

# KIMIA MEDISINAL



Adhe Septa Ryant Agus  
Sri Rahayu Dwi Purnaningtyas  
Wahidin  
Dewi Ratih Tirto Sari  
Netty Ino Ischak  
Lisna Gianti  
Heri Nur Cahyanto

ISBN 978-623-198-372-5



9 786231 983725

# **KIMIA MEDISINAL**

**Adhe Septa Ryant Agus  
Sri Rahayu Dwi Purnaningtyas  
Wahidin  
Dewi Ratih Tirto Sari  
Netty Ino Ischak  
Lisna Gianti  
Heri Nur Cahyanto**



**PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI**

# KIMIA MEDISINAL

## **Penulis :**

Adhe Septa Ryant Agus  
Sri Rahayu Dwi Purnaningtyas  
Wahidin  
Dewi Ratih Tirto Sari  
Netty Ino Ischak  
Lisna Gianti  
Heri Nur Cahyanto

**ISBN : 978-623-198-372-5**

**Editor :** Dr. Neila Sulung, S.Pd., Ns., M.Kes.

**Penyunting :** Mila Sari, M.Si.

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

**Penerbit :** PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

## **Redaksi :**

Jl. Pasir Sebelah No. 30 RT 002 RW 001  
Kelurahan Pasie Nan Tigo Kecamatan Koto Tangah  
Padang Sumatera Barat

Website : [www.globaleksekutifteknologi.co.id](http://www.globaleksekutifteknologi.co.id)

Email : [globaleksekutifteknologi@gmail.com](mailto:globaleksekutifteknologi@gmail.com)

Cetakan pertama, Juni 2023

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 Kimia Medisinal ini.

Buku Ini Membahas Pengantar dan Perkembangan Kimia Medisinal, Aspek farmakokinetik obat, Aspek fisiko-kimia obat, Target dan mekanisme kerja obat, Signal transduction, Strategi dalam penemuan senyawa aktif, Desain obat rasional, Obat yang dikembangkan melalui desain rasional: cimetidin.

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, Juni 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>i</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>ix</b>
<b>BAB 1 PENGANTAR DAN PERKEMBANGAN KIMIA</b>	
<b>MEDISINAL.....</b>	<b>1</b>
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Sejarah Perkembangan Kimia Medisinal .....	3
1.2.1 Abad Pertengahan.....	3
1.2.2 Abad Ke-19 .....	4
1.2.3 Era modern.....	5
1.3 Ruang Lingkup Kimia Medisinal .....	8
1.4 Perkembangan berbagai golongan obat .....	12
1.4.1 Senyawa psikofarmakologi.....	12
1.4.2 Senyawa steroid dan Terapi endokrin .....	13
1.4.3 Anastesi dan Analgesik.....	15
1.4.4 Hipnosis dan Antikonvulsan .....	16
DAFTAR PUSTAKA .....	17
<b>BAB 2 ASPEK FARMAKOKINETIKA OBAT .....</b>	<b>19</b>
2.1 Pendahuluan.....	19
2.2 Hubungan Struktur, Sifat Fisikokimia .....	22
2.2.1 Fase pada aktivitas biologis obat.....	22
2.2.2 Proses obat bebas di sistemik .....	23
2.3 Faktor fisikokimia transfer obat .....	24
2.3.1 Transport pasif membran.....	26
2.3.2 Transport dimediasi pembawa .....	27
2.4 Proses farmakokinetika obat.....	27
2.4.1 Absorpsi .....	28
2.4.2 Distribusi .....	33
2.4.3 Metabolisme .....	34
2.4.4 Ekskresi .....	36

DAFTAR PUSTAKA .....	39
<b>BAB 3 ASPEK FISIKO-KIMIA OBAT .....</b>	<b>41</b>
3.1 Pendahuluan.....	41
3.2 Ionisasi .....	41
3.2.1 Obat yang Aktif dalam Bentuk Tidak Terionisasi .	41
3.2.2 Obat yang Aktif dalam Bentuk Ion .....	44
3.3 Kelarutan.....	44
3.4 Pembentukan Kelat.....	45
3.5 Potensial Redoks.....	46
3.6 Tegangan Permukaan .....	46
3.7 Aspek Stereokimia Kerja Obat .....	48
3.8 Ikatan Kimia.....	48
3.8.1 Ikatan Kovalen.....	48
3.8.2 Ikatan Ionik .....	49
3.8.3 Interaksi Dipol-dipol dan Ion - Dipol.....	49
3.8.4 Ikatan Hidrogen.....	49
3.8.5 Interaksi Transfer Muatan .....	50
3.8.6 Ikatan Van der Waals.....	50
3.8.7 Ikatan Hidrofobik .....	50
DAFTAR PUSTAKA .....	51
<b>BAB 4 TARGET OBAT DAN MEKANISME KERJA OBAT ...</b>	<b>53</b>
4.1 Pendahuluan.....	53
4.2 Target Obat.....	54
4.3 Mekanisme Kerja Obat .....	55
4.3.1 Kerja obat yang spesifik.....	55
4.3.2 Kerja obat yang tidak spesifik.....	56
4.3.3 Interaksi Kerja Obat .....	57
4.3.4 Interaksi obat-reseptor .....	58
4.3.5 Aksi obat .....	59
4.3.6 Aksi dan Efek Obat .....	59
4.3.7 Aksi Obat dan Reseptor.....	60
4.3.8 Fase farmakokinetik dan farmakodinamik .....	62

4.4 Perkembangan ilmu dari beberapa peneliti dalam perkembangan bidang farmakologi dasar sehingga mendorong berkembangnya ilmu farmakologi.....	64
4.4.1 J.N. Langley (1852-1925) dan Sir Henry Dale (1875-1968).....	64
4.4.2 Ulf von Euler, Julius Axelrod, dan Sir Bernard (1904-1956).....	65
4.4.3 Penemuan Reseptor Protein G.....	65
4.4.4 Earl Wilbur Sutherland, Jr. (1915-1974).....	65
4.4.5 Penemuan Kanal Ion Kalsium.....	67
4.5 Struktur Substrat.....	67
4.6 Penutup.....	75
DAFTAR PUSTAKA.....	79
<b>BAB 5 SIGNAL TRANSDUCTION.....</b>	<b>81</b>
5.1 Pendahuluan.....	81
5.2 Jenis-jenis pensinyalan.....	82
5.2.1 Pensinyalan endokrin.....	83
5.2.2 Pensinyalan parakrin.....	84
5.2.3 Pensinyalan autokrin.....	85
5.2.4 Pensinyalan juxtakrin.....	85
5.3 Reseptor.....	86
5.3.1 Reseptor permukaan sel.....	86
5.3.2 Reseptor intraseluler.....	90
5.4 Sinyal Molekul.....	90
5.4.1 Ligand hidrofobik.....	90
5.4.2 Ligand larut air.....	91
5.4.3 Hormon.....	92
5.4.4 Ligand lainnya.....	93
DAFTAR PUSTAKA.....	94
<b>BAB 6 STRATEGI DALAM PENEMUAN SENYAWA AKTIF.....</b>	<b>97</b>
6.1 Pendahuluan.....	97

6.2 Strategi Penemuan Senyawa Aktif.....	98
6.2.1 Seleksi, koleksi, identifikasi tumbuhan/ tanaman, preparasi.....	99
6.2.2 Ekstraksi dan Pemisahan.....	100
6.2.3 Skrining biologi dan farmakologi dari ekstrak kasar.....	102
6.2.4 Pemisahan kromatografi konstituen bioaktif murni dipandu uji bioassay .....	102
6.2.5 Penentuan struktur/ elusidasi.....	102
6.2.7 Uji toksikologi .....	104
6.2.8 Sintesis parsial dan sintesis total.....	105
6.2.9 Preparasi turunan berguna untuk mempelajari hubungan aktivitas struktur kimia.....	106
6.3 Pendekatan yang digunakan dalam Penemuan Senyawa Bioaktif di era Moderen .....	107
6.3.1 Pendekatan rasional .....	107
6.3.2 Pemetaan aktivitas biologis.....	107
6.3.3 Pendekatan kombinasi.....	108
6.3.4 Penelitian serendipitous.....	109
6.3.5 Pendekatan in silico.....	110
6.3.6 Pendekatan metabolomik .....	110
DAFTAR PUSTAKA .....	113
<b>BAB 7 OBAT RASIONAL.....</b>	<b>117</b>
7.1 Pendahuluan.....	117
7.2 Desain Obat Rasional.....	118
7.2.1 Docking Molekuler.....	118
7.2.2 Skrining virtual .....	120
7.2.3 Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)	121
7.3 ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekresi) .....	122
7.3.1 Human Intestinal Absorption (HIA) .....	123
7.3.2 Caco-2 ( <i>Human Colon Adenocarcinoma</i> ).....	124
7.3.4 <i>Blood–Brain Barrier</i> (BBB).....	127
DAFTAR PUSTAKA .....	128

<b>BAB 8 OBAT YANG DIKEMBANGKAN MELALUI</b>	
<b>DESAIN RASIONAL: CIMETIDINE .....</b>	<b>131</b>
8.1 Desain Rasional Obat: Pengenalan Konsep .....	131
8.2 Sejarah dan Latar Belakang Cimetidine.....	133
8.3 Cimetidine: Antagonis H2 dan Potensinya sebagai Obat Anti-kanker.....	134
8.4 Pengembangan Cimetidine melalui Desain Rasional...	136
8.5 Uji klinis dan efektivitas cimetidine .....	136
8.6 Efek samping dan kontraindikasi penggunaan cimetidine.....	139
8.7 Desain Rasional Obat Baru dengan Teknologi untuk Masa Depan .....	141
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>144</b>
<b>BIODATA PENULIS</b>	

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.1.</b> Hubungan nonlinier dari kimia medisinal dasar dan penerapan.....	2
<b>Gambar 1.2.</b> Hubungan Struktur Aktivitas (HSA/SAR) pada ikatan reseptor dan ligan .....	6
<b>Gambar 1.3.</b> Struktur senyawa karbon dilihat dari atom, jenis ikatan dan interaksi elektron serta gugus fungsinya.....	8
<b>Gambar 1.4.</b> Struktur kimia adanya substitusi ataupun penggantian atom lain pada rumus dasar senyawa aktif.....	10
<b>Gambar 1.5.</b> Struktur senyawa psikofarmakologi.....	13
<b>Gambar 1.6.</b> Hormon-hormon dari kelenjar endokrin .....	14
<b>Gambar 1.7.</b> Hormon-hormon dari kelenjar endokrin .....	15
<b>Gambar 1.8.</b> Seyawa awal hipnosis dan antikonvulsan.....	16
<b>Gambar 2.1.</b> Hubungan antara dosis dan efek dapat dipisahkan menjadi farmakokinetika (dosis-konsentrasi) dan farmako dinamika (konsentrasi-efek). Tiga proses utama dari farmakokinetika meliputi proses input, distribusi dan eliminasi.....	20
<b>Gambar 2.2.</b> Praktek Kimia medisinal pada era modern .....	21
<b>Gambar 2.3.</b> fase-fase penting dalam kerja obat.....	23
<b>Gambar 2.4.</b> Variasi dari jalur obat melintasi barier tingkat seluler di dalam tubuh.	25
<b>Gambar 2.5.</b> Hubungan antara absorpsi, distribusi, ikatan, me متابolisme dan ekskresi dari suatu obat pada tempat kerjanya.....	28
<b>Gambar 2.6.</b> Profil konsentrasi plasma versus waktu pada pemberian secara intravaskular (○) dan ekstrasvaskular (●).....	30

