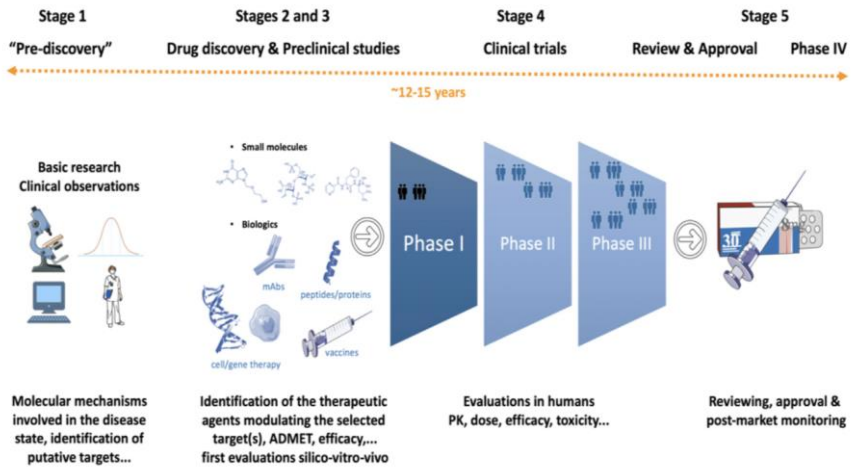


Gambar 3.5. Jaringan neutron sederhana

Seperti yang telah dijabarkan sebelumnya, *deep learning* menerapkan beberapa lapis *artificial neural network* dalam proses kerjanya. *Artificial neural network* meniru arsitektur dari otak manusia yang memiliki susunan neuron yang sangat kompleks untuk membentuk suatu jaringan tertentu dalam proses pengambilan keputusan. Susunan jaringan neuron yang kompleks ini tersusun dari neuron-neuron yang saling terhubung secara sederhana yang setiap hubungan antara neuronnya memproses suatu tugas tunggal seperti yang diilustrasikan pada Gambar 5. Fondasi dari ANN terdiri dari satu lapisan input, proses, dan elemen output. *Output* pada *artificial neural network* diperoleh dari *input* yang diproses pada *hidden layer*. Dari konsep dasar siklus pemrosesan informasi ini, ANN kemudian berkembang menjadi formulasi matematika yang kompleks untuk menghasilkan hasil yang optimal bagi setiap kumpulan data atau segmen masalah (Farizawani et al. 2020).

3.3 Tantangan pengembangan obat.

Meriliskan obat baru ke pasar masih menjadi suatu tantangan di zaman dengan dobrakan teknologi seperti sekarang ini. Meskipun dengan teknologi yang ada sekarang peneliti dapat menggali pemahaman yang mendalam terkait mekanisme biologis dari suatu penyakit, proses pengembangan obat baru prosesnya sangat lama dan mahal (Smietana et al. 2016). Hughes et al. (2011) menjabarkan bahwa proses pengembangan obat dari konsep awal hingga menjadi produk yang dapat dijual ke pasar memakan waktu hingga 15 tahun dengan estimasi biaya mencapai \$ 1 dollar. Dikutip dari Singh et al. (2023), Gambar 3.6 mengilustrasikan tahapan umum pada pengembangan obat baru.



Gambar 3.6. Tahapan umum pengembangan obat baru (Singh et al. 2023).

Secara umum terdapat lima tahap dalam pengembangan obat baru dari ide hingga rilis dipasar, yaitu pra-penemuan, penemuan obat, uji pra-klinis, uji klinis, serta yang terakhir peninjauan, persetujuan, dan pemantauan pasca-pemasaran. Pada tahap pra-penemuan, peneliti mempelajari mekanisme dari penyakit dan identifikasi target potensial untuk menghadapi peryakit tersebut. Salah satu contoh target potensial adalah enzim HMG-CoA reduktase untuk mengurangi produksi kolesterol berlebih. Setelah menentukan target yang potensial, fase selanjutnya adalah penemuan obat. Pada fase ini, peneliti mencari molekul yang dapat menggantu aktivitas target tersbut. Molekul yang potensial dapat menghambat target akan dilanjutkan menuju fase pra-klimis untuk mengevaluasi mekanisme kerja, toksisitas hingga efektifitasnya secara *in vivo* dan *in vitro*. Kandidat yang terbukti aman dan berhasiat akan dibawa menuju tahap uji klinis untuk diujikan pada manusia. Terakhir, obat akan memasuki tahap peninjauan, persetujuan, dan pemantauan pasca-pemasaran. Di tahap ini obat dievaluasi untuk disetujui atau tidak dan dipantau setelah dipasarkan (Singh et al. 2023).

Dari kelima tahap tersebut fase uji klinis merupakan tahap yang paling banyak mengalami kegagalan (Smietana et al. 2016).

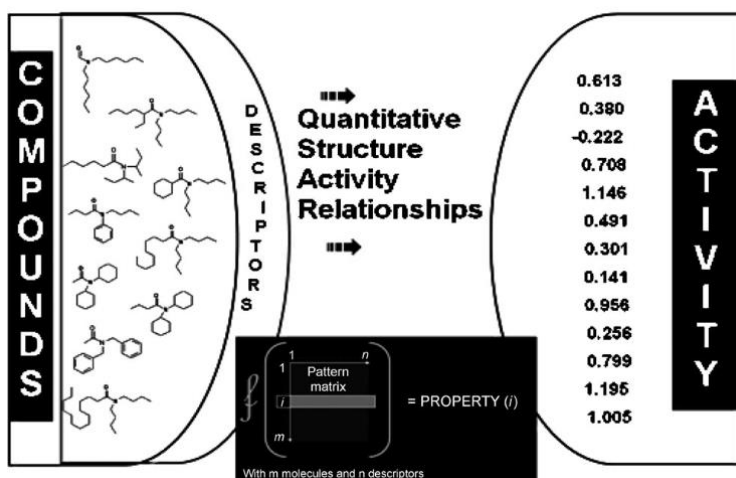
Sekitar 90% kandidat obat gagal pada tahap uji klinis fase I. Terdapat empat penyebab faktor utama yang menyebabkan kegagalan tersebut, yaitu kurangnya efikasi klinis, toksisitas yang berbahaya pada manusia, bioavailabilitas atau stabilitas yang rendah, serta kurangnya kebutuhan komersial yang menyebabkan obat tidak layak secara komersial meskipun berhasil secara ilmiah (Sun et al. 2022). Kecerdasan buatan dapat mengambil peran penting untuk mengatasi tantangan-tantangan tersebut. Pada tahap pengujian pra-klinis, kecerdasan buatan dapat dikembangkan untuk memprediksi potensi efikasi dan toksisitas kandidat obat sebelum masuk ke tahap uji klinis, serta mengoptimalkan desain obat untuk meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitasnya. Dengan begitu, potensi kegagalan pada tahap uji klinis dapat dikurangi.

3.4 Potensi Kecerdasan Buatan dalam Penemuan Obat

Di era sekarang ketersediaan informasi yang melimpah terkait struktur dari suatu molekul dapat dengan mudah diakses pada *database*. Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) merupakan salah satu *database* yang mengkurasi berbagai informasi terkait informasi tentang struktur kimia, beserta sifat fisik dan kimianya. Data-data tersebut dapat digunakan untuk melakukan "*screening*" untuk mendapatkan molekul yang potensial sebagai kandidat obat. Akantetapi, melakukan penyaringan atau "*screening*" senyawa potensial secara tradisional akan dibutuhkan sumberdaya yang sangat besar, baik itu waktu, maupun biaya. Pada tahap ini kecerdasan buatan dapat dilatih untuk melakukan penyaringan secara virtual (Mak dan Pichika 2019, sellwood et al. 2018). Salah satu pendekatan yang potensial adalah *virtual screening* adalah *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR).

QSAR menggunakan informasi terkait struktur kimia untuk mengidentifikasi hubungan antara aktivitas biologis dan sifat struktural senyawa kimianya. Prinsip dasar QSAR adalah bahwa variasi dalam sifat struktural senyawa kimia akan memengaruhi aktivitas biologisnya (Kwon et al. 2019). Secara umum, pendekatan QSAR dapat didefinisikan sebagai penerapan metode matematika dan statistik untuk menemukan hubungan empiris yang berbentuk

$P_i = k'(D_1, D_2, \dots, D_n)$. P_i adalah aktivitas biologis dari molekul yang diamati, kemudian $D_1, D_2, \dots, D_n$ adalah sifat struktural yang dihitung sebagai deskriptor molekuler senyawa, dan k' adalah transformasi matematis yang secara empiris ditetapkan untuk menghitung nilai sifat bagi semua molekul (Tropsha 2010). Ilustrasi pendekatan QSAR ditampilkan pada Gambar 3.7. Model ini mampu memproses sejumlah besar senyawa dan memberikan prediksi cepat terhadap parameter fisikokimia sederhana seperti log P (Paul et al. 2020).



Gambar 3.7. Model umum QSAR (Tropsha 2010)

Dibalik potensinya yang besar, pendekatan QSAR juga memiliki keterbatasan. QSAR menghadapi keterbatasan dalam memprediksi sifat biologis yang lebih kompleks, seperti efikasi dan efek samping senyawa. Tantangan lainnya adalah QSAR sangat bergantung dengan ukuran data yang ketepatan data yang digunakan ketika melatih model nya. Ukuran data yang terlalu sedikit dan kurangnya validasi eksperimen dari data tersebut dapat mempengaruhi performa QSAR dalam memprediksi potensi dari senyawa yang diuji. Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, metode kecerdasan buatan yang lebih canggih, seperti *deep learning* (DL), telah dikembangkan. DL memungkinkan evaluasi keamanan dan efikasi molekul obat dengan memanfaatkan analisis big data.

Sebagai contoh, pada tahun 2012, Merck mengadakan pengujian terhadap DL dengan membandingkan performanya dengan QSAR. Hasilnya, model DL menunjukkan kemampuan prediksi yang lebih baik dibandingkan dengan pendekatan ML tradisional pada 15 set data ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) dari kandidat obat (Ciallella dan Zhu 2019, Zhu 2019).