<b>Gambar 2.7.</b> Metabolit fenitoin melalui fase 1 sitokrom P450 (CYP) dan fase 2 uridin difosfat-glukoronosiltransferase (UGT) .....	35
<b>Gambar 2.8.</b> Transporter membran (T) dalam jalur farmakokinetika.....	37
<b>Gambar 3.1.</b> Hubungan perubahan pH dengan aktivitas biologis pada obat yang bersifat asam lemah dan basa lemah.....	44
<b>Gambar 5.1.</b> pensinyalan sel, a. Pensinyalan endokrin, b. Pensinyalan parakrin, c. Pensinyalan autokrin, d. Pensinyalan protein reseptor membran plasma.....	83
<b>Gambar 5.2.</b> Jalur pensinyalan estrogen – reseptor estrogen.....	84
<b>Gambar 5.3.</b> Mekanisme metabolisme glukosa oleh insulin melalui jalur pensinyalan PI3K/AKT .....	89
<b>Gambar 6.1.</b> Metode penentuan senyawa bioaktif untuk proses penemuan dan persetujuan obat .....	99
<b>Gambar 6.2.</b> Ilustrasi kombinasi sifat bioaktif film dari polimer berbasis agro dan dikombinasi dengan senyawa bioaktif yang berasal dari tumbuhan .....	109
<b>Gambar 7.1.</b> Superimposisi semua struktur kristal HSA yang tersedia untuk umum dengan ligan terikat (hanya satu struktur protein tipikal yang ditampilkan, PDB ID: 1N5U) Enam situs pengikatan obat ditampilkan.....	126

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1.</b> Karakteristik utama dari rute umum pemberian obat dengan efek sistemik .....	29
<b>Tabel 3.1.</b> Perhitungan bentuk terionisasi dan tak terionisasi fenobarbital pada berbagai macam pH .....	43



# **BAB 1**

# **PENGANTAR DAN PERKEMBANGAN**

# **KIMIA MEDISINAL**

*Oleh Adhe Septa Ryant Agus*

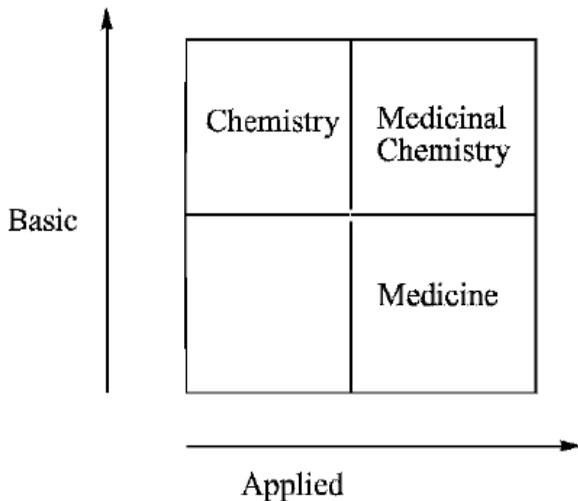
## **1.1 Pendahuluan**

Perkembangan di bidang obat-obatan saat ini sangatlah cepat, baik dari segi penemuan senyawa aktif baru maupun pemanfaatannya di dalam terapi pada dunia kedokteran. Untuk penemuan senyawa aktif baru yang memiliki efek farmakologi salah satunya adalah dengan pengembangan metodenya misalnya saja adalah pengembangan pada bidang kimia pengobatan atau lebih dikenal dengan kimia medisinal.

Kimia medisinal merupakan salah satu metode pengembangan obat-obatan yang berfokus pada desain suatu senyawa yang dihubungkan dengan mekanisme kerja obat serta dapat juga dengan memvariasikan struktur kimia senyawa yang aktif secara fisiologis hingga senyawa tersebut dapat bermanfaat sebagai suatu terapi dalam pengobatan (Lemke, *et al.*, 2013).

Pengembangan metode dalam pencarian senyawa aktif obat ini dapat dalam bentuk mengubah variasi unsur-unsur senyawa itu sendiri, ikatan antar atom, susunan atom dalam molekul juga pengamatan sistematis dari struktur interaksi senyawa lainnya (Dewick, 2016), selain itu juga memperhatikan sifat bahan aktif, tahap rancangan, elusidasi struktur, analisis, uji biologis terhadap aktivitasnya, interpretasi aksi obat pada ikatan molekul dan elektronik serta hubungan kuantitatif struktur aktivitasnya (Harmita, *et al.*, 2011). Pengembangan tersebut menjadikan dasar bagi industri farmasi dalam pencarian senyawa

aktif baru yang berpotensi sebagai obat dan ditunjukkan pada gambar 1.1 di bawah.



**Gambar 1.1.** Hubungan nonlinier dari kimia medisinal dasar dan penerapan. Dari survei yang dilakukan bahwa industri kimia farmasi menganggarkan sekitar 9%, 37% dan 54% dollar untuk penelitian mereka pada aspek penelitian dasar, terapan dan pengembangan. (Sumber : Erhardt, PW. 2006)

Mengacu kepada sifat fisiko kimia obat yang sangat bervariasi ditinjau dari berbagai interdisipliner ilmu maka kimia medisinal umumnya membatasi pada kemungkinan-kemungkinan yang paling memungkinkan terhadap aktivitas yang diperkirakan dapat berpengaruh pada sistem fisiologis dilihat dari potensi suatu senyawa kimia berefek dalam terapi pengobatan di dunia kedokteran khususnya saat ini (Erhardt, 2006).

Struktur senyawa kimia berhubungan dengan sifat-sifat biologis yang akan menentukan hipotesa dalam hal mekanisme

aktivitas dan kerja dari suatu obat. Misalkan saja perkembangan terbaru adalah dengan cara menentukan rancangan obat dengan memperhatikan modifikasi tingkat molekulernya yang secara sistematis akan menjadi dasar dalam pendudukan obat tersebut pada reseptor di dalam tubuh. Kimia medisinal memiliki nama-nama lain umumnya seperti *medicinal chemistry*, *pharmacochemistry*, *therapeutic chemistry*, di Inggris disebut *pharmaceutical chemistry*, di Perancis disebut dengan *chimie therapeutique*, kemudian di Belanda disebut dengan *arzneimittelforschung* atau *wirkstoff-forschung* (Harmita, *et al.* 2011).

## **1.2 Sejarah Perkembangan Kimia Medisinal**

### **1.2.1 Abad Pertengahan**

Telah diketahui bahwa dunia pengobatan sudah ada sejak jaman mesir kuno dimana di dalam *Ebes Papyrus* (1500 SM) terdapat ratusan resep dan sejumlah ritual yang digunakan untuk proses penyembuhan penyakit. Selain itu di dunia timur seperti Cina bahwa terdapat buku pengobatan oleh *Huang di nei jing* (300 SM) yang mencatat secara lengkap teori-teori mengenai diagnosis dan pengobatan, yang selanjutnya catatan ini dianggap sebagai farmakope resmi pertama kali. Selanjutnya konsep tersebut dikembangkan lagi lebih lanjut hingga pada sekitar abad XVI *De can gang mu* melakukan penulisan yang memuat ribuan uraian termasuk di dalamnya tentang tumbuhan, hewan, serta mineral yang digunakan dalam pengobatan dan ditulis dalam bentuk resep yang hingga kini digunakan dalam pengobatan tradisional cina (Harmita, *et al.* 2011).

Pada abad pertengahan sekitar abad 13 sampai 16 pula bahwa studi dasar kimia dan fisika telah berpindah dari yang sebelumnya dari Yunani, Romawi menjadi ke para ahli kimia di timur tengah. Paracelsus (1493-1541) mengembangkan antimon dan garamnya dalam obat untuk segala penyakit dengan keyakinan

dan konsep bahwa bahan kimia dapat menyembuhkan penyakit (Lemke, *et al.*, 2013).

### **1.2.2 Abad Ke-19**

Pada abad ke-19 perkembangan keilmuan kimia sangatlah besar, dimana tingkat kedalaman pemahaman keilmuan juga sangat tinggi dan berkaitan dengan keilmuan lainnya. Menurut Antoine Lavoisier seorang ahli kimia di Eropa mengatakan bahwa ahli kimia di seluruh Eropa mulai menyempurnakan dan memperluas teknik-teknik analisis senyawa kimia. Seperti halnya Adolph Kolbe melakukan sintesis asam asetat di tahun 1845 dan Pierre Berthelot di tahun 1856 yang mensintesis metana, merupakan dasar dari perkembangan dasar keilmuan kimia organik. Juga terdapat perkembangan keilmuan mengenai produk obat yang berasal dari hewan, tanaman atau mineral yang dikenal sebagai farmakognosi dimana berhubungan dengan kimia secara fisiologis tubuh (Lemke, *et al.*, 2013, Ahmad A., 2012). Selain itu penemuan sumber aktif obat dari ketidaksengajaan seperti yang dilakukan oleh Louis Pasteur (1822-1895) dalam eksperimennya menemukan mikroba yang bersifat patogen penyebab penyakit infeksi, yang selanjutnya dipersiapkan cara untuk penyembuhan penyakit tersebut menggunakan zat kimiawi. Seorang dokter berkebangsaan Jerman dan seorang imunolog yang beralih menjadi ahli kimia bernama Paul Erlich (1854-1915), menetapkan eksponen pertama dari penelitian obat yang diketahui saat ini. Misalnya saja pembahasan mengenai keberfungsian dari suatu reseptor senyawa obat terhadap metabolitnya. Senyawa obat juga dikelompokkan berdasarkan gugus farmakofor, hal ini diketahui dari kromofor suatu zat warna yang merupakan analisis di dalam ilmu Biologi, selain itu zat warna tersebut juga berfungsi untuk pewarnaan secara selektif beberapa sel tertentu tidak untuk sel secara umum. Selain itu zat pewarna dapat bersifat toksik bagi beberapa organisme patogen dan fungsi tersebut dapat

ditingkatkan dengan cara membuat senyawa homolog atau turunan yang juga memiliki molekul dengan aktifitas toksik. Arsen misalnya diketahui berefek sebagai antitripanosoma yang dengan gugus aromatik lain misal senyawa pewarna yang memiliki efek penghambatan pada reproduksi bakteri pathogen dan memungkinkan sel tubuh mengatasi aktifitas bakteri pathogen tersebut, misalnya zat warna merah 2,4-diaminoazobenzen-4'-sulfonamid (prontosil) yang menurut Gerhard Domagk, memiliki aktifitas farmakologi (Lemke, *et al.*, 2013). Selain itu arsfenamin memiliki gugus azo yang memiliki karakteristik warna kuning, interaksi senyawa tersebut berefek pada gugus nitrogen akan disubstitusi oleh arsen, yang secara farmakologis memiliki efek antipiroketa. Selain itu pada percobaan-percobaan lainnya diketahui bahwa metabolit arsfenamin memiliki aktivitas sebagai bahan aktif obat, yang membuka kesempatan untuk diteliti metabolit senyawa-senyawa lainnya yang berpeluang sebagai calon-calon senyawa obat baru (Ahmad A., 2012).