Selain pendekatan *AI* berbasis QSAR, terdapat juga pendekatan lain yang potensial untuk mengidentifikasi kandidat obat, yaitu pendekatan optimisasi multi-parameter atau "*multiproperty optimization*" (MPO). Pengembangan metode ini bermula pada sekitar tahun 1960-an ketika para ilmuwan mengembangkan model matematika untuk mengambil keputusan multiobjektif. Pada saat itu, berbagai solusi alternatif dievaluasi berdasarkan kriteria tertentu yang diwakili sebagai vektor berdimensi- n , yang kemudian dioptimalkan menggunakan metode Pareto. Keputusan yang diambil ada metode optimalisasi Pareto adalah kumpulan solusi non-dominan yang artinya setiap solusi tidak lebih buruk dari yang lainnya terhadap semua tujuan atau kriteria yang dipertimbangkan. Pendekatan ini berguna untuk mengevaluasi sifat obat yang saling berlawanan. Misalnya, peningkatan permeabilitas obat sebesar satu log unit dapat menyebabkan penurunan kelarutan air hingga dua log unit. Oleh karena itu, menemukan solusi yang tidak memaksimalkan setiap sifat obat secara penuh sering kali diperlukan dalam optimisasi sifat-sifat obat.

Penerapan MPO secara komputasi mulai digunakan pada skala industri sekitar awal tahun 2000 an untuk menyeleksi senyawa awal yang menunjukkan aktivitas biologis tertentu atau dikenal dengan "hits" molekul pada pengembangan obat baru. Salah satu Perusahaan yang menerapkan model MPO adalah Exscientia, sebuah perusahaan penelitian obat berbasis kecerdasan buatan. Senyawa obat pertama yang berhasil ditemukan dengan teknologi tersebut adalah DSP-1181. Exscientia berhasil mendisain senyawa tersebut dengan waktu kurang dari 12 bulan. DSP-1181 kemudian diajukan oleh Sumitomo Dainippon Pharma untuk ke tahap I uji klinis untuk pengobatan Alzheimer psychosis pada Mei 2021

(Bleicher et al. 2003, Zamora et al. 2003, Hasselgren dan Opera 2023).

3.5 Tantangan Penerapan Kecerdasan Buatan dalam Penemuan Obat

Dibalik potensinya yang besar dalam mempercepat proses penemuan obat, terdapat beberapa tantangan dalam penerapan kecerdasan buatan salah satunya adalah kebergantungan yang tinggi terhadap data. Seperti yang telah dibahas pada pendekatan QSAR untuk kecerdasan buatan, ketersediaan data yang sesuai dan akurat, serta kuantitas data yang besar merupakan kunci keberhasilan pembuatan model tersebut. Kenyataan di lapangan, ketersediaan data yang akurat dan tervalidasi cukup terbatas. Akibatnya keakuratan model yang dibangun menjadi kurang optimal (Blanco-González et al. 2023, Zhu 2019).

Tantangan selanjutnya kurangnya transparansi dari proses kecerdasan buatan memilih keputusan yang diberikan. Model yang kompleks pada kecerdasan buatan, seperti *deep learning*, menggunakan algoritma yang sangat kompleks, sehingga setiap langkah di balik pengambilan keputusan tidak dapat teramati dengan jelas; fenomena ini dikenal sebagai “*black box*”. Fenomena ini menimbulkan skeptisisme terhadap prediksi yang dihasilkan. Akibatnya, penerapan kecerdasan buatan pada proses pengembangan obat menjadi terhambat. Di sisi lain, fenomena *black box* tersebut juga yang menjadi perhatian oleh para otoritas regulasi yang membutuhkan bukti bahwa model kecerdasan buatan yang terbentuk dapat menghasilkan prediksi yang akurat dan dapat diandalkan (Kiseleva et al. 2022).

Pada proses pengembangannya, data pribadi dari pasien, seperti kondisi klinik, sering kali digunakan untuk melatih kecerdasan buatan. Hal ini menimbulkan kekhawatiran tentang keamanan dan perlindungan privasi dari pasien. Sangat penting untuk memastikan privasi dari pasien terlindungi dalam proses pengumpulan data,. Dalam beberapa kasus, data yang terkumpulkan tidak mendapatkan persetujuan dari pasien secara eksplisit, dan tidak selalu jelas siapa pemilik serta pengguna data yang sah. Hal ini

dapat menimbulkan konflik antara pasien, peneliti, dan perusahaan farmasi (Naik et al. 2022).

Potensi yang besar dari kecerdasan buatan membuka peluang untuk mengoptimalkan proses pengembangan obat dari segi waktu dan biaya. Meskipun potensinya masih dibayangi oleh beberapa keterbatasan seperti kebergantungan pada data berkualitas, transparansi algoritma, serta isu etika dan privasi, potensi kecerdasan buatan dalam membawa inovasi ke dunia farmasi tidak dapat disangkal. Pengembangan teknologi serta regulasi yang lebih optimal diharapkan dapat mempermudah penerapan kecerdasan dalam penemuan obat, sehingga kecerdasan buatan dapat menjadi landasan dalam proses pengembangan obat yang efektif dan efisien.

DAFTAR PUSTAKA

- American Psychological Association (2018). *APA Dictionary of Psychology*. [online] dictionary.apa.org. Available at: <https://dictionary.apa.org/intelligence>.
- Andresen, S.L. (2002). John McCarthy: father of AI. *IEEE Intelligent Systems*, 17(5), pp.84–85. doi:<https://doi.org/10.1109/mis.2002.1039837>.
- Blanco-González, A., Cabezón, A., Seco-González, A., Conde-Torres, D., Antelo-Riveiro, P., Piñeiro, Á. dan Garcia-Fandino, R. (2023). The Role of AI in Drug Discovery: Challenges, Opportunities, and Strategies. *The Role of AI in Drug Discovery: Challenges, Opportunities, and Strategies*, [online] 16(6), pp.891–891. doi:<https://doi.org/10.3390/ph16060891>.
- Bleicher, K.H., Böhm, H.-J., Müller, K. dan Alanine, A.I. (2003). Hit and lead generation: beyond high-throughput screening. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(5), pp.369–378. doi:<https://doi.org/10.1038/nrd1086>.
- Boesch, G. (2024). *Representation Learning: Unlocking the Hidden Structure of Data - viso.ai*. [online] viso.ai. Available at: <https://viso.ai/deep-learning/representation-learning/> [Accessed 30 Aug. 2024].
- Catrin Hasselgren dan Oprea, T.I. (2023). Artificial Intelligence for Drug Discovery: Are We There Yet? *arXiv (Cornell University)*. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-040323-040828>.
- Ciallella, H.L. dan Zhu, H. (2019). Advancing Computational Toxicology in the Big Data Era by Artificial Intelligence: Data-Driven and Mechanism-Driven Modeling for Chemical Toxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 32(4), pp.536–547. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00393>.
- Enrico Barbierato dan Gatti, A. (2024). The Challenges of Machine Learning: A Critical Review. *Electronics*, 13(2), pp.416–416. doi:<https://doi.org/10.3390/electronics13020416>.
- Epstein, R. (2009). *Parsing the Turing test : philosophical and methodological issues in the quest for the thinking computer*. New York, Ny: Springer.

- Farizawani, A., Puteh, M., Marina, Y. dan Rivaie, A. (2020). A review of artificial neural network learning rule based on multiple variant of conjugate gradient approaches. *Journal of Physics: Conference Series*, 1529, p.022040. doi:<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1529/2/022040>.
- Hinton, G.E. (2006). Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks. *Science*, [online] 313(5786), pp.504–507. doi:<https://doi.org/10.1126/science.1127647>.
- Hinton, G.E., Osindero, S. dan Teh, Y.-W. (2006). A Fast Learning Algorithm for Deep Belief Nets. *Neural Computation*, 18(7), pp.1527–1554. doi:<https://doi.org/10.1162/neco.2006.18.7.1527>.
- Kiseleva, A., Kotzinos, D. dan De Hert, P. (2022). Transparency of AI in Healthcare as a Multilayered System of Accountabilities: between Legal Requirements and Technical Limitations. *Frontiers in Artificial Intelligence*, [online] 5. doi:<https://doi.org/10.3389/frai.2022.879603>.
- Kwon, S., Bae, H., Jo, J. dan Yoon, S. (2019). Comprehensive ensemble in QSAR prediction for drug discovery. *BMC Bioinformatics*, [online] 20(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12859-019-3135-4>.
- LeCun, Y., Bengio, Y. dan Hinton, G. (2015). Deep Learning. *Nature*, 521(7553), pp.436–444. doi:<https://doi.org/10.1038/nature14539>.
- Mak, K.-K. dan Pichika, M.R. (2019). Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discovery Today*, [online] 24(3), pp.773–780. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.014>.
- McCorduck, P. dan Cli Cfe (2004). *Machines Who Think. A K Peters/CRC Press eBooks*. Informa. doi:<https://doi.org/10.1201/9780429258985>.
- Mohammed, M., Khan, M.B. dan Bashier, E.B.M. (2016). Machine Learning. doi:<https://doi.org/10.1201/9781315371658>.
- Naik, N., Hameed, B.M.Z., Shetty, D.K., Swain, D., Shah, M., Paul, R., Aggarwal, K., Ibrahim, S., Patil, V., Smriti, K., Shetty, S., Rai, B.P., Chlosta, P. dan Somani, B.K. (2022). Legal and Ethical Consideration in Artificial Intelligence in Healthcare: Who

- Takes Responsibility? *Frontiers in Surgery*, [online] 9(862322), pp.1–6.
doi:<https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.862322>.
- Negnevitsky, M. (2002). *Artificial Intelligence*. Addison Wesley.
- Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalyane, D., Kalia, K. dan Tekade, R.K. (2020). Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, [online] 26(1). doi:<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010>.
- Sarker, I.H. (2021). Machine Learning: Algorithms, Real-World Applications and Research Directions. *SN Computer Science*, [online] 2(3), pp.1–21. doi:<https://doi.org/10.1007/s42979-021-00592-x>.
- Sarker, I.H., Kayes, A.S.M., Badsha, S., Alqahtani, H., Watters, P. dan Ng, A. (2020). Cybersecurity data science: an overview from machine learning perspective. *Journal of Big Data*, [online] 7(1). Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40537-020-00318-5>.
- Sellwood, M.A., Ahmed, M., Segler, M.H. dan Brown, N. (2018). Artificial intelligence in drug discovery. *Future Medicinal Chemistry*, 10(17), pp.2025–2028. doi:<https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0212>.
- Smietana, K., Siatkowski, M. dan Møller, M. (2016). Trends in clinical success rates. *Nature Reviews Drug Discovery*, [online] 15(6), pp.379–380. doi:<https://doi.org/10.1038/nrd.2016.85>.
- Sternberg, R.J. (2012). Intelligence. *Cognitive Systems*, 14(1), pp.19–27. doi:<https://doi.org/10.31887/dcns.2012.14.1/rsternberg>.
- Sun, D., Gao, W., Hu, H. dan Zhou, S. (2022). Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(7). doi:<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>.
- Sutton, R.S. dan Barto, A. (2018). *Reinforcement learning: an introduction*. Cambridge, Ma ; Lodon: The Mit Press.
- Tropsha, A. (2010). Best Practices for QSAR Model Development, Validation, and Exploitation. *Molecular Informatics*, 29(6-7), pp.476–488. doi:<https://doi.org/10.1002/minf.201000061>.