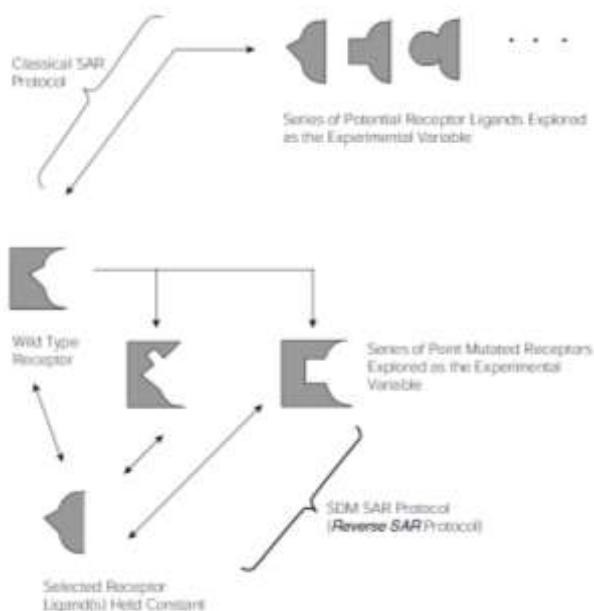
Selain itu menurut Woods dan Fildes (1940) menunjukkan bahwa aktivitas bakteriostatik dari senyawa sulfonamida bersifat antagonis terhadap bakteri patogen karena adanya senyawa asam para amino benzoat, yang menunjukkan keseimbangan sifat stimulasi dan penghambatan yang bergantung pada struktur dan aktifitas senyawa kimia yang memiliki efek farmakologi (Lemke, *et al.*, 2013).

### **1.2.3 Era modern**

Kimia medisinal di Amerika serikat menjadi suatu disiplin ilmu khusus pada kelimuan farmasi sejak 75 tahun yang lalu. Sehingga kajian kimia medisinal menjadi suatu mata kuliah bagi mahasiswa farmasi hingga kini. Pemahaman mengenai hubungan struktur dan aktivitas (HSA) dilakukan pada senyawa kimia organik khususnya pada parameter lipofilik, elektronik dan sterik yang mempengaruhi konformasi molekular pada penelitian bidang

kimia medisinal. Hal ini menjadi prinsip yang dapat digunakan selama desain obat baru, penerapan desain hingga menjadi suatu disiplin ilmu pengetahuan dasar.

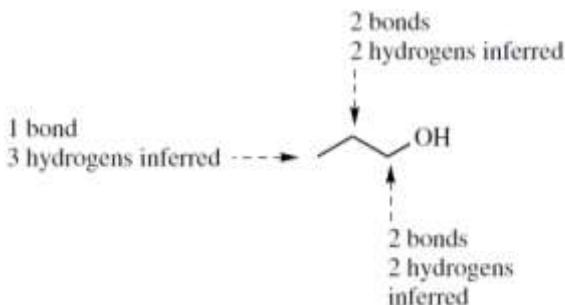
Perkembangan penemuan obat pada era modern dipengaruhi oleh majunya keilmuan di bidang bioteknologi yang juga menjadi salah satu dasar keilmuan kimia medisinal. Dimana terdapat keterkaitan hubungan antara struktur dan aktivitas, dengan desain molekul obat yang kecil. HSA inilah yang menentukan tempat aktivitas dari enzim atau sistem reseptor obat dan dapat diubah targetnya dengan modifikasi pada HSA yang bertanggung jawab terhadap satu atau lebih pada tempat ikatan atau sisi reseptor yang bertanggung jawab pada aktifitasnya (Erhardt, PW. 2006).



**Gambar 1.2.** Hubungan Struktur Aktivitas (HSA/SAR) pada ikatan reseptor dan ligan  
(Sumber : Erhardt, PW. 2006)

Para peneliti ahli seperti Hansch, Free, Wilson dan lainnya (1964), telah melakukan sintesa berdasarkan senyawa penuntun yang mengarahkan perkembangan selektivitas dengan adanya modifikasi molekular senyawa obat. Misalnya saja pada percobaan Hammett untuk substitusi atom dan gugus yang akan menghasilkan suatu persamaan Hammett. Persamaan tersebut akan menjelaskan mengenai koefisien partisi dari senyawa pada pelarut air maupun pelarut organik lainnya yang seharusnya bersifat sebanding. Pada rancangan obat dengan dasar kimia organik ini menjadi dasar perkembangan calon senyawa obat baru yang lebih efektif serta apakah ada hubungannya proses inhibisi oleh enzim dari senyawa tersebut baik secara *in vitro* maupun secara *in vivo*, karena adanya faktor-faktor yang bersifat kompleks pada tubuh. Hal tersebut yang menjadikan suatu dasar maupun tantangan pada pengembangan senyawa obat baru bagi para ahli farmasi maupun kimia medisinal untuk tetap melakukan kajian-kajian mengenai senyawa-senyawa yang berpotensi aktif sebagai obat (Ahmad, A. 2012).

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	formula-like structure
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	formula-like structure showing principal bonds
	zig-zag chain omitting carbons and hydrogens in the hydrocarbon portion
PrOH	abbreviation for alkyl (propyl) portion
some common abbreviations:	Me = methyl Et = ethyl Pr = propyl Ph = phenyl



**Gambar 1.3.** Struktur senyawa karbon dilihat dari atom, jenis ikatan dan interaksi elektron serta gugus fungsinya.

(Sumber : Dewick, PM. 2006)

### 1.3 Ruang Lingkup Kimia Medisinal

Menurut IUPAC (1974), yang dimaksud dengan kimia medisinal adalah ilmu pengetahuan yang mempelajari penemuan, pengembangan, indentifikasi maupun interpretasi cara kerja senyawa biologis aktif (obat) pada tingkat molekul. Kimia medisinal sendiri menurut Taylor & Kennewell (1981) menunjukkan bahwa suatu studi senyawa kimiawi atau obat dapat

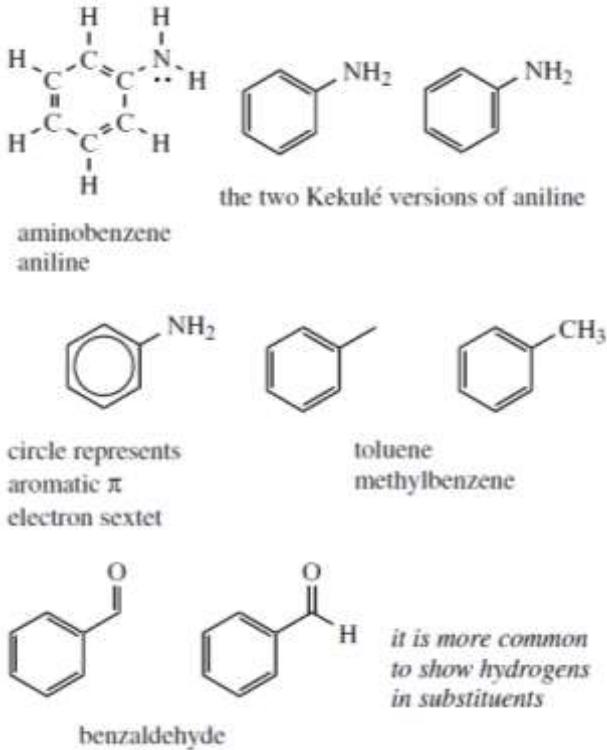
memberikan efek yang bermanfaat pada sistem biologis dan terkait dengan studi hubungan struktur kimia senyawa dengan aktivitas biologis serta mekanisme kerja senyawa pada sistem biologis, dalam usaha mendapatkan efek pengobatan yang optimal dan juga memperkecil efek samping yang merugikan (Siswandono, 1995).

Ruang Lingkup Kimia medisinal, antara lain adalah sebagai berikut:

1. Isolasi dan identifikasi senyawa aktif dalam tanaman yang berdasarkan data empiris telah digunakan dalam pengobatan;
2. Sintesis struktur analog dari bentuk dasar senyawa yang memiliki aktivitas pengobatan yang potensial;
3. Mencari struktur induk baru dengan cara sintesis senyawa organik, dengan atau tanpa adanya hubungan dengan zat aktif alamiah;
4. Menghubungkan struktur kimia dengan cara kerja obat;
5. Mengembangkan rancangan obat;
6. Mengembangkan hubungan struktur dan aktivitas biologis melalui sifat kimia fisika dengan bantuan statistika.

(Ahmad A., 2012; Abraham, DJ. 2003; Siswandono, 1995).

Struktur kimia obat dapat mempengaruhi aktivitas senyawa tersebut baik secara invitro maupun invitro, apakah ketika berinteraksi menghasilkan sifat agonis atau kerja searah maupun bersifat antagonis atau kerja berlawanan pada aktifitasnya bahkan hingga menimbulkan efek toksik pada aktifitas biologisnya.



**Gambar 1.4.** Struktur kimia adanya substitusi ataupun penggantian atom lain pada rumus dasar senyawa aktif.

Struktur kimia tersebut misalnya saja karena adanya cincin aromatis yang terdiri dari ikatan rangkap maupun tunggal, contohnya **bentuk Kekulé**. Anilin (senyawa turunan aminobenzen atau benzenamin) yang menunjukkan ada maupun tidak adanya atom karbon dan hidrogen. Sangat jarang pula memasukkan atau penggantian gugus hidrogen pada cincin aromatik, meskipun proses untuk membentuk ikatan hidrogen lebih mudah, misalnya saja pada metil, seperti toluena (metilbenzen), ataupun gugus aldehyd seperti benzaldehid, yang ditunjukkan pada gambar di atas.

Sebagai suatu keilmuan yang terus berkembang khususnya dalam hal penemuan suatu senyawa baru yang memiliki aktifitas farmakologi, maka kimia medisinal membutuhkan aktivitas multidisiplin ilmu baik di bidang kimia organik, biologi selular, biokimia, farmakologi molekuler, analisa farmasi, teknologi farmasi baik dasar teori maupun aplikasinya pada kimia komputasi. Multidisiplin ilmu tersebut, antara lain adalah sebagai berikut:

### 1. Farmakologi

Ilmu ini mendalami pemahaman mengenai efek farmaka atau senyawa kimia aktif biologis pada organisme ataupun hewan utuh. Tidak hanya terbatas pada masalah efek terapeutik dari suatu obat, namun senyawa aktif lain seperti insketisida, herbisida, fungisida, senyawa toksin, pemberi rasa, aroma serta penarik dan pengusir serangga yang memiliki efek pada organisme hidup.

Farmakologi ini terdiri dari farmakologi dasar yang menjelaskan mengenai dasar obat, efek farmakologi yang menarik dengan keterkaitan pada data toksisitas serta aturan dosis yang dapat ditingkatkan namun tetap dalam rentang terapi. Sedangkan farmakologi molekuler mempelajari aksi farmakologis obat pada tingkat molekular dan mencoba menetapkan pada tingkat molekular dan mencoba untuk penetapan tempat kerja, reseptor, efek dan enzim spesifik yang dapat mempengaruhi aktifitas kerjanya. Pada tahapan molekular terdiri dari urutan poros kimianya hingga interkasi antara obat dan makromolekul.