- Wirtz, B.W., Weyerer, J.C. dan Geyer, C. (2019). Artificial Intelligence and the Public Sector—Applications and Challenges. *International Journal of Public Administration*, 42(7), pp.596–615. doi:<https://doi.org/10.1080/01900692.2018.1498103>.
- Xu, Y., Wang, Q., An, Z., Wang, F., Zhang, L., Wu, Y., Dong, F., Qiu, C.-W., Liu, X., Qiu, J., Hua, K., Su, W., Xu, H., Han, Y., Cao, X., Liu, E., Fu, C., Yin, Z., Liu, M. dan Roepman, R. (2021). Artificial Intelligence: a Powerful Paradigm for Scientific Research. *The Innovation*, [online] 2(4). doi:<https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100179>.
- Yang, Y. dan Siau, K. (2018). A Qualitative Research on Marketing and Sales in the Artificial Intelligence Age. *MWAIS 2018 Proceedings*. [online] Available at: <http://aisel.aisnet.org/mwais2018/41>.
- Zamora, I., Oprea, T., Cruciani, G., Pastor, M. dan Ungell, A.-L. (2003). Surface Descriptors for Protein–Ligand Affinity Prediction. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(1), pp.25–33. doi:<https://doi.org/10.1021/jm011051p>.
- Zhu, H. (2019). Big Data and Artificial Intelligence Modeling for Drug Discovery. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 60(1). doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023324>.

BAB 4

NANOTEKNOLOGI DALAM PENGIRIMAN OBAT

4.1 Pendahuluan

Sistem penghantaran obat merupakan teknologi yang menjelaskan bagaimana suatu obat diformulasi menjadi suatu sistem yang dapat menghantarkan molekul obat ke organ target, sehingga menghasilkan efek terapi yang maksimal dan meminimalisasi akumulasi obat didalam tubuh. Strategi dalam penghantaran obat mempunyai peranan yang sangat besar dalam menentukan keberhasilan terapi. Sistem penghantaran obat berbasis nanoteknologi berkembang sangat pesat karena menghadirkan keuntungan yang sangat potensial dalam keberhasilan terapi, dimana sistem penghantaran obat nanopartikel mampu menghantarkan obat ke organ target spesifik secara terkontrol. (Allen and Cullis, 2004; Patra *et al.*, 2018; Vargason, Anselmo and Mitragotri, 2021; Ezike *et al.*, 2023).

Partikel obat dalam ukuran besar mengalami kendala dalam proses penghantarannya ke organ target, seperti keterbatasan dalam kemampuan kelarutan sehingga menyebabkan bioavailabilitas obat rendah, tidak stabil secara *invivo*, penghantaran obat kurang spesifik pada organ target sehingga menyebabkan efek samping. Sistem nanoteknologi mampu menghantarkan obat menuju organ target yang spesifik serta mampu mengotrol pelepasan obat (Martinho, Damgé and Reis, 2011; Jahangirian *et al.*, 2017; Patra *et al.*, 2018).

4.2 Nanopartikel Dalam Pengiriman Obat

Sistem penghantaran nanopartikel dapat dikelompokkan menjadi 2 kelompok berdasarkan pembawa yang digunakan, yaitu golongan sediaan yang menggunakan pembawa organik (*organic nanocarriers*) dan sediaan yang menggunakan pembawa anorganik

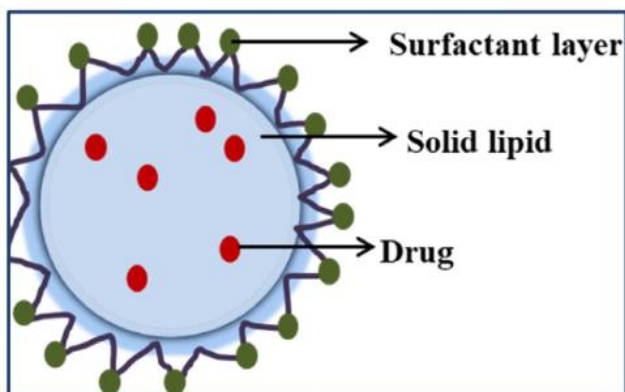
(*inorganic nanocarriers*). *Organic nanocarriers* terdiri dari *solid liquid nanoparticles*, *liposomes*, *dendrimers*, *polymeric nanoparticles*, *polymeric micelles* dan *virus-based nanoparticles*. *Inorganic nanocarriers* terdiri dari *carbon nanotubes* dan *mesoporous silica nanoparticles* (Sultana *et al.*, 2022).

Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

SLN merupakan sistem emulsi, yang berbentuk lipid nanopartikel terenkapsulasi, dengan ukuran antara 50-1000 nm, seperti yang ditampilkan pada gambar 1. Secara umum, SLN dibuat dengan mencampurkan fasa solid dan lipid, kemudian dilelehkan didalam air dengan penambahan emulsifier untuk menjaga stabilitas emulsi. SLN merupakan pilihan bentuk sediaan obat untuk senyawa aktif yang tidak stabil, senyawa aktif yang memiliki keterbatasan dalam sifat fisiko kimianya seperti sukar larut serta untuk obat dengan profil farmakokinetik yang jelek. Sistem penghantaran obat SLN memiliki banyak keuntungan, yaitu dapat mengontrol pelepasan senyawa obat, meningkatkan stabilitas senyawa aktif, dapat mengkombinasi senyawa lipofilik dan senyawa hidrofilik, dapat mencegah toksisitas pembawa serta menghindari penggunaan pelarut pelarut organik. Fase lipid didalam sistem mampu mencegah terjadinya penguraian senyawa aktif serta dapat meningkatkan absorpsi obat (Sultana *et al.*, 2022; Subroto, Andoyo and Indarto, 2023). Penggunaan solid lipid pada sistem SLN terutama bertujuan untuk mengontrol kinetika pelepasan obat serta meningkatkan stabilitas senyawa aktif terhadap lingkungan seperti penguraian akibat adanya air, cahaya dan oksigen (Subroto, Andoyo and Indarto, 2023).

SLN terdiri dari 3 komponen utama yaitu solid lipid, surfaktan/emulsifier dan air (pelarut). Solid lipid berfungsi sebagai matriks pembawa dimana senyawa aktif terenkapsulasi didalamnya (Kaur *et al.*, 2012). Sifat fisiko kimia SLN sangat ditentukan oleh karakteristik lipid yang digunakan. Penggunaan lipid dengan titik didih yang tinggi akan menghasilkan SLN berukuran lebih besar dengan nilai indeks polidispersitas tinggi sehingga tingkat keseragaman ukuran partikelnya lebih rendah. Penggunaan lipid dengan kandungan asam lemak rantai panjang akan menghasilkan

SLN dengan nilai zeta potensial yang rendah, sehingga akan meningkatkan kecenderungan partikel untuk mengalami proses aglomerasi yang menyebabkan peningkatan ukuran partikel (Subroto *et al.*, 2022; Subroto, Andoyo and Indiarto, 2023). Solid lipid yang digunakan dapat berupa golongan trigliserida, parsial gliserida, asam lemak bebas, steroid dan waxes (Mukherjee, Ray and Thakur, 2009; Maravajhala, Papishetty and Bandlapalli, 2012). Pemilihan jenis lipid yang digunakan dalam sistem SLN akan mempengaruhi besarnya entrapment efisiensi senyawa aktif yang terenkapsulasi, ukuran partikel, sifat kristal, profil farmakokinetik seperti bioavailabilitas, waktu pelepasan obat serta kemampuan absorpsi (Geszke-Moritz and Moritz, 2016). Surfaktan/emulisifier yang digunakan dalam sistem SLN berupa surfaktan cair, yang berfungsi membentuk emulsi dengan tipe m/a atau membentuk emulsi ganda (a/m/a), serta berfungsi sebagai stabilisator sistem SLN (Sharipova *et al.*, 2017; McClements and Jafari, 2018).



Gambar 4.1. Struktur SLN (Sultana *et al.*, 2022).

Berbagai penelitian yang mempelajari efisiensi SLN dalam meningkatkan bioavailabilitas obat telah dilakukan. Berdasarkan hasil penelitian Smith *et al.*, 2020 tentang efisiensi SLN 5-fluorouracyl menghasilkan konsentrasi plasma 3,6 kali lebih tinggi dibandingkan senyawa murni, serta memperlihatkan aktifitas terapi yang lebih optimal dibandingkan kelompok kontrol dan senyawa murni (Smith *et al.*, 2020; Sultana *et al.*, 2022). Penelitian Parvez *et al.*, 2020 membuktikan terjadinya peningkatan bioavailabilitas SLN

amphotericin B dan paromomycin setelah pemberian secara oral (Parvez *et al.*, 2020; Sultana *et al.*, 2022).

Teknik Formulasi SLN.

SLN dapat diformulasikan dengan berbagai macam teknik, yaitu *high-speed homogenization* dan ultrasonikasi, *high-pressure homogenization* pada suhu tinggi atau suhu rendah, *solvent evaporation*, *supercritical fluid extraction of emulsions (SFEE)*, *multiple emulsions* dan teknik *spray-drying* (Naseri, Valizadeh and Zakeri-Milani, 2015; Subroto, Andoyo and Indiarto, 2023). Komponen komponen penyusun SLN terdiri dari komponen lipid, surfactan/emulsifier, co-surfactan, pengawet, *cryprotectant* dan *charge modifiers*, seperti yang terlihat pada tabel 4.1 dibawah (Mishra *et al.*, 2018).