### 2. Biologi selular

Merupakan ilmu yang berfokus pada struktur dan asam nukleat (DNA dan RNA) yang berhubungan dengan pembentukan protein dan asam nukleat. Proses isolasi dan identifikasi protein ini untuk mengetahui produksi protein tersebut dalam penerapan teknik biologi tingkat selular maupun molekular.

### 3. Biokimia

Pemahaman mengenai biokimia ini untuk mengetahui proses kimia pada tingkat sel atau sel penyusun yang berpengaruh ataupun terpengaruh dengan adanya senyawa aktivitas obat.

### 4. Teknologi Farmasi

Untuk mengetahui apakah ada pengaruh pada senyawa ketika digunakan baik dalam bentuk basa, garam ataupun bentuk lainnya sehubungan dengan sediaan suatu obat misal cair, padat, sediaan parenteral lainnya maka harus diketahui secara aktifitasnya terhadap bentuk formulasi suatu obat karena itu diperlukan pemahaman lanjut mengenai teknologi sediaananya.

### 5. Analisis farmasi

Setelah diperoleh data suatu sediaan obat maka perlu dilakukan analisa apakah formulasi sediaan yang dibuat memiliki efektifitas terhadap keaktifan senyawa untuk menimbulkan efek farmakologi, maka perlu dilakukan analisis-analisis yang berkaitan.

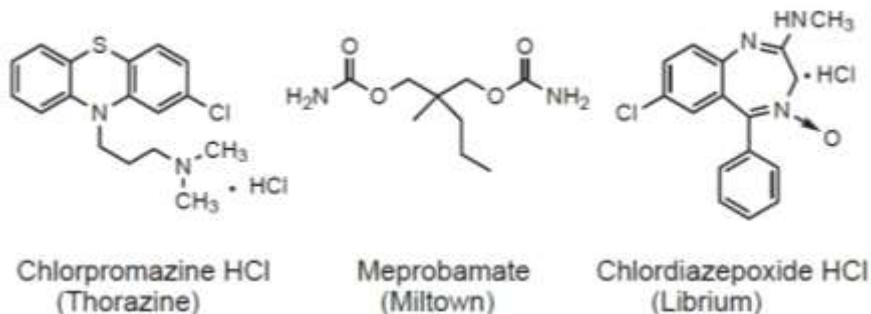
(Harmita, KD., *et al*, 2011; Soekardjo, 1998; Siswandono, 1995).

## **1.4 Perkembangan berbagai golongan obat**

### **1.4.1 Senyawa psikofarmakologi**

Obat-obatan yang memiliki aktifitas sebagai antidepresan pada awal mulanya ditemukan dari senyawa antituberkulosa iproniazid, namun ternyata memiliki aktivitas sebagai inhibitor atau penghambat monoamin oksidase (MAO). Aktivitas tersebut menghasilkan beberapa senyawa antidepresan seperti fenelzin (Nardil) dan tranilsipromin (Parnate) yang masih digunakan secara klinis. Pada tahun 1957 perusahaan farmasi Ciba-Geigy memperkenalkan senyawa antidepresan turunan imipramin yakni dibenzazipin (trisiklik), yang awalnya disintesis sebagai

pengembangan analog dari fenotiazin. Golongan trisiklik bukanlah antipsikotik, namun berperan dalam meningkatkan mood dengan penghambatan inaktivasi transport neurotransmitter seperti norepinefrin dan serotonin. Selanjutnya pada akhir 1980an dikembangkan lebih lanjut golongan penghambat serotonin reuptake (SSRI) yang dimulai dari R,S-zimelidin oleh Astra Pharmaceutica (namun terbukti beracun) dan selanjutnya R,S-fluoxetine (Prozac) dari Eli Lilly dikembangkan kembali. Begitu pula dengan pengembangan senyawa pada gambar 1.5 di bawah, seperti benzodiazepin misal klordiazepoksida (Librium) dan diazepam (Valium) juga karbamat meprobamat (Miltown) merupakan contoh penemuan obat baru dengan memperhatikan hubungan struktur aktivitas dan melihat efeknya pada hewan coba (Lemke, TL, *et al*, 2013).

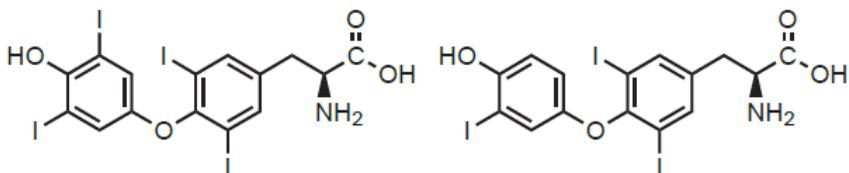


**Gambar 1.5.** Struktur senyawa psikofarmakologi.  
(Sumber : Lemke, TL, *et al*, 2013)

#### 1.4.2 Senyawa steroid dan Terapi endokrin

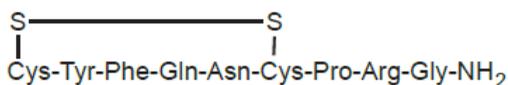
Senyawa yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin atau lebih dikenal dengan hormon pertama kali yang diisolasi adalah Epinefrin. Hal ini mengakibatkan dilakukannya modifikasi struktur dan molekul lebih lanjut pada gugus amina yang berefek simpatomimetik. Golongan senyawa ini salah satunya secara

biologis juga memiliki aktifitas sebagai kontrasepsi. Seperti halnya antiandrogen yang digunakan untuk penyakit kanker prostat, antiinflamasi (NSAID) juga digunakan secara luas, antirematik, deramtologis, antiobesitas tidak termasuk pada golongan ini.

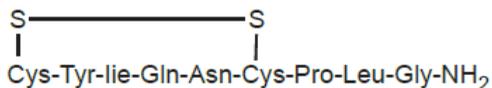


L-Thyroxine (T<sub>4</sub>)

L-Liothyronine (T<sub>3</sub>)

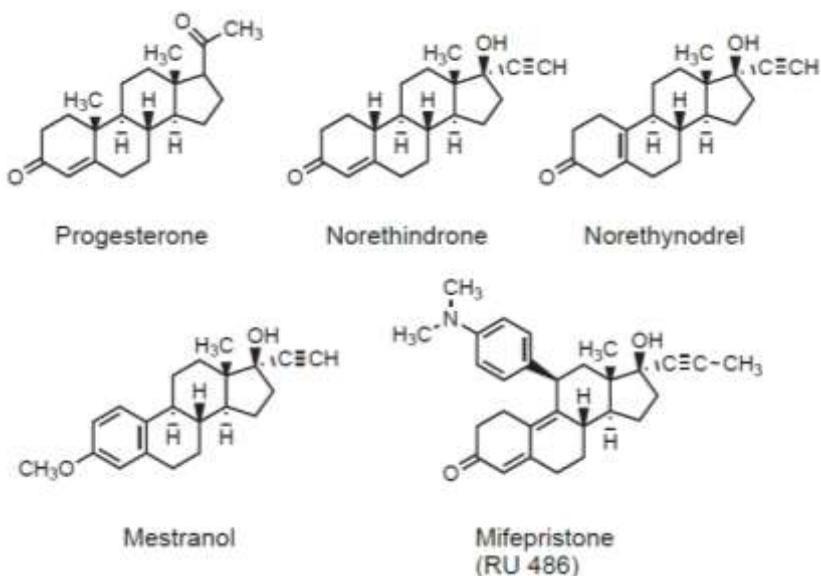


Vasopressin



Oxytocin

**Gambar 1.6.** Hormon-hormon dari kelenjar endokrin.  
(Sumber: Siswandono & Soekardjo, 1995)



**Gambar 1.7.** Hormon-hormon dari kelenjar endokrin.  
(Sumber: Lemke, TL, et al, 2013)

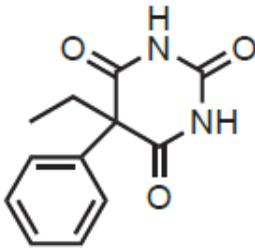
### 1.4.3 Anestesi dan Analgesik

Obat golongan senyawa ini digunakan pertama kali pada tahun 1840an sebagai bahan kimia organik sintetik untuk memodulasi efek seperti pada penggunaan dinitrogen oksida, eter dan kloroform yang saat ini dikenal sebagai senyawa anestesi. Seorang dokter gigi bernama Horace Wells (Connecticut) mempraktekkan penggunaan nitro oksida selama pencabutan gigi, sementara Crawford Long seorang dokter (Georgia) menggunakan eter sebagai obat bius. Sementara yang lainnya seperti William Morton pada usia 27 tahun memberikan demonstrasi publik mengenai penggunaan senyawa anestesi pada pembedahan di tahun 1846 berlokasi di amfiter bedah atau saat ini dikenal Ether Dome, RSU Massachusetts. Pada tahun 1868, Kloroform juga mulai

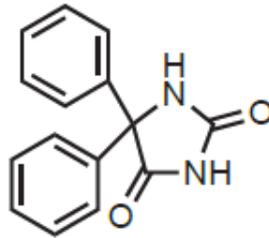
digunakan sebagai anastesi di RS. St. Bartholomeus, London (Lemke, TL, *et al*, 2013).

#### 1.4.4 Hipnosis dan Antikonvulsan

Penggunaan fenobarbital (asam 5-etil-5-fenilbarbiturat), disintesis oleh Industri Farmasi Bayer kemudian dipasarkan sebagai Luminol, yang efektif sebagai hipnosis juga sebagai antikonvulsan. Turunan fenobarbital hingga kini masih terus dikembangkan dan hingga kini 50 turunannya masih digunakan secara klinis. Modifikasi molekul asam barbiturat mengakibatkan perkembangan hidantoin, selain itu Fenitoin (difenilhidantoin atau Dilantin), disintesis pertama kali 1908, akan tetapi aktifitasnya sebagai antikonvulsan di tahun 1938.



Phenobarbital



Phenytoin

**Gambar 1.8.** Seyawa awal hipnosis dan antikonvulsan.

(Sumber: Lemke, TL, *et al*, 2013; Siswandono & Soekardjo, 1995)

## DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, DJ. 2003. *Burger's medicinal chemistry and drug discovery*. USA: John Wiley & Sons Inc. 6<sup>th</sup> ed, Vol.2.
- Ahmad, A. 2012. *Pendekatan Biokimia dan Medisinal Senyawa Kimia Obat*. Makassar: Dua Satu Press.
- Dewick, PM. 2006. *Essentials of Organic Chemistry*. For students of Pharmacy, medicinal chemistry and biological chemistry. England: John Wiley & Sons Ltd.
- Erhardt, PW. 2006. *Drug discovery and development*. Medicinal chemistry in the new Millennium: a glance into the future. Canada: John Wiley & Sons.
- Harmita, KD, Hayun, Yahdiana, H. 2011. *Buku Ajar Kimia Medisinal*. Jakarta: EGC.
- Lemke, TL, Williams, DA, Roche, VF, Zito, SW. 2013. *Foye's principal of medicinal chemistry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 7<sup>th</sup> ed.
- Siswandono, Soekardjo, B. 1995. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Soekardjo, B. & Siswandono. 1998. *Prinsip-prinsip rancangan obat*. Surabaya: Airlangga University Press.



# **BAB 2**

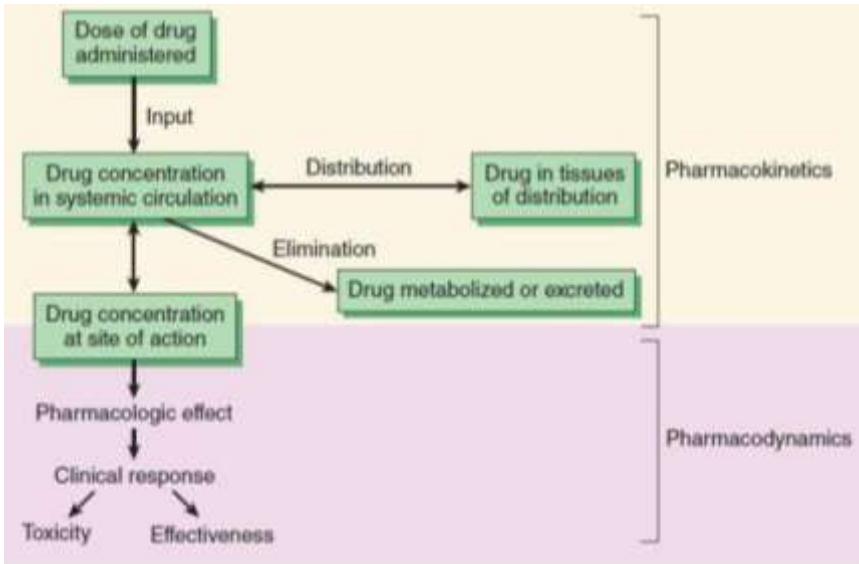
## **ASPEK FARMAKOKINETIKA OBAT**

*Oleh Adhe Septa Ryant Agus*

### **2.1 Pendahuluan**

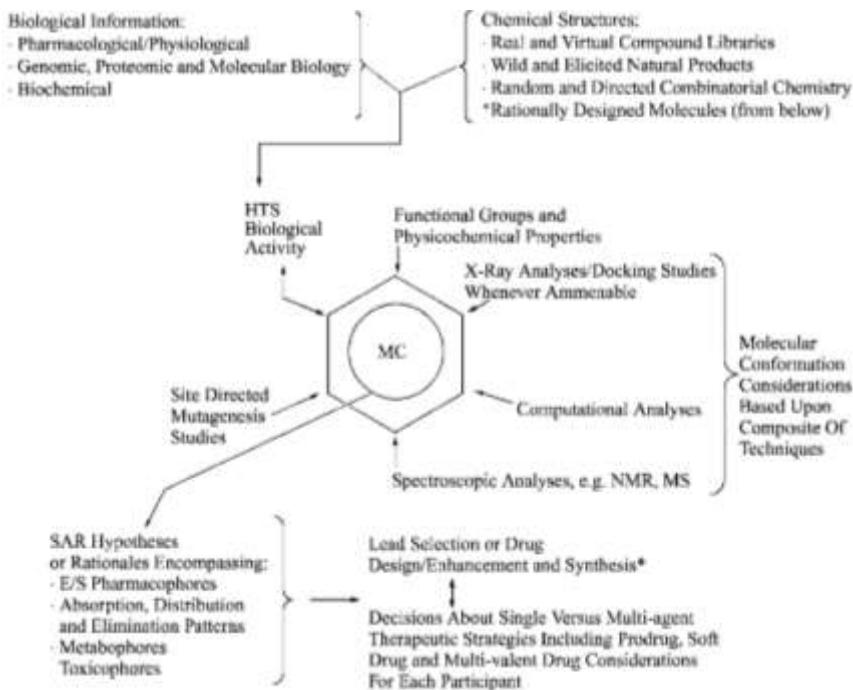
Suatu obat atau senyawa aktif yang memiliki aktifitas farmakologi memiliki kemampuan untuk dapat mengubah fungsi fisiologis tubuh hingga tingkat sel. Namun untuk mempengaruhi fisiologis tubuh senyawa aktif tersebut memerlukan interaksi dengan lainnya, baik interaksi antar obat dengan obat, interaksi obat dengan herbal maupun adanya pengaruh faktor makanan yang dapat memberikan efek berbeda-beda di dalam tubuh.

Proses absorpsi, distribusi, metabolisme (biotransformasi) dan eliminasi obat (ADME) merupakan bagian dari proses farmakokinetika. Pemahaman mengenai prinsip-prinsip farmakokinetika dapat meningkatkan kemungkinan dari keberhasilan terapetik dan mengurangi efek obat yang tidak diinginkan di dalam tubuh. Hubungan ini digambarkan pada gambar 2.1 di bawah ini.



**Gambar 2.1.** Hubungan antara dosis dan efek dapat dipisahkan menjadi farmakokinetika (dosis-konsentrasi) dan farmakodinamika (konsentrasi-efek). Tiga proses utama dari farmakokinetika meliputi proses input, distribusi dan eliminasi. (Katzung dan Trevor, 2014).

Kimia medisinal merupakan salah satu metode pengembangan obat-obatan yang berfokus pada desain suatu senyawa yang dihubungkan dengan mekanisme kerja obat serta dapat juga dengan memvariasikan struktur kimia senyawa yang aktif secara fisiologis hingga senyawa tersebut dapat bermanfaat sebagai suatu terapi dalam pengobatan (Lemke, *et al.*, 2013). Praktek kimia medisinal (MC) di era modern, dengan jelas memperhatikan hubungan struktur dan aktivitas yang bersifat menguntungkan dalam hal efek serta memiliki toksisitas yang rendah dan tergantung dari gugus yang dimiliki oleh senyawa aktif, apakah bersifat farmakofor, metabofor dan toksikofor (Erhardt, PW. 2006).



**Gambar 2.2.** Praktek Kimia medisinal pada era modern. Pengaruh Struktur kimia terhadap aspek farmakokinetika dengan efikasi dan selektifitas-efikasi, pada berbagai kombinasi pro-obat, obat dan atau multi obat (*MC: medicinal chemistry*). (Erhardt, PW. 2006).

Data yang dimiliki tersebut dapat digunakan untuk mengurangi hasil biologis yang kurang menguntungkan, sehingga dapat diperoleh efek yang sangat menguntungkan dilihat dari struktur senyawa aktif. Dengan data-data tersebut maka dengan mudah saat ini mendesain suatu senyawa aktif yang berpotensi sebagai obat dengan tetap memperhatikan pertimbangan aspek yang lainnya seperti informasi biologi, konformasi molekular,

Hipotesa HSA (SAR), struktur kimia serta efek farmakokinetika dan farmakodinamika, seperti pada gambar 2.2 di atas.

## **2.2 Hubungan Struktur, Sifat Fisikokimia**

### **2.2.1 Fase pada aktivitas biologis obat**

Senyawa aktif obat dapat memberikan efek fisiologis tubuh setelah memasuki tubuh baik secara sistemik maupun non sistemik yang akan mempengaruhi absorpsi, distribusi dan eliminasi obatnya. Terdapat beberapa fase yang mempengaruhi terjadinya aktivitas biologis, antara lain:

#### **1. Fase farmasetika**

Pada fase ini aktivitasnya dipengaruhi berdasarkan aspek-aspek farmasetika suatu sediaan obat seperti formulasi, bentuk sediaan, pengaturan dosis, pemecahan bentuk sediaan dan terlarutnya obat aktif. Pada fase ini pula yang menentukan ketersediaan obat untuk dapat diabsorpsi ke tubuh.

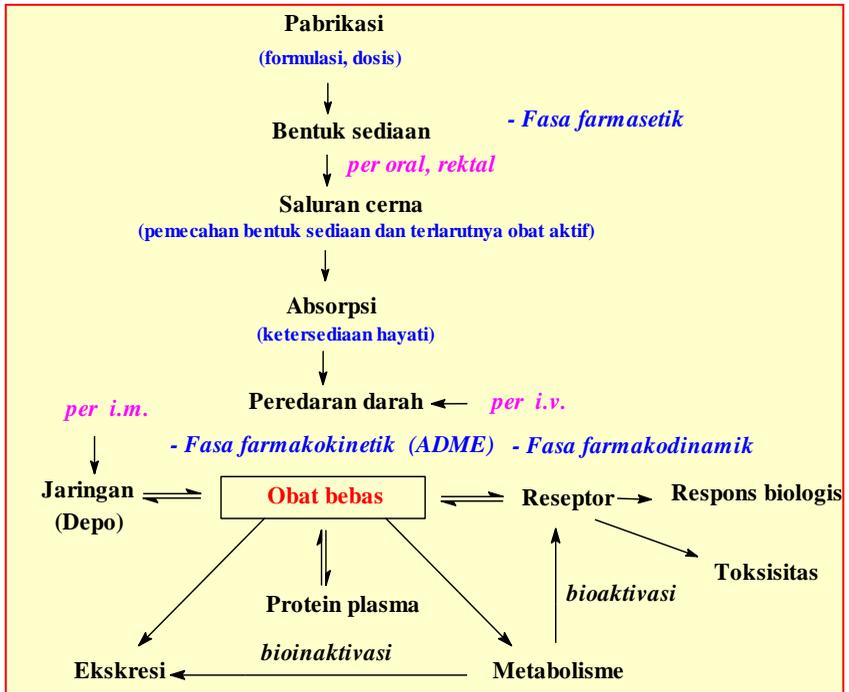
#### **2. Fase farmakokinetika**

Proses yang terjadi selanjutnya setelah farmasetika adalah farmakokinetika yang terdiri dari proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) obat. Pada fase ini berperan di dalam ketersediaan obat untuk mencapai target organ (jaringan sasaran) ataupun reseptor sehingga dapat memberikan suatu respon biologis.

#### **3. Fase farmakodinamika**

Yang terjadi selanjutnya di dalam tubuh adalah fase farmakodinamika. Yakni fase di mana terjadinya suatu interaksi obat dan reseptor di dalam target organ (jaringan sasaran). Fase inilah yang berperan di dalam timbulnya suatu respon biologis obat.

(Siswandono & Soekardjo, 1995).



**Gambar 2.3.** fase-fase penting dalam kerja obat. (Siswandono & Soekardjo, 1995).

### 2.2.2 Proses obat bebas di sistemik

Setelah obat bebas melewati fase biofarmasetika maka untuk memberikan efek biologis, obat harus masuk ke jaringan sistemik atau peredaran darah terlebih dahulu untuk kemudian didistribusikan ke organ dan jaringan (kompartemen) seperti otot, jantung, lipid, hepatic, dan lain-lain. Sehingga untuk mencapai tujuannya obat harus mencapai membran barrier (sawar), terikat oleh protein plasma, penyimpanan di dalam depo bahkan mengalami proses metabolisme (Harmita, *et al*, 2011).