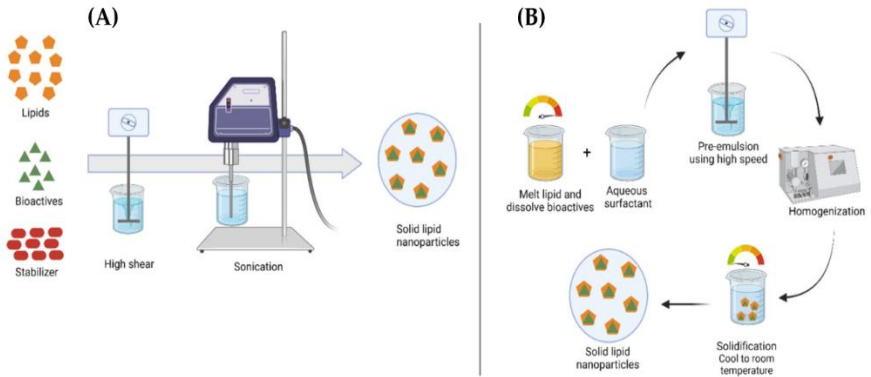
Tabel 4.1. Komponen komponen SLN (Mishra *et al.*, 2018).

Komponen	Contoh
Lipid	Beeswax, asam stearat, kolesterol, caprylic, setil palmitat, gliseril stearat, parafin padat
<i>Surfactant/emulsifier</i>	Fosfatidilkolin, lesitin soya, poloksamer, polysorbat 80
<i>Co-surfactant</i>	Sodium duodecyl sulphate, sodium oleat, sodium clychocolate thiomersal
<i>cryoproptectant</i>	Gelatin, glukosa, maltosa, laktosa, manitol, PVP, PVA
pengawet	thiomersal
<i>Charge modifiers</i>	Sterayl amin, dipalmitoyl phosphatidyl choline, stearyl amin

High-Speed Homogenization

Metode *high-speed homogenization* dilakukan dengan menggunakan stirrer berkecepatan tinggi. Metode ini sangat mudah dan banyak digunakan di industri farmasi. Namun demikian, metode ini umumnya menghasilkan partikel dengan ukuran mikro, dan juga menghasilkan partikel dengan indeks polidispersitas yang tinggi. Penggunaan ultrasonikasi yang dikombinasi dengan proses pengadukan dapat menurunkan ukuran partikel menjadi ukuran nano. Teknik ini biasanya dilakukan pada suhu tinggi sehingga

dinamakan juga metode *hot homogenization technique* (Sultana *et al.*, 2022). Skema formulasi SLN dengan teknik *high-speed homogenization ultrasonification* dan *hot homogenization technique* ditampilkan pada gambar 4.2.



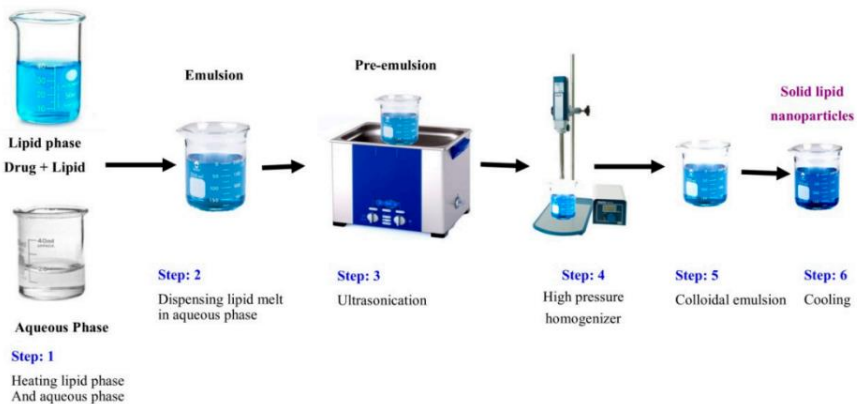
Gambar 4.2. Skema teknik pembuatan SLN: (A) *high-speed homogenization* dan ultrasonikasi , (B) *hot homogenization technique* (Subramanian, 2021).

Teknik ini diawali dengan mencampur bahan aktif dan stabilisator, kemudian ditambahkan kedalam fase lipid yang sudah dilelehkan. Fase cair yang sudah dipanaskan pada suhu yang sama kemudian ditambahkan kedalam campuran zat aktif dan lipid tersebut. Campuran kemudian diemulsifikasikan menggunakan ultrasonifikasi atau menggunakan stirrer dengan kecepatan tinggi. Proses pengadukan juga bisa dilakukan pada waktu menambahkan fase air kedalam fase lipid, setelah itu baru dilakukan proses ultrasonifikasi. Proses sintesis SLN dilakukan pada suhu 5°C diatas titik lebur lipid, sehingga proses rekristalisasi lipid selama proses sintesis dapat dihindari. Nanoemulsi yang terbentuk kemudian disaring menggunakan membran filter untuk menyaring kontaminan yang mungkin terjadi pada saat proses ultrasonifikasi. SLN selanjutnya disimpan pada suhu 4°C. Proses liophilisasi dengan metode *freeze-drying* dapat dilakukan sehingga dihasilkan serbuk SLN yang lebih stabil, kemudian dapat ditambahkan cryoprotectan

seperti trehasol atau manitol (5%) yang akan membentuk lapisan pelindung (Dolatabadi, Valizadeh and Hamishehkar, 2015).

High Pressure Homogenization (HPH)

Teknik ini umumnya digunakan untuk memproduksi SLN dalam skala besar, dan sering digunakan di industri farmasi. Teknik ini dilakukan dengan menggunakan tekana yang sangat tinggi berkisar antara 100 hingga 2000 bar, dengan kandungan lemak mencapai 40% (Mesa *et al.*, 2020). Teknik ini dikelompokkan menjadi metode panas (*hot process*) dan metode dingin (*cold process*). Pada metode panas, proses pembentukan emulsi dasar dilakukan pada suhu 5°-10°C diatas suhu lebur lipid yang digunakan. Senyawa aktif dan senyawa tambahan lain dilarutkan kedalam lipid yang sudah dilelehkan, kemudian massa ini didispersikan kedalam fase air yang mengandung surfaktan, diaduk dengan menggunakan ultra turax hingga dihasilkan emulsi dasar. Skema metode *hot homogeization* dapat dilihat pada gambar 4.3. Penggunaan energi panas pada proses ini mengakibatkan terjadinya penurunan viskositas selama proses sintesis, yang akan menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dan lebih homogen. Namun, suhu dan tekanan selama proses harus dijaga selama proses sintesis untuk menghindari terjadinya penguraian senyawa aktif (Mesa *et al.*, 2020; Subroto, Andoyo and Indianto, 2023).

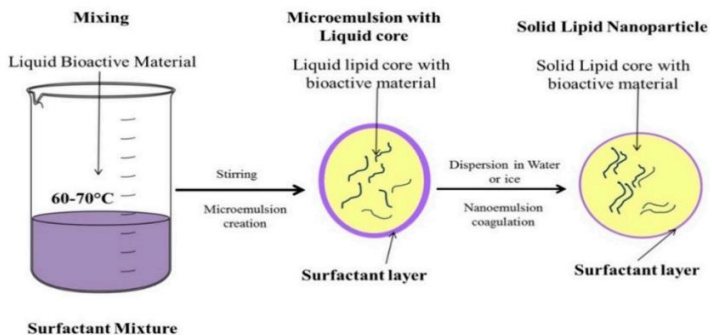


Gambar 4.3. Skema sintesis SLN dengan metode *Hot Homogenization* (Mishra *et al.*, 2018).

Proses sintesis SLN dengan metode dingin dilakukan untuk menghindari terjadinya reaksi penguraian senyawa aktif. Senyawa aktif dan bahan tambahan lainnya dilarutkan kedalam lipid yang sudah dilelehkan, kemudian segera didinginkan dengan metode pengeringan dingin atau menggunakan nitrogen cair (Garg and Jain, 2022). Massa yang sudah didinginkan ini kemudian digiling menggunakan *ball milling* sehingga dihasilkan partikel dengan ukuran yang kecil (50-100 μm). Partikel ini selanjutnya didispersikan kedalam cairan surfaktan dan dihomogenkan dengan menggunakan reaktor bertekanan tinggi (*high pressure reactor*) hingga dihasilkan suspensi yang homogen. Proses HPH ini dilanjutkan hingga diperoleh ukuran partikel SLN yang diinginkan (Mishra *et al.*, 2018).

Microemulsion method

Sintesis SLN dengan teknik ini dilakukan melalui proses pengenceran mikroemulsi yang bertujuan untuk mengendapkan lipid. Senyawa aktif, lipid dengan titik lebur rendah, *emulsifier* dan air dicampur, kemudian diaduk menggunakan *stirrer* pada suhu 65-70°C hingga terbentuk campuran transparan. Selanjutnya mikroemulsi panas ini didispersikan kedalam fase air pada suhu dingin sambil dilakukan pengadukan dengan *stirrer*. Perbandingan volume mikroemulsi dan air adalah 1:25 hingga 1:50. Pengadukan dilakukan hingga terjadinya proses pengendapan fase lemak, yang akan membentuk SLN. Teknik ini digambarkan pada gambar 4.4 dibawah (Ebrahimi *et al.*, 2015).

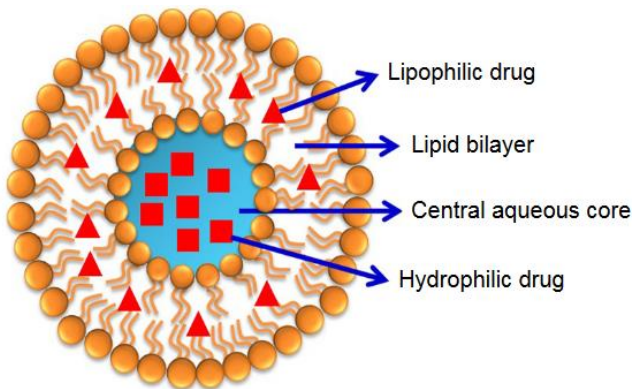


Gambar 4.4. Skema sintesis SLN dengan teknik mikroemulsi (Mishra *et al.*, 2018).

Liposomes

Liposomes merupakan sistem penghantaran nanopartikel yang berbentuk gelembung (*vesicles*) yang terdiri dari inti berupa cairan, dan dibungkus oleh lapisan lipid ganda (*lipid bilayer*), seperti yang ditampilkan pada gambar 4.5. Berdasarkan jumlah lapisan lipid ganda yang menyusunnya, maka liposomes dapat digolongkan menjadi *small unilamellar vesicles* dan *multilamellar vesicles*. *Small unilamellar vesicles* disusun oleh satu lapisan lipid ganda, sedangkan *multilamellar vesicles* terdiri dari dua atau lebih lapisan lipid ganda (Din *et al.*, 2017).

Struktur liposomes yang terdiri dari bagian *aquaoes* dan bagian lipid menjadikan sistem ini mampu menjadi pembawa untuk obat-obat yang bersifat hidrofilik ataupun obat-obat yang bersifat lipofilik. Liposomes dapat mengandung antibodi atau ligan pada permukaannya yang berguna untuk mengenali target spesifiknya (Din *et al.*, 2017). Senyawa-senyawa golongan polimer ditambahkan ke dalam sistem liposomes untuk meningkatkan stabilitas dan waktu paruh liposomes, seperti PEG dan PLGA (Deshpande, Biswas and Torchilin, 2013).

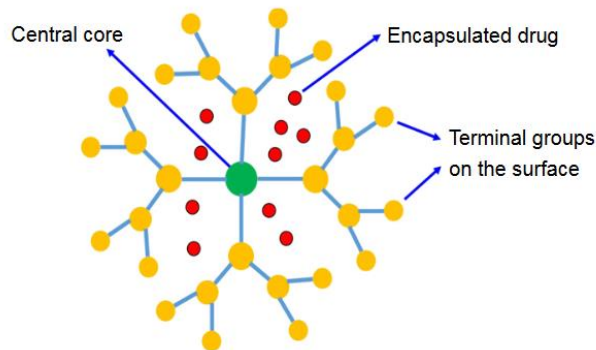


Gambar 4.5. Struktur liposomes (Din *et al.*, 2017).

Dendrimers

Dendrimers atau *dendritic polymers* berasal dari bahasa Yunani yaitu „dendron“ artinya pohon atau cabang, dan „meros“ artinya bagian. Dendrimers merupakan golongan nanopartikel

(diameter 1-100 nm) yang diaplikasikan sebagai sistem penghantaran obat untuk obat-obatan dengan kelarutan yang rendah. Dendrimers mempunyai struktur tiga dimensi dengan banyak cabang yang berpusat pada satu inti di bagian tengahnya (*central core*) dan memiliki gugus fungsi terminal yang melekat pada cabang-cabangnya. Gugus fungsi yang menempel pada cabang-cabang ini berfungsi untuk meningkatkan biokompatibel dengan reseptornya pada organ sasaran. Struktur dasar dari dendrimers terdiri dari 3 bagian yaitu inti (*core*), cabang (*branches*) dan gugus fungsi terminal, seperti yang terlihat pada gambar 6 dibawah (Santos, Veiga and Figueiras, 2020; An *et al.*, 2023).



Gambar 4.6. Struktur dendrimers (Din *et al.*, 2017).

Dendrimers sebagai sistem penghantaran obat

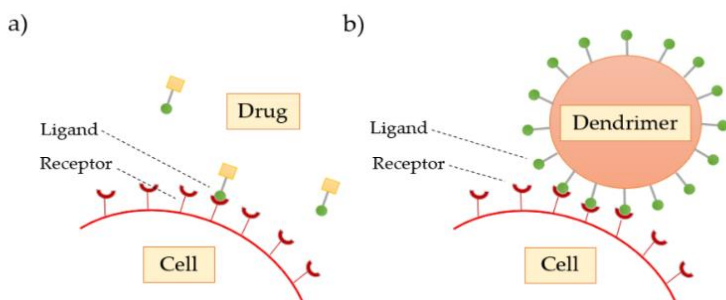
Struktur dendrimers yang beragam dan adaptabel mampu menghantarkan obat dan gen dengan berbagai cara. Dendrimers dengan inti hidrofobik dan ujung hidrofilik bertindak seperti misel unimolekul, dimana senyawa hidrofobik akan terperangkap di dalam inti. Dendrimers kationik diaplikasikan sebagai pembawa gen non-viral. Gugus fungsi terminal pada struktur dendrimer dapat terkonjugasi dengan senyawa obat atau gugus fungsi lainnya. Dendrimers yang terkonjugasi dengan senyawa polimer seperti poli etilen glikol, polisakarida dan polipeptida mempunyai stabilitas dan kelarutan yang lebih tinggi (Wang *et al.*, 2022).

Sifat fisiko kimia dendrimers

Dendrimers berukuran nano. Ukuran dan bentuk partikel dendrimers sangat ditentukan oleh jenis protein target didalam tubuh. Ukuran dendrimers dikontrol secara molekular sehingga sesuai dengan ukuran enzim, protein dan antibodi target. Dendrimers PAMAM generasi 3,4 dan 5 dengan inti amonia memiliki dimensi yang sama dengan insulin (3 nm), cytochrome C (4 nm) dan hemoglobin (5,5 nm). Dendrimers dengan ukuran nano ini mampu melewati sawar pembuluh darah otak dan mampu menembus membran sel tumor. Disamping itu, sifat permukaan dendrimers yang menyerupai membran biologis, menjadikan sistem ini sebagai jenis pembawa berupa polimer yang dapat meningkatkan permeabilitas obat (Santos, Veiga and Figueiras, 2020).

Solubilization agent. Struktur dendrimer yang terdiri dari inti dan cabang menjadikan sistem ini sebagai agent pensolubilisasi untuk obat-obatan dengan kelarutan yang rendah. Namun demikian, kemampuan kelarutan dendrimers ini, ditentukan oleh jenis gugus fungsi terminal yang menempel pada cabang-cabang dendrimers. Dendrimers dengan gugus fungsi terminal bersifat hidrofil, akan bersifat mudah larut dalam pelarut polar, sedangkan dendrimers dengan gugus fungsi terminal bersifat hidrofob akan mudah larut dalam pelarut non polar. Disamping sifat gugus fungsi terminal, kelarutan dendrimers juga ditentukan oleh faktor intrinsik, yaitu jumlah pengulangan unit monomer, generasi dendrimers dan sifat inti (Santos, Veiga and Figueiras, 2020).

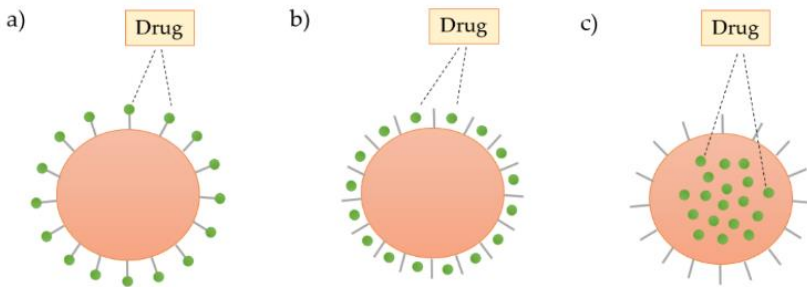
Multivalent surface. Karakteristik permukaan dendrimers bersifat multivalent atau polivalent, tergantung kepada jumlah dan jenis gugus fungsi terminal yang reaktif, yang terikat pada cabangnya. Sifat multivalent pada permukaan dendrimers menyebabkan transportasi dan penghantaran obat yang lebih efisien dan menghasilkan respon terapi yang sangat besar, dibandingkan dengan obat yang dihnatrkan secara konvensional, seperti yang ditampilkan pada gambar 4.7 dibawah (Santos, Veiga and Figueiras, 2020).



Gambar 4.7. Perbandingan (a) interaksi obat bebas dengan reseptor pada permukaan sel, (b) interaksi spesifik antara dendrimers dengan reseptor pada permukaan sel (Santos, Veiga and Figueiras, 2020).

High loading capacity. Struktur dendrimers mampu menampung dan menyimpan obat dengan jumlah besar, baik molekul organik maupun an-organik melalui 3 cara, yaitu (1) absorpsi pada permukaan dendrimers melalui ikatan elektrostatis, (2) berkonjugasi dengan gugus fungsi pada permukaan melalui ikatan kovalen, dan (3) terenkapsulasi pada rongga dendrimers. Ikatan elektrostatis dapat terjadi jika gugus fungsi terminal berupa gugus fungsi ionik seperti gugus amina dan gugus karboksil. Gugus ini akan membentuk ikatan elektrostatis dengan senyawa obat yang terion, seperti interaksi antara dendrimer PAMAM dengan senyawa antiinflamasi ibuprofen. Sebanyak 40 molekul ibuprofen terikat pada permukaan dendrimer PAMAM G4 pada pH 10,5 sehingga dapat meningkatkan kelarutan ibuprofen (Santos, Veiga and Figueiras, 2020).

Ikatan kovalen antara senyawa obat dengan permukaan dendrimers akan mengontrol pelepasan obat dengan lebih baik. Interaksi ini lebih kuat dibanding interaksi yang lain, dan dapat dipecah dengan reaksi hidrolisis, sehingga obat yang terikat dengan ikatan kovalen ini dapat memperlama waktu sirkulasi obat didalam tubuh (Santos, Veiga and Figueiras, 2020).



Gambar 4.8. Skema ikatan obat dengan system dendrimer (a) ikatan kovalen, (b) interaksi elektrostatik, (c) enkapsulasi (Santos, Veiga and Figueiras, 2020).