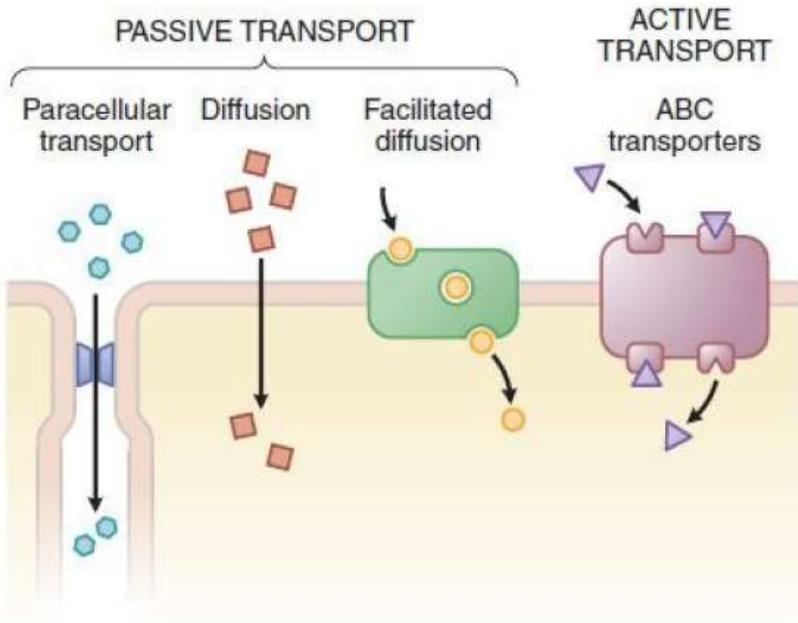
Terdapat beberapa kemungkinan proses-proses obat bebas yang akan terjadi di jaringan sistemik, antara lain:

1. Obat dapat langsung disimpan di dalam depo jaringan;
2. Obat terikat pada protein plasma (terutama albumin);
3. Obat aktif dalam bentuk bebas akan berinteraksi dengan reseptor sel spesifik dan menimbulkan respon biologis;
4. Obat mengalami metabolisme dengan beberapa jalur kemungkinan yakni:
  - a. **Bioaktivasi.** Senyawa obat yang awalnya tidak aktif setelah mengalami metabolisme akan menjadi senyawa aktif, kemudian berinteraksi dengan reseptor dan akan memberikan respon biologis;
  - b. **Bioinaktivasi.** Senyawa obat yang awalnya aktif akan dimetabolisme menjadi metabolit polar atau nonpolar kemudian diekskresikan;
  - c. **Biotoksifikasi.** Senyawa obat akan dimetabolisme dan akan menghasilkan metabolit yang bersifat toksik.
5. Obat dalam bentuk bebas akan langsung diekskresikan.  
(Dandan dan Brunton, 2014; Siswandono & Soekardjo, 1995).

### 2.3 Faktor fisikokimia transfer obat

Mekanisme obat dalam melintasi membran dan sifat fisikokimia dari molekul serta membran yang mempengaruhi transfer sangat penting untuk dipahami, hal ini untuk mengetahui disposisi dari obat tersebut di dalam tubuh. Karakteristik suatu obat dapat diprediksi pergerakan dan ketersediaannya di tempat kerja berdasarkan ukuran molekular, bentuk struktur, derajat ionisasi, kemungkinan kelarutan dalam lipid dalam bentuk terionisasi maupun non ionisasi dan ikatannya pada serum serta jaringan protein. Meskipun barrier / penghalang pergerakan obat mungkin saja sel lapis tunggal (contoh lapisan epitek usus) ataupun beberapa lapisan dari sel dan terhubung protein ekstraseluler

(contoh kulit), membran plasma merupakan barier utama dalam distribusi obat. Proses absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan kerja obat inilah yang menentukan kemampuan obat untuk dapat melintasi membran yang bersifat barier tersebut (Katzung dan Trevor, 2014; Dewick, PM. 2006).



**Gambar 2.4.** Variasi dari jalur obat melintasi barier tingkat seluler di dalam tubuh.

(Dandan & Brunton, 2014).

Membran plasma terdiri dari lapisan lipid ganda (bilayer) amfipatik dengan rantai hidrokarbon yang berorientasi ke pusat lapisan bilayer tersebut, terdiri dari fase hidrofobik pada bagian dalam dan kepala hidrofilik pada lapisan terluar. Membran protein

ini memiliki fungsi sebagai dasar struktural, reseptor, saluran ion ataupun transporter untuk mentransduksi jalur sinyal kimia dalam target organ yang bersifat selektif. Membran sel ini bersifat relatif permeabel terhadap air baik secara difusi maupun karena adanya aliran yang dihasilkan dari perbedaan hidrostatis atau osmotik, hal ini dapat dilihat pada gambar 2.4 di atas (Dandan & Brunton, 2014).

### **2.3.1 Transport pasif membran**

Pada proses transport pasif, molekul obat biasanya berpenetrasi secara difusi dengan perbedaan konsentrasi dengan melihat kelarutannya dalam lipid bilayer, koefisien partisi lipid-air dan permukaan obat yang terekspos pada obat. Pada keadaan tunak, konsentrasi obat tidak terikat adalah sama di dalam dan di luar membran sel jika obat bersifat nonelektrolit. Untuk senyawa ionik, konsentrasi tunak tergantung pada gradien elektrokimia ion dan perbedaan pH pada masing-masing membran, yang akan mempengaruhi derajat ionisasi dari molekul yang terpisah pada kedua sisi membran dan secara efektif dapat mengikat obat pada salah satu sisi membran (Dandan & Brunton, 2014).

Banyak obat bersifat asam lemah atau basa yang terdapat pada larutan baik larut dalam lipid dan bentuk yang berdifusi tidak terionkan serta secara relatif terionkan tidak larut dalam lipid tidak berdifusi. Distribusi transmembran dari suatu elektrolit lemah dipengaruhi oleh  $pK_a$  dan gradien pH yang melintasi membran.  $pK_a$  merupakan pH pada saat konsentrasi obat setengahnya (asam lemah atau basa elektrolit) dalam bentuk terionkan. Rasio bentuk tidak terionkan dibanding dengan obat terionkan pada berbagai macam pH dapat diperhitungkan berdasarkan rumus Henderson-Hasselbach, yakni (Erhardt, PW. 2006):

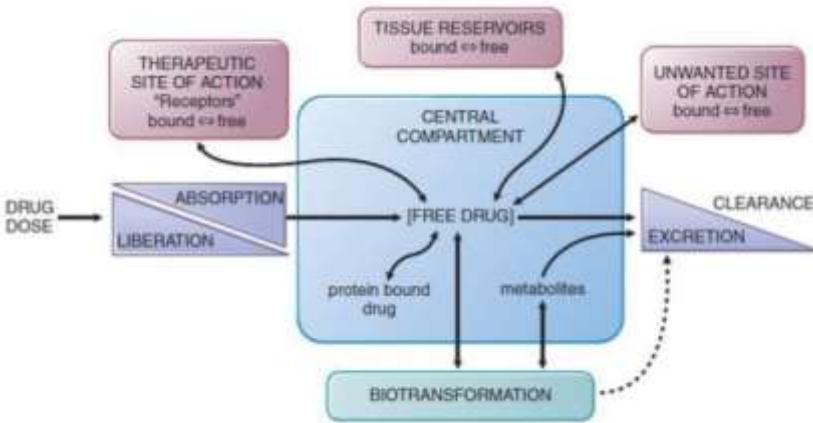
$$\log \frac{[\text{protonated form}]}{[\text{unprotonated form}]} = \text{p}K_a - \text{pH}$$

### 2.3.2 Transport dimediasi pembawa

Transport aktif dan difusi terfasilitasi merupakan proses yang dimediasi pembawa. Transporter yang penting secara farmakologi mungkin saja memediasi ambilan obat dan sering memfasilitasi transport melintasi sel yang dipolarisasi. Suatu transporter ambilan obat yang penting adalah P-glikoprotein yang ditandai dengan gen *multidrug resistance-1 (MDR1)* (Dandan & Brunton, 2014). Sistem yang dimediasi oleh pembawa melibatkan protein transpor yang terikat pada membran yang terfragmentasi. Proses transport yang dimediasi ini menggunakan protein reseptor yang dapat mengikat membran secara spesifik atau khusus. Proses ini melibatkan berbagai macam mekanisme untuk memfasilitasi substrat yang spesifik dan memiliki target pada sitoplasma. Proses ini disebut dengan endositosis yang terdiri dari fagositosis, pinositosis, endositosis yang dimediasi reseptor dan potositosis (Abraham, DJ. 2003).

## 2.4 Proses farmakokinetika obat

Proses farmakokinetika merupakan suatu rangkaian proses yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme serta ekskresi obat, juga meliputi seluruh rangkaian proses mulai obat masuk dalam tubuh kepada jaringan, hingga obat tersebut di ekskresikan.



**Gambar 2.5.** Hubungan antara absorpsi, distribusi, ikatan, metabolisme dan ekskresi dari suatu obat pada tempat kerjanya. (Dandan & Brunton, 2014).

### 2.4.1 Absorpsi

Absorpsi adalah pergerakan obat dari tempat pemberian menuju kompartemen sentral, seperti ditunjukkan pada gambar 2.5 di atas. Untuk bentuk sediaan solid, absorpsi pertama kali yang terjadi didahului oleh proses disolusi dari tablet atau kapsul, sehingga terjadi pelepasan zat aktif. Fase bioavailabilitas menjelaskan mengenai fraksi dosis obat yang mencapai tempat aksi atau cairan biologi dari tempat obat tersebut diberikan, fase ini yang menentukan besaran nilai dari absorpsi obatnya.

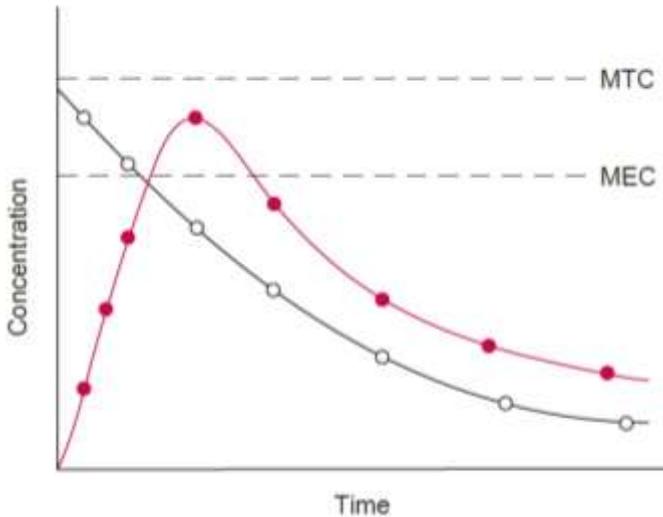
**Pemberian oral versus parenteral.** Beberapa karakteristik utama dari rute umum pemberian obat dengan efek sistemik dapat dilihat pada tabel 2.1 di bawah ini.