Teknik enkapsulasi biasanya digunakan untuk molekul obat dengan berat molekul rendah dan juga untuk senyawa obat yang reaktif atau tidak stabil. Secara umum, rongga dalam dendrimers bersifat hidrofobik, sehingga teknik ini dapat digunakan untuk penghantaran obat yang sukar larut. Obat yang terenkapsulasi akan terikat secara kimia dengan atom yang terdapat didalam rongga seperti terbentuknya ikatan hydrogen jika dendrimers mengandung atom nitrogen atau oksigen (Santos, Veiga and Figueiras, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, T.M. and Cullis, P.R. (2004) 'Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream', *Science*, 303(5665), pp. 1818–1822. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1095833>.
- An, H. *et al.* (2023) 'Dendrimers as Nanocarriers for the Delivery of Drugs Obtained from Natural Products', *Polymers*, 15(2292), pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.3390/polym15102292>.
- Deshpande, P.P., Biswas, S. and Torchilin, V.P. (2013) 'Current trends in the use of liposomes for tumor targeting', *Nanomedicine*, 8(9), pp. 1509–1528. Available at: <https://doi.org/10.2217/nnm.13.118>.
- Din, F. *et al.* (2017) 'Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors', *International Journal of Nanomedicine*, 12, pp. 7291–7309.
- Dolatabadi, J.E.N., Valizadeh, H. and Hamishehkar, H. (2015) 'Solid lipid nanoparticles as efficient drug and gene delivery systems: Recent breakthroughs', *Adv Pharm Bull*, 5(2), pp. 151–159. Available at: <https://doi.org/10.15171/apb.2015.022>.
- Ebrahimi, H.A. *et al.* (2015) 'Repaglinide-loaded solid lipid nanoparticles: Effect of using different surfactants/stabilizers on physicochemical properties of nanoparticles', *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(46), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40199-015-0128-3>.
- Ezike, T.C. *et al.* (2023) 'Advances in drug delivery systems, challenges and future directions', *Heliyon*, 9(6). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17488>.
- Garg, U. and Jain, K. (2022) 'Dermal and Transdermal Drug Delivery through Vesicles and Particles: Preparation and Applications', *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 12(1), pp. 45–57. Available at: <https://doi.org/10.34172/apb.2022.006>.
- Geszke-Moritz, M. and Moritz, M. (2016) 'Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies', *Materials Science and Engineering C*,

- 68, pp. 982–994. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.05.119>.
- Jahangirian, H. *et al.* (2017) 'A review of drug delivery systems based on nanotechnology and green chemistry: Green nanomedicine', *International Journal of Nanomedicine*, 12, pp. 2957–2978. Available at:
<https://doi.org/10.2147/IJN.S127683>.
- Kaur, J. *et al.* (2012) 'Innovative Growth in Developing New Methods for Formulating Solid Lipid Nanoparticles and Microparticles', *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2(5), pp. 146–150. Available at:
<https://doi.org/10.22270/jddt.v2i5.295>.
- Maravajhala, V., Papishetty, S. and Bandlapalli, S. (2012) 'Nanotechnology in development of drug delivery system', *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1), pp. 84–96.
- Martinho, N., Damgé, C. and Reis, C.P. (2011) 'Recent Advances in Drug Delivery Systems', *JBNB*, 02(05), pp. 510–526. Available at: <https://doi.org/10.4236/jbnb.2011.225062>.
- McClements, D.J. and Jafari, S.M. (2018) 'Improving emulsion formation, stability and performance using mixed emulsifiers: A review', *Advances in Colloid and Interface Science*, 251, pp. 55–79. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.12.001>.
- Mesa, J. *et al.* (2020) 'High Homogenization Pressures to Improve Food', *Molecules*, 25(3305), pp. 1–19.
- Mishra, V. *et al.* (2018) 'Solid lipid nanoparticles: Emerging colloidal nano drug delivery systems', *Pharmaceutics*, 10(191), pp. 1–21. Available at:
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040191>.
- Mukherjee, S., Ray, S. and Thakur, R.S. (2009) 'Solid lipid nanoparticles: A modern formulation approach in drug delivery system', *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(4), pp. 349–358. Available at:
<https://doi.org/10.4103/0250-474X.57282>.
- Naseri, N., Valizadeh, H. and Zakeri-Milani, P. (2015) 'Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: Structure

- preparation and application', *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5(3), pp. 305–313. Available at: <https://doi.org/10.15171/apb.2015.043>.
- Parvez, S. *et al.* (2020) 'Modified solid lipid nanoparticles encapsulated with Amphotericin B and Paromomycin: an effective oral combination against experimental murine visceral leishmaniasis', *nature research*, 10(12243), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69276-5>.
- Patra, J.K. *et al.* (2018) 'Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects', *J Nanobiotechnol*, 16(71), pp. 1–33. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>.
- Santos, A., Veiga, F. and Figueiras, A. (2020) *Dendrimers as pharmaceutical excipients: Synthesis, properties, toxicity and biomedical applications*, *Materials*. Available at: <https://doi.org/10.3390/ma13010065>.
- Sharipova, A.A. *et al.* (2017) 'The use of polymer and surfactants for the microencapsulation and emulsion stabilization', *Colloids and Interfaces*, 1(3), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.3390/colloids1010003>.
- Smith, T. *et al.* (2020) 'Application of smart solid lipid nanoparticles to enhance the efficacy of 5-fluorouracil in the treatment of colorectal cancer', *nature research*, 10(16989), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73218-6>.
- Subramanian, P. (2021) 'Lipid-based nanocarrier system for the effective delivery of nutraceuticals', *Molecules*, 26(5510), pp. 1–26. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules26185510>.
- Subroto, E. *et al.* (2022) 'Preparation of Solid Lipid Nanoparticle-Ferrous Sulfate by Double Emulsion Method Based on Fat Rich in Monolaurin and Stearic Acid', *Nanomaterials*, 12(3054), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.3390/nano12173054>.
- Subroto, E., Andoyo, R. and Indiarto, R. (2023) 'Solid Lipid Nanoparticles: Review of the Current Research on Encapsulation and Delivery Systems for Active and Antioxidant Compounds', *Antioxidants*, 12(633), pp. 1–28.

Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox12030633>.

Sultana, A. *et al.* (2022) 'Nano-based drug delivery systems: Conventional drug delivery routes, recent developments and future prospects', *Medicine in Drug Discovery*, 15(February), p. 100134. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2022.100134>.

Vargason, A.M., Anselmo, A.C. and Mitragotri, S. (2021) 'The evolution of commercial drug delivery technologies', *Nature Biomedical Engineering*, 5(9), pp. 951–967. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00698-w>.

Wang, J. *et al.* (2022) 'Dendrimer-based drug delivery systems: history, challenges, and latest developments', *Journal of Biological Engineering*, 16(18), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13036-022-00298-5>.

BAB 5

DAMPAK PANDEMI TERHADAP INOVASI FARMASI

5.1 Pendahuluan

Pada awal tahun 2020 dunia mengalami pandemi penyakit yang disebabkan oleh virus. Awal penyakit ini teridentifikasi di kota yang bernama Wuhan, Tiongkok. Sejak saat itu *World Health Organization* (WHO) memberikan nama resmi penyakit itu dengan sebutan *Coronavirus 2019 (COVID-19)* yang merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus yang menyerang sistem saluran pencernaan pada manusia (World Health Organization, 2021). Krisis kesehatan global yang disebabkan oleh *COVID -19* ini menimbulkan perubahan pada pola pelayananan bidang kefarmasian dan semakin terdesaknya industri farmasi akan pemenuhan produk-produk farmalkes yang semakin meningkat pada era *COVID -19* (Bambang Brojonegoro, 2020).

Awal terjadinya wabah ini terlihat setiap negara di dunia belum mampu mengorganisir pengendalian wabah tersebut dengan baik, bahkan WHO pun terkesan gamang menghadapi pandemi tersebut. Sebagian besar negara di dunia mengalami kekurangan alat kesehatan terutama masker, sarung tangan dan ventilator karena melonjaknya kasus *COVID -19* di masing-masing negara sehingga terjadi kelangkaan beberapa alkes yang dibutuhkan dalam penanganan atau pencegahan, karena pasokan yang terbatas (Bambang Brojonegoro, 2020).

Pandemi wabah *COVID -19* menyadarkan bangsa Indonesia bahwa lebih dari 90% alkes dan bahan baku obat diimpor dari berbagai negara di dunia, ini semakin mempertegas bahwa industri farmasi kita masih sangat bergantung pada luar negeri dalam pemenuhan kebutuhannya (Eko Sutriyanto, 2020).

Pandemi *COVID -19* membawa perubahan yang sangat signifikan terhadap industri farmasi baik secara global maupun lokal. Telah terjadi pergeseran kebijakan pasar obat dan riset bidang

farmasi dan semakin banyaknya konsumen yang beralih ke layanan *telemedicine* sehingga industri farmasi perlu melakukan inovasi agar bisa survive dalam badai pandemi (Eko Sutriyanto, 2020).

5.2 Pengaruh COVID-19

Dengan adanya COVID -19 membuat perusahaan farmasi berubah secara parsial dan ada yang sebagian berubah permanen dalam lingkup orientasi bisnis dan pengadaan bahan baku. Perubahan sudah terjadi sebelum terjadinya pandemi bahkan dengan adanya pandemi memicu perubahan dalam inovasi farmasi menjadi lebih cepat. Tidak diragukan lagi bahwa dengan adanya pandemi membuat industri farmasi meningkat dalam penggunaan teknologi mutakhir secara drastis (Weir *et al.*, 2022).

Hingga saat ini *telemedicine* merupakan wilayah yang belum terpetakan bagi sebagian besar dokter, pasien dan perusahaan farmasi. Pandemi mendorong *telemedicine* dan *telehelath* menjadi topik utama dan membuka banyak peluang dan tantangan bagi penyedia layanan kesehatan termasuk industri farmasi yang menjadi pemasok utama obat-obatan dan alat-alat kesehatan untuk menunjang keberhasilan terapi. Dengan adanya pembatasan sosial skala besar selama pendemi hal ini juga berimbas kepada tenaga kefarmasian yang berhubungan langsung dengan konsumen, sehingga kedepan diperlukan platform digital yang dapat menurunkan kontak langsung antara pasien dengan tenaga kefarmasian (Weir *et al.*, 2022).

Kekhawatiran utama yang muncul bahkan jauh sebelum terjadinya pandemi COVID -19 adalah ketergantungan yang berlebihan terhadap sebagian bahan baku farmasi terhadap negara-negara yang menjadi produsen seperti misalnya India dan China. China hingga saat ini masih menjadi negara terbesar di dunia sebagai pemasok bahan baku antibiotik. Saat ini perusahaan-perusahaan farmasi di Amerika telah mempertimbangan evaluasi ulang terhadap pemasok bahan baku obat mereka dan pelaksanaan uji klinis. Langkah untuk adopsi teknologi terbaru diperlukan untuk membantu penegakan diagnosis. COVID-19 menjadi keuntungan tersendiri bagi industri alat-alat diagnosis dan kedepan diprediksi

penggunaan alat-alat diagnostik akan terus meningkat seiring berkembangnya varian penyakit (Fegheh-Hassanpour, 2024).