**Tabel 2.1.** Karakteristik utama dari rute umum pemberian obat dengan efek sistemik

Rute	Pola Absorpsi	Penggunaan Khusus	Pembatasan dan Pencegahan
Intravena	Absorpsi diabaikan Efek berpotensi langsung Baik untuk volume besar, senyawa yang mengiritasi, atau campuran kompleks	Baik untuk penggunaan darurat Memungkinkan titrasi dosis Biasa untuk obat dengan berat molekul besar (peptida, protein)	Peningkatan resiko dari efek yang tidak diinginkan Larutan harus disuntikkan secara perlahan Tidak cocok untuk larutan berminyak atau kelarutan rendah
Subkutan	Cepat dari larutan berair Sediaan lambat dan berkelanjutan	Baik untuk suspensi kelarutan rendah & implan lepas lambat	Tidak cocok untuk volume besar Memungkinkan rasa sakit atau nekrosis dari iritasi yang terjadi
Intra muskular	Cepat dari larutan berair Sediaan lambat dan berkelanjutan	Baik untuk volume sedang, senyawa berminyak dan mengiritasi Baik untuk penggunaan sendiri (cth. Insulin)	Dikecualikan selama terapi antikoagulan Dapat mengganggu interpretasi dari uji diagnostik (cth. Kreatinin kinase)
Oral	Bervariasi, tergantung banyak faktor	Rasa nyaman & ekonomis, biasanya lebih aman	Memerlukan kepatuhan pasien Potensi Bioavalabilitas tidak menentu dan tidak

lengkap

(Sumber: Dandan & Brunton, 2014)



**Gambar 2.6.** Profil konsentrasi plasma versus waktu pada pemberian secara intravaskular (○) dan ekstrasvaskular (●). (Lemke, *et al.* 2013).

**Oral.** Absorpsi dari saluran cerna dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti area permukaan untuk absorpsi, aliran darah ke tempat absorpsi, bentuk obat (larutan, suspensi atau sediaan padat), kelarutan dalam air, dan konsentrasi pada tempat absorpsi. Untuk obat sediaan solida laju disolusi dapat membatasi absorpsinya, karena banyak absorpsi obat berdasarkan difusi pasif. Absorpsi obat lebih baik dalam bentuk non ionisasi, lebih bersifat lipofilik. Berdasarkan konsep pH, bahwa obat yang bersifat asam lemah lebih baik diabsorpsi di lambung (pH 1-2) daripada di usus bagian atas (pH 3-6) untuk basa lemah, begitu sebaliknya (Erhardt, PW. 2006).

Laju pengosongan lambung dipengaruhi sejumlah faktor, sejumlah kandungan kalori makanan, volume, osmolaritas, temperatur dan pH cairan yang ditelan, keadaan metabolik (istirahat atau latihan) dan suhu sekitar. Pengosongan lambung pada wanita dipengaruhi efek estrogen (dibandingkan pria, hal ini menjadi lebih lambat untuk wanita premenopause dan yang menggunakan terapi pengganti estrogen) (Dandan & Brunton, 2014). Pengaruh tersebut juga dapat dilihat pada gambar 2.6 di atas, bahwa dari pemberian obat intravaskular memberikan profil yang berbeda dengan ekstrasvaskular.

- a. **Sediaan Lepas terkendali.** Laju absorpsi obat yang diberikan dalam bentuk tablet atau sediaan solida lainnya tergantung pada laju disolusi pada cairan saluran cerna. Hal ini menjadi dasar pada sediaan lepas terkendali (*controlled release*), lepas diperpanjang (*extended release*), lepas berkelanjutan (*sustained release*) dan kerja panjang (*prolonged action*) yang didesain untuk kerja lambat dan absorpsi seragam selama 8jam atau lebih.
- b. **Sediaan sublingual.** Penyaluran vena dari mulut ke vena cava superior, melintasi sirkulasi portal dan melindungi obat dari metabolisme cepat saluran cerna dan hepatic-lintas pertama. Contohnya pemberian nitrogliserin secara sublingual karena bersifat nonionik dan kelarutan dalam lemak sangat tinggi.  
(Lemke, et al. 2013).

**Transdermal.** Absorpsi obat secara penetrasi menembus kulit tergantung pada area permukaan tempat pemberian dan kelarutannya dalam lemak. Absorpsi obat secara sistemik sangat mudah pada kulit terkelupas, terbakar atau gundul. Efek toksik hasil dari absorpsi melintasi kulit dari senyawa yang larut dalam lemak tinggi (contoh. Insektisida larut dalam lemak dalam pelarut

organik). Absorpsi menembus kulit dapat ditingkatkan dengan membuat obat dalam senyawa yang berminyak dan menggosokkan sediaan ke kulit. Hidrasi kulit dengan lapisan oklusif dapat digunakan untuk memfasilitasi absorpsi. *Patch topical controlled release* saat ini meningkat penggunaannya, termasuk nikotin untuk ketergantungan merokok, skopolamin untuk gangguan gerak, nitrogilserin untuk angina pektoris, testosteron dan estrogen untuk terapi penggantian, estrogen dan progesteron untuk pengendalian kelahiran dan fentanil untuk menghilangkan sakit (Lemke, *et al.* 2013).

**Rektal.** Sekitar 50% obat diabsorpsi dari rectum akan melewati liver. Yang akan mengurangi metabolisme lintas pertama. Namun absorpsi rektal dapat menjadi tidak teratur dan tidak komplit, serta beberapa obat dapat mengiritasi mukosa rektal (Erhardt, PW. 2006).

**Parenteral.** Rute utama dari pemberian parenteral adalah intravena, subkutan dan intramuscular. Absorpsi dari subkutan dan intramuskular terjadi karena difusi sederhana sepanjang gradien dari depo ke plasma. Laju dibatasi oleh area dari membrane kapiler penyerapan dan kelarutan senyawa pada cairan interstitial.

- a. **Intravena**, faktor-faktor yang membatasi absorpsi diabaikan karena bioavailabilitas lengkap dan cepat.
- b. **Subkutan**, hanya dapat dilakukan untuk obat yang tidak mengiritasi jaringan, apabial tidak maka akan terjadi nyeri hebat, nekrosis dan pengelupasan jaringan. Laju absorpsi seringkali konstan dan lambat untuk efek berkelanjutan.
- c. **Intramuskular**, obat dalam larutan berair diabsorpsi lebih cepat setelah injeksi namun tergantung pada laju lairan darah ke tempat penyuntikan.
- d. **Intraarteri**, kadang digunakan dimana obat disuntikkan ke arteri untuk melokasilir efek pada jaringan atau organ

tertentu, seperti dalam pengobatan tumor liver dan kanker kepala serta leher.

- e. **Intratekal**, sawar darah otak dan cairan darah serebrospinal sering menghalangi atau memperlambat masuknya obat ke saraf pusat. (Erhardt, PW. 2006).

#### 2.4.2 Distribusi

Mengikuti pemberian absorpsi atau sistemik ke aliran darah, suatu obat didistribusikan ke cairan interstisial dan intraselular tergantung pada sifat fisikokimia partikel obat tersebut. *Cardiac output*, aliran darah sekitar, permeabilitas kapiler dan volume jaringan akan menentukan laju penghantaran dan jumlah obat yang didistribusikan ke jaringan. Pada awalnya hepar, ginjal, otak dan organ lainnya memiliki perfusi yang baik dalam menerima kebanyakan obat. Distribusi lambat ke otot, organ dalam, kulit dan lemak dimana fase ini membutuhkan waktu beberapa jam sebelum konsentrasi obat di jaringan dan aliran darah seimbang. Difusi obat ke dalam cairan interstisial terjadi dengan cepat karena sifat membran endotel kapiler yang sangat permeabel (Dandan & Brunton, 2014).

- a. **Protein Plasma**. Banyak obat bersirkulasi dalam aliran darah terikat pada protein plasma. Albumin merupakan pembawa utama dari obat yang bersifat asam khususnya asam  $\alpha_1$ -glikoprotein yang mengikat obat dasar. Ikatan biasanya bersifat reversibel, pada umumnya obat mungkin terikat pada protein yang memiliki fungsi sebagai hormon spesifik pembawa protein. Fraksi obat total yang terikat dalam plasma dijelaskan dengan konsentrasi obat, afinitas dari tempat ikatan obat, dan jumlah yang terikat. Pada kebanyakan obat rentang terapi dari konsentrasi plasma dibatasi, kemudian ikatan fraksi obat tidak terikat relatif konstan.
- b. **Ikatan jaringan**. Banyak obat terakumulasi di jaringan pada konsentrasi tinggi kemudian masuk ke cairan

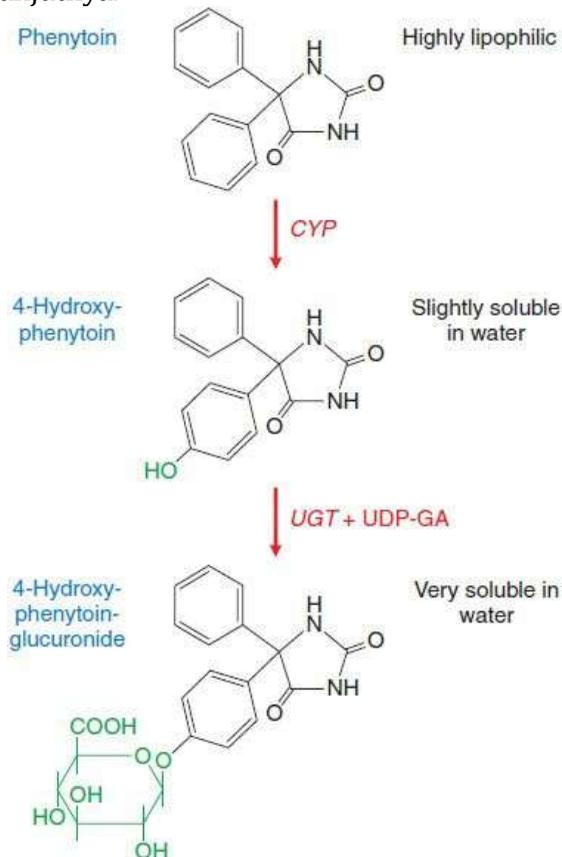
ekstraselular dan darah. Ikatan jaringan dari obat biasanya tergantung pada penyusun jaringan seperti protein, fosfolipid atau protein nuklear yang umumnya bersifat reversibel.

- c. **Lemak sebagai tempat penampungan.** Kebanyakan obat yang larut dalam lemak disimpan di dalam lemak. Pada orang dengan obesitas, kandungan lemak di tubuh tinggi hingga mencapai 50%, dimana kandungan di tubuh seharusnya hanya 10% dari berat tubuh.
- d. **Tulang.** Organ ini dapat menjadi tempat penampungan pelepasan lambat bagi senyawa toksik, dan dapat terjadi pada proses jangka panjang.
- e. **Saraf pusat dan cairan serebrospinal.** Sel endotelial kapiler otak memiliki sambungan yang rapat, oleh karena itu penetrasi obat ke otak tergantung pada transport transelular. Karakteristik unik dari sel endotelial kapiler otak dan sel glia perikapiler bertindak sebagai sawar darah otak. Pada umumnya sawar darah otak tersebut berfungsi sebagai fungsi penjagaan, namun inflamasi pada meningeal dan ensefalik meningkatkan permeabilitas lokal. Obat dapat masuk dan keluar dari sistem saraf pusat dengan cara bantuan transporter yang spesifik (Lemke, *et al.* 2013, Erhardt, PW. 2006).