Menurut Badan Pusat Statistik (BPS) pandemi yang disebabkan oleh virus COVID-19 telah mengubah pola konsumsi harian rumah tangga di Indonesia terutama dalam bidang kesehatan seperti alat-alat atau bahan sanitasi, vitamin dan obat-obatan. Sebanyak 73,28 % responden mengakui mengalami perubahan dalam penggunaan alat kesehatan. Akibatnya berdampak positif pada pertumbuhan sektor industri farmasi, kimia dan obat tradisional karena adanya peningkatan permintaan yang signifikan. Sektor Industri farmasi, alat kesehatan, obat tradisional pada triwulan I tahun 2020 mengalami pertumbuhan positif 5,59% dan menjadi penyector nilai investasi dan kenaikan laba yang cukup besar (Mujizat, 2022). Berikut beberapa perusahaan farmasi yang terdaftar di bursa efek indonesia (BEI) :

NO	KODE EFEK	NAMA EMITEN
1	DVLA	PT Darya Varia Laboratoria Tbk
2	INAF	PT Indofarma Tbk
3	KAEF	PT Kimia Farma Tbk
4	KALBF	PT Kalbe Farma Tbk
5	PYFA	PT Pyridam Farma Tbk
6	MER	PT Mark Tbk
7	TSPC	PT Tempo Scan Pasific Tbk
8	SIDO	PT Industri Jamu dan Farmasi Tbk

Keterangan Tabel : Perusahaan Farmasi Terdaftar di BEI (Sumber Mujizat, 2022).

5.3 Inovasi Terbaru dalam Industri Farmasi

Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES /1333/2023 mewajibkan perusahaan farmasi untuk menggunakan bahan baku lokal dalam proses pembuatan obat. Dengan adanya peraturan ini perusahaan farmasi didorong untuk menggunakan bahan baku lokal untuk meminimalisir ketergantungan terhadap obat-obatan impor termasuk vaksin.

Salah satu perusahaan farmasi yang konsen mengembangkan vaksin COVID-19 adalah Daewong Pharmaceutical Co., Ltd. yang merupakan perusahaan joint venture asal Korea Selatan. Perusahaan ini berkontribusi secara aktif melakukan pengembangan dan inovasi vaksin yang berperan penting dalam pengobatan COVID-19. Daewong mengembangkan terapi inovatif dengan bekerja sama dengan Balitbangkes Kemenkes berencana menggelar uji klinis fase 1 yang berbasis terapi sel. Pada tahap uji klinis melibatkan pasien di RS Wahidin Sudirohusodo Kota Makasar Sulawesi Selatan. Untuk memastikan keamanan vaksin tim dokter memantau kesehatan pasien yang dilibatkan dalam uji klinis fase 1 tersebut selama 28 hari. Setelah selesai uji klinis fase 1 baru dilakukan uji klinis fase 2 yang dilakukan di Korea dan Indonesia setelah itu lanjut uji klinis fase 3. Pengembangan vaksin tersebut didukung sepenuhnya oleh Kementerian Kesehatan dan Pengawas Obat dan Makanan serta Komisi Etik Balitbangkes(Eko Sutriyanto, 2020).

Kementerian Kesehatan melalui Balitbangkes Kemenkes juga telah menjalin kerjasama dengan Daewong Inflion Korea terkait dengan uji klinis terapi *stem cell* pada pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Dengan kerjasama ini diharapkan segera ditemukan terapi yang efektif untuk mengatasi COVID-19 yang telah menjadi pandemi di seluruh dunia. Terapi sel punca merupakan terapi yang sudah tidak asing lagi di kalangan medis yang diduga dapat mengatasi gejala-gejala ARDS yang menyertai pada pasien yang positif COVID-19. Terapi *stem cell* bekerja membunuh virus secara tidak langsung dengan cara memacu sistem imun untuk menekan produksi zat-zat yang dapat menyebabkan timbulnya inflamasi yang dapat menyerang jaringan paru. Selain itu sel punca mesenkimal juga memiliki efikasi sebagai antifibrotik yang mampu menggantikan jaringan-jaringan paru yang mengalami kerusakan akibat terjadinya inflamasi yang menyertai pasien COVID-19(drg. Widyawati, 2020).

Dari penelitian yang sudah dipublikasikan dalam bentuk *systematic review* dan *meta analisis* terbukti bahwa sel punca mesenkimal aman digunakan dengan efek samping minimal serta mampu meningkatkan angka harapan hidup dan memperbaiki sel

paru pada pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome*. Salah satu produk stem cell hasil kerjasama dengan Daewong Infion telah melalui serangkaian uji pra klinis dan telah terbukti aman dan berkhasiat selanjutnya akan dilakukan uji klinis untuk menguji keamanan pada manusia. Karena besarnya potensi yang dimiliki oleh sel punca sebagai salah satu agen terapi pada COVID-19 Balitbangkes Kemenkes menyambut baik kerjasama dengan pihak Daewong Infion dalam pengembangan sel punca sebagai agen terapi pada masalah gejala pernafasan akut yang umumnya terjadi pada pasien COVID-19 (drg. Widyawati, 2020).

COVID-19 telah menyatukan masyarakat, pemerintah, penyedia layanan kesehatan dan dunia industri untuk bersama-sama melawan virus ini. Pada saat ini dunia perlahan-lahan mulai pulih berkat adanya kesadaran masyarakat, pemangku kepentingan, stakeholder dan dunia industri farmasi dan kimia untuk bersatu bersama sama melawan wabah tersebut. Ke depan penelitian dan inovasi industri akan menjadi kunci keberhasilan penanganan wabah pandemi global ditengah ketidakpercayaan masyarakat dunia terkait harga obat-obatan termasuk vaksin dan adanya krisis opioid. Akibat adanya persepsi negatif terhadap dunia industri farmasi berpengaruh terhadap kondisi politik global yang menargetkan keuntungan dan insentif kekayaan intelektual semata dan ikut andil merusak tatanan inovasi industri farmasi beberapa tahun terakhir (Emma Cracknell, 2024).

Agar proses pemulihan berjalan maka diperlukan alat-alat diagnosis dan obat-obatan yang berkualitas serta inovasi dari industri yang menyediakan solusi tidak hanya pada saat pandemi global saja tetapi harus berkesinambungan. Terkait inovasi pada saat pandemi memunculkan pertanyaan yang penting untuk masa depan, apakah inovasi industri tergantung dari permintaan dan kondisi terkini atautkah budaya penelitian dan inovasi harus dilestarikan tanpa adanya kondisi khusus dan genting untuk melindungi masyarakat?. Dalam era pandemi global kondisi kesehatan dan mata pencaharian masyarakat dunia terancam, hal ini menjadi perhatian khusus bagi para pengambil keputusan untuk terus berupaya menyediakan lingkungan yang kondusif bagi

penelitian dan inovasi industri khususnya dalam bidang farmasi (Emma Cracknell, 2024).

Industri farmasi tengah menyesuaikan diri dengan kebiasaan baru pasca COVID-19 yang telah memberikan dorongan penggunaan inovasi teknologi dan cara-cara yang berbeda dalam beberapa hal. Tidak ada keraguan sedikitpun untuk kedepannya bahwa industri ini akan semakin kuat dengan berbagai inovasi yang telah dilakukan. Minat investor akan tetap berkelanjutan untuk memberikan dukungan dana terhadap perusahaan-perusahaan farmasi yang sangat inovatif dalam proses pengembangan. Industri ini akan terus mengalami pertumbuhan seiring dengan pengembangan produk inovatif yang terus dilakukan (Emma Cracknell, 2024).

Ke depan perusahaan-perusahaan farmasi perlu terus beradaptasi dan menggunakan teknologi terbaru untuk mengimbangi perubahan. Besarnya investasi yang mengalir pada sektor ini akan membawa dampak positif untuk memperluas cakupan inovasi terapeutik. Kecerdasan buatan, mesin-mesin cerdas, penggunaan sensor canggih, dan kemampuan untuk memproses data sebesar yottabyte pada pengurutan genom, catatan pasien, studi epidemiologi, serta teknologi diagnostik dan pencitraan, secara eksponensial akan menghasilkan kemajuan yang signifikan. COVID-19 mengubah cara hidup kita dan mengubah cara untuk mengembangkan terapi baru melalui serangkaian inovasi industri dan pelayanan kesehatan (Emma Cracknell, 2024).

Instruksi Presiden Republik Indonesia Nomor 6 tahun 2016 tentang Percepatan pengembangan Industri Farmasi dan Alat Kesehatan menekankan kemandirian bahan baku obat dan alat kesehatan agar tidak tergantung kepada impor. Selaras dengan Peraturan Menteri Perindustrian Nomor 16 Tahun 2020 yang mengatur tentang Ketentuan dan Tata Cara Perhitungan Nilai Tingkat Kandungan Dalam Negeri (TKDN) produk farmasi. Dengan adanya aturan ini memacu industri farmasi untuk berlomba-lomba membangun industri bahan baku obat di dalam negeri dan juga diharapkan bisa mengatasi kendala yang dihadapi oleh industri farmasi dalam negeri terkait kemandirian bahan baku obat. Beberapa industri farmasi dalam negeri secara khusus juga telah

memproduksi obat-obatan yang dikhususkan untuk mengatasi penyakit kronis sehingga ketika terjadi wabah tetap mampu bertahan di tengah gempuran wabah yang terjadi. Perusahaan-perusahaan tersebut tidak hanya tergantung pada produksi obat-obatan yang memiliki efikasi untuk penyakit tertentu saja misalnya penyakit langka atau nonkritis hal ini untuk mengantisipasi adanya lonjakan penyakit tertentu pada masa tertentu (Kardoko, 2023).

Pemerintah melalui Kementrian BUMN bekerja sama dengan PT Biofarma juga telah mengembangkan vaksin COVID-19 yang telah melalui serangkaian uji klinis fase ke 3 yang sejauh ini berjalan dengan lancar dan aman tidak terjadi efek samping yang terjadi selama proses uji klinis dan siap untuk dipasarkan. Belajar dari pengalaman tidak bisa dihindari ke depannya pada saat terjadi wabah, industri farmasi pasti akan mengalami kondisi *moderate raised* di mana obat-obatan yang sangat dibutuhkan pada masa pandemi mengalami kenaikan permintaan sedangkan produk-produk farmasi yang tidak berkaitan dengan wabah atau pandemi akan mengalami penurunan permintaan hal ini diakibatkan pada saat pandemi angka kunjungan pasien ke rumah sakit berkurang signifikan karena adanya penutupan pelayanan sementara waktu sehingga hal tersebut berpengaruh terhadap permintaan obat-obatan yang tidak berkaitan langsung dengan pandemi. Industri farmasi harus berbenah merubah strategi pemasaran dan pelayanannya dengan optimalisasi digital agar kinerja perusahaan tetap terjaga di masa depan. Dengan adanya pandemi memacu terjadinya revolusi industri farmasi nasional dimana hal tersebut bisa membawa dampak positif bagi kemajuan untuk mencapai ketahanan bahan baku obat nasional (Kardoko, 2023).

5.4 Tantangan dan Peluang Pasca COVID-19

Salah satu konsekuensi pandemi adalah terganggunya pasokan bahan baku obat dan alat kesehatan dan ketergantungan akan pemenuhan bahan baku terhadap negara pemasok, hal ini menimbulkan kekhawatiran dunia terutama AS dan Eropa. Pada bulan oktober 2022 komisi Eropa merilis dokumen terakut dengan kerentanan rantai pasokan obat-obatan secara global. Adanya lonjakan permintaan obat-obatan di seluruh dunia menjadi

ancaman terhadap pasokan bahan baku obat dan obat jadi. Di tahun-tahun mendatang perlu upaya untuk mengurangi resiko minimnya bahan baku obat dan obat jadi dengan melakukan penataan ulang terhadap rantai pasokan bahan obat dan obat jadi agar ketersediaan obat tetap terjaga baik pada masa pandemi maupun non pandemi (Moa, 2022).

Tantangan tambahan akibat COVID-19 adalah semakin rumitnya transisi regulasi yang mengatur terkait persetujuan pelepasan obat baru ke pasaran. Dari data yang diperoleh, tingkat persetujuan zat aktif baru oleh FDA dan European Medicine Agency (EMA) meningkat dibandingkan dengan sebelum terjadi pandemi COVID-19. Sebagian besar obat-obatan inovatif telah diluncurkan pada masa pandemi pada tahun 2020-2021, namun obat-obatan yang telah diluncurkan mempunyai efikasi yang buruk mengingat singkatnya waktu pengembangan obat-obatan tersebut (Moa, 2022).

Bagi industri farmasi salah satu cara efektif yang bisa dilakukan untuk menghadapi persaingan yang kompetitif pasca pandemi adalah dengan menggabungkan keunggulan, kecepatan pengembangan produk melalui inovasi tiada henti serta melakukan strategi komersialisasi yang efisien dengan tetap mengadaptasi perubahan selama COVID-19 dan mengatasi hambatan terkait dengan diagnosis dan pengobatan. Kapasitas sistem kesehatan yang terbatas yang diperparah oleh COVID-19 merupakan salah satu tantangan dalam optimalisasi pengobatan. Industri farmasi (perusahaan) dapat mengurangi hambatan ini dengan memberikan dukungan dalam pengiriman obat-obatan dengan melakukan kemitraan dengan penyedia layanan kesehatan di rumah dan apotek khusus dengan memanfaatkan teknologi baru. Karena peluncuran obat baru pada masa pandemi oleh industri farmasi yang kurang berjalan dengan baik mungkin akan menyebabkan sulit mendapatkan kembali peluang komersial yang hilang. Namun di masa mendatang perusahaan harus mempelajari segala kemungkinan yang mungkin terjadi termasuk belajar dari kesulitan pada saat peluncuran obat dan pengembangan inovasi obat baru dan bahan obat di masa pandemi (Moa, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Bambang Brojonegoro (2020) 'Inovasi Farmasi-Alat Kesehatan', *UI. Fakultas Ekonpmi UI.* Available at: <https://feb.ui.ac.id/2020/05/26/bambang-ps-brodjonegoro-inovasi-farmasi-alat-kesehatan/>.
- drg. Widyawati, M. (2020) 'Uji Klinis Sel Punca Mesenkimal sebagai Terapi Pasien COVID-19', *Sehat Negeriku Kementrian Kesehatan.* Available at: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20200810/5834599/kemenkes-lakukan-uji-klinis-terapi-sel-punca-mesenkimal-terapi-pasien-covid-19/>.
- Eko Sutriyanto (2020) '13. COVID-19 dan Inovasi Terbaru dalam Industri Farmasi Indonesia', *Tribunnews.com.* Available at: <https://www.tribunnews.com/tribunners/2020/11/17/covid-19-dan-inovasi-terbaru-dalam-industri-farmasi-indonesia>.
- Emma Cracknell (2024) 'The Impact of COVID-19 on Innovation for Pharma Companies', *Fleishmanhillard.* Available at: <https://fleishmanhillard.eu/2020/04/impact-covid19-innovation-pharma-companies/> diakses tanggal 23 Juli 2024.
- Fegheh-Hassanpour, Y. (2024) 'The Impact of the Global Pandemic on Pharmaceutical Industries and the World Economy', *RCK.* Available at: <https://www.rck.partners/news/blog/the-impact-of-the-global-pandemic-on-pharmaceutical-industries> diakses tanggal 23 Juli 2024.
- Kardoko, H. (2023) 'REVOLUSI INDUSTRI FARMASI DI TENGAH PANDEMI COVID-19', *Gabungan Perusahaan Farmasi Indonesia.* GP Farmasi Indonesia. Available at: <https://www.gpfarmasi.id/detailpost/revolusi-industri-farmasi-di-tengah-pandemi-covid-19>.
- Moa, A. (2022) 'No Title5 Pharma Trends for 2023: Challenges and opportunities in the post-COVID landscape', *Tribeca Knowledge.* Available at:

<https://www.tribecaknowledge.com/blog/5-pharma-trends-for-2023-challenges-and-opportunities-in-the-post-covid-landscape>.

Mujizat, D.R. (2022) 'ANALISIS KINERJA KEUANGAN SEBELUM DAN SELAMA PANDEMI COVID-19 PADA PERUSAHAAN FARMASI YANG TERDAFTAR DI BURSA EFEK INDONESIA', *Jurnal Competency Of Business*, 6 No 2.

Weir, N. *et al.* (2022) 'The impact of the COVID-19 pandemic on pharmacy personnel in primary care', *Primary Health Care Research and Development*, 23. Available at: <https://doi.org/10.1017/S1463423622000445>.

World Health Organization (2021) 'Coronavirus', WHO. WHO. Available at: https://www.who.int/healthtopics/coronavirus#tab=tab_3.

BIODATA PENULIS



Iksen, S.Farm., M.Si., Ph.D.

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan

Iksen, S.Farm., M.Si., Ph.D., adalah profesional farmasi yang memiliki Ph.D. dalam bidang Pharmacology and Toxicology dari *Chulalongkorn University*. Sejak 2017, ia aktif mempublikasikan karya ilmiah di jurnal nasional terindeks SINTA dan jurnal internasional terindeks Web of Science atau Scopus dengan *Impact Factor*. Dr. Iksen juga berperan sebagai reviewer di berbagai jurnal bereputasi baik nasional maupun internasional. Sejak 2018, ia menjadi dosen tetap di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan dan melakukan riset R&D bidang *peptide* di industri farmasi di Thailand. Pada 2022-2024, ia meraih berbagai penghargaan sebagai presenter terbaik di konferensi nasional dan internasional, serta menjadi pembicara di *Ton Duc Thang University, Vietnam*, dan *83rd Annual Meeting of Japanese Cancer Association*. Scopus ID: 57195537721.

BIODATA PENULIS



Dr. Apt. Sri Oktavia, M.Farm

Dosen Farmakologi dan Farmasi Klinis
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

Penulis lahir di Padang tanggal 15 Oktober 1989. Penulis adalah dosen tetap bidang Farmakologi dan Farmasi Klinis pada Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang. Penulis telah menyelesaikan pendidikan S1, profesi apoteker dan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Penulis juga telah menyelesaikan pendidikan doctoral pada program studi Ilmu Biomedis fakultas kedokteran Universitas Andalas.

BIODATA PENULIS



Bayu Cakra Buana, S.si., M.Sc.

Peneliti Bioteknologi

PT Bernofarm Pharmaceutical Company

Penulis merupakan lulusan fakultas farmasi di Chulalongkorn University program studi Master of Science pada bidang Pharmaceutical Science and Technology. Selama perkuliahan S2, fokus studi penulis adalah bidang bioinformatika. Penulis juga aktif menulis di bidang virtual screening menggunakan pendekatan molecular docking, serta study target obat dengan pendekatan transcriptomic. Sebelumnya, penulis menempuh pendidikan S1 pada jurusan Biokimia di Institut Pertanian Bogor.

BIODATA PENULIS



Rina Wahyuni

Dosen Farmasetik

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

Penulis lahir di Batusangkar tanggal 07 Mei 1981. Penulis adalah dosen tetap bidang Farmasetik pada Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang. Menyelesaikan pendidikan S1 dan pendidikan profesi apoteker pada Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Andalas dan melanjutkan pendidikan S2 pada Jurusan Farmasi Pasca Sarjana Universitas Andalas serta pendidikan S3 pada jurusan Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

BIODATA PENULIS



apt. Ade Irawan, S.Farm, M.Farm

Dosen Program Studi S1 Farmasi
STIKes Muhammadiyah Cirebon

Penulis lahir di Klaten tanggal 11 Desember 1980. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Cirebon. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan Profesi Apoteker kemudian melanjutkan S2 pada Jurusan Ilmu Farmasi. Penulis menekuni bidang Mikrobiologi dan Farmasi Bahan Alam. Selain mengajar penulis juga melakukan praktek pelayanan kefarmasian di Apotek. Semoga buku ini bermanfaat bagi pembacanya, terima kasih.