### 2.4.3 Metabolisme

Senyawa obat mayoritas merupakan senyawa lipofilik yang difiltrasi melalui glomerulus dan direabsorpsi ke sirkulasi sistemik melintasi tubulus ginjal. Metabolisme senyawa obat dan xenobiotik lainnya menjadi metabolit yang lebih hidrofilik penting untuk eliminasi dari tubuh, serta untuk menghentikan aktifitas biologik dan farmakologinya. Secara umum reaksi biotransformasi dalam proses polar, yang akan menghasilkan metabolit inaktif sehingga mudah diekskresikan dari tubuh. Banyak sistem enzim yang

merubah obat menjadi metabolit inaktif juga menghasilkan metabolit biologik aktif dari senyawa endogen seperti biosintesis steroid (Lemke, *et al.* 2013). Pada gambar 2.7 di bawah memperlihatkan suatu proses metabolisme pada fase 1 & 2 yang akan menghasilkan suatu senyawa yang bersifat hidrofobik menjadi senyawa hidrofilik yang lebih mudah untuk diproses pada ekskresi selanjutnya.



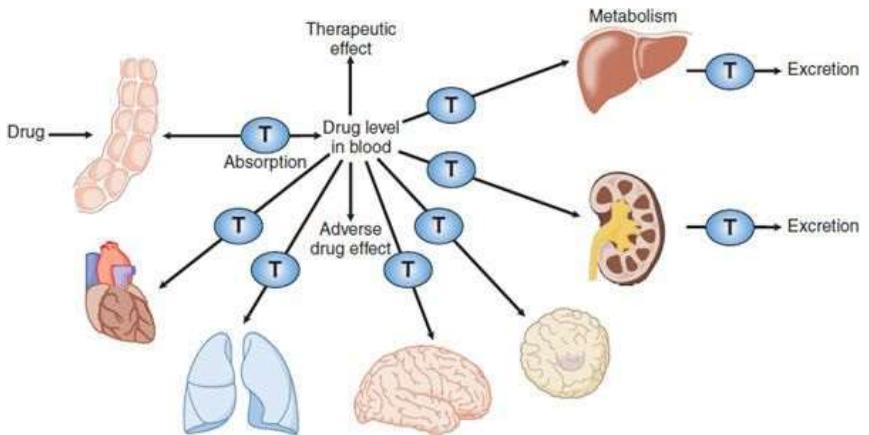
**Gambar 2.7.** Metabolit fenitoin melalui fase 1 sitokrom P450 (CYP) dan fase 2 uridin difosfat-glukuronosiltransferase (UGT). CYP memfasilitasi 4-hidroksilasi dari fenitoin. Kelompok hidroksil menjadi substrat untuk UGT

sebagai konjugasi molekul asam glukoronat (warna hijau) menggunakan UDP-asam glukoronat (UDP-GA) sebagai kofaktor. Perubahan ini mengubah molekul yang sangat hidrofobik menjadi turunan hidrofilik yang lebih besar dan mudah dieksresikan melalui empedu. (Sumber : Lemke, et al. 2013 ; Soekardjo, B. & Siswandono. 1998)

#### **2.4.4 Ekskresi**

Obat dieliminasi dari tubuh dalam bentuk yang tak berubah atau sebagai metabolit. Organ ekskretori terkecuali paru-paru mengeliminasi senyawa polar lebih efisien daripada senyawa yang kelarutannya tinggi dalam lemak. Obat yang larut dalam lemak tersebut tidak akan dieliminasi sampai dimetabolisme menjadi senyawa yang lebih polar terlebih dahulu. Ginjal merupakan organ penting dalam ekskresi obat dan metabolitnya, dimana sekitar 25-30% obat tak berubah umumnya dieliminasi oleh ginjal ini. Senyawa yang dieksresi melalui feses adalah untuk obat yang tidak diabsorpsi atau untuk metabolit obat yang disekresikan langsung oleh empedu ke dalam saluran cerna dan tidak diabsorpsi lagi. Ekskresi obat pada air susu juga penting, tidak pada jumlah yang dieliminasi namun karena obat yang diekskresi tersebut berpengaruh pada bayi yang masih menyusui. Ekskresi pada paru juga utamanya penting untuk eliminasi gas anastesi (Dandan & Brunton, 2014).

Pada gambar 2.8 di bawah ini memperlihatkan peran transporter dalam proses farmakokinetika di dalam sirkulasi sistemik.



**Gambar 2.8.** Transporter membran (T) dalam jalur farmakokinetika. Transporter memainkan peranan penting pada absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat di dalam sirkulasi sistemik. (Sumber : Lemke, *et al* 2013).

- a. **Eksresi ginjal.** Ekskresi obat dan metabolitnya dalam urin melibatkan 3 proses yang berbeda yakni filtrasi glomerulus, sekresi tubular aktif dan reabsorpsi pasif tubular. Jumlah obat yang masuk ke dalam lumen tubular dengan cara filtrasi tergantung pada laju filtrasi glomerular dan ikatan plasma dari obat serta hanya obat yang tidak terikat akan difiltrasi. Pada tubulus ginjal proksimal sekresi tubular yang dimediasi pembawa dilakukan secara aktif sehingga mengakibatkan penambahan obat pada cairan tubular. Transporter membran umumnya terdapat pada tubulus distal ginjal yang bertanggung jawab pada reabsorpsi aktif obat dari lumen tubular ke sirkulasi sistemik, selanjutnya pada tubulus distal dan proksimal bentuk tak terionkan obat asam lemah dan basa akan direabsorpsi secara pasif.

- b. **Ekskresi empedu dan feses.** Adanya transporter pada membran kanalikular dari sel hepatosit secara aktif mensekresi obat dan metabolitnya ke empedu. Adanya obat dan metabolit di empedu akan dilepaskan ke saluran cerna selama proses mencerna. Selanjutnya obat dan metabolit dapat direabsorpsi ke tubuh dari saluran cerna, untuk metabolit terkonjugasi seperti glukoronat akan dihidrolisis enzimatis dengan mikroflora saluran cerna.
- c. **Ekskresi dari jalur lain.** Ekskresi obat ke ludah, keringat dan air mata secara kuantitatif tidak penting. Eliminasi pada rute ini utamanya tergantung pada difusi dari bentuk obat tak terionkan yang larut dalam lemak pada sel epitel kelenjar dan juga pH. Begitu pula ekskresi obat pada air susu, karena sifatnya lebih asam daripada plasma. Nonelektrolit (misal etanol dan urea) secara cepat masuk ke air susu dan konsentrasinya sama dengan di plasma, tergantung pada pH air susu.  
(Dandan & Brunton, 2014).

## DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, DJ. 2003. *Burger's medicinal chemistry and drug discovery*. USA: John Wiley & Sons Inc. 6<sup>th</sup> ed, Vol.2.
- Ahmad, A. 2012. *Pendekatan Biokimia dan Medisinal Senyawa Kimia Obat*. Makassar: Dua Satu Press.
- Katzung, B, dan Trevor, A. 2014. *Basic and clinical Pharmacology*. US: Mc-Graw Hills, 13<sup>th</sup> edition.
- Dewick, PM. 2006. *Essentials of Organic Chemistry*. For students of Pharmacy, medicinal chemistry and biological chemistry. England: John Wiley & Sons Ltd.
- Dandan, RH. dan Brunton, LL., 2014. *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. US: Mc Graw-Hill Education. 2<sup>nd</sup> edition.
- Erhardt, PW. 2006. *Drug discovery and development*. Medicinal chemistry in the new Millennium: a glance into the future. Canada: John Wiley & Sons.
- Harmita, KD, Hayun, Yahdiana, H. 2011. *Buku Ajar Kimia Medisinal*. Jakarta: EGC.
- Lemke, TL, Williams, DA, Roche, VF, Zito, SW. 2013. *Foye's principal of medicinal chemistry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 7<sup>th</sup> ed.
- Siswandono, Soekardjo, B. 1995. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Soekardjo, B. & Siswandono. 1998. *Prinsip-prinsip rancangan obat*. Surabaya: Airlangga University Press.



# **BAB 3**

## **ASPEK FISIKO-KIMIA OBAT**

*Oleh Sri Rahayu Dwi Purnaningtyas*

### **3.1 Pendahuluan**

Aspek fisiko kimia obat adalah sifat fisika kimia obat yang menggambarkan karakteristik obat sebagai penentu kemampuan obat berpenetrasi menembus barrier dan mencapai reseptor di seluruh tubuh.

Sebagian besar obat merupakan senyawa kimia organik yang mempunyai bentuk molekul. Molekul obat dapat berinteraksi dengan struktur biologis, biomolekul dan molekul kecil lainnya. Beberapa sifat kimia fisika yang berhubungan dengan aktivitas biologis dan penting dalam rancangan obat antara lain adalah ionisasi, kelarutan, pembentukan kelat, potensial redoks, tegangan permukaan, aspek stereokimia, struktur elektronik dan ikatan kimia

### **3.2 Ionisasi**

Pada umumnya obat dalam bentuk tidak terionisasi agar dapat memberikan aktivitas biologisnya, tetapi ada pula yang aktif dalam bentuk ionnya. Ionisasi sangat penting dalam hubungannya dengan proses transport obat dan interaksi obat-reseptor. (Siswandono ; Soekardjo, 1998)

#### **3.2.1 Obat yang Aktif dalam Bentuk Tidak Terionisasi**

Sebagian besar obat bersifat asam atau basa lemah, bentuk tidak terionisasinya dapat memberikan efek biologis. Hal ini dimungkinkan bila kerja obat terjadi di membrane sel atau di dalam sel.

Contoh : **fenobarbital**, merupakan turunan asam barbiturate yang bersifat asam lemah, bentuk tidak terionisasinya yang dapat menembus sawar darah otak , menimbulkan efek penekan fungsi sistem saraf pusat dan pernapasan.

Obat modern sebagian besar bersifat elektrolit lemah, yaitu asam atau basa lemah. Derajat ionisasi atau bentuk ionisasi dan tidak terionisasinya ditentukan oleh nilai pKa dan satuan pH lingkungan.

Hubungan antara pKa dan fraksi obat terionisasi dan yang tidak terionisasi dari obat yang bersifat asam dan basa lemah, dinyatakan melalui persamaan Henderson-Hasselbach sebagai berikut

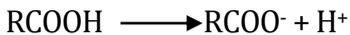
Untuk **asam lemah** :

$$pKa = pH + \log C_u / C_i$$

$C_u$  : fraksi asam yang tidak terionisasi

$C_i$  : fraksi asam terionisasi

Contoh :



$$pKa = pH + \log ( RCOOH ) / ( RCOO^- ) ( H^+ )$$

Untuk **basa lemah** :

$$pKa = pH + \log C_u / C_i$$

$C_u$  : fraksi basa yang tidak terionisasi

$C_i$  : fraksi basa terionisasi

Contoh :



$$pKa = pH + \log ( RNH_3^+ ) / ( RNH_2 )$$

Perhitungan bentuk terionisasi dan takterionisasi fenobarbital pada berbagai macam pH dapat dilihat dalam tabel berikut : (Siswandono ; Soekardjo, 1998)

**Tabel 3.1.** Perhitungan bentuk terionisasi dan tak terionisasi fenobarbital pada berbagai macam pH

pH	Persen Tak Terionisasi	Persen Terionisasi
2,0	100,0	0,00
4,0	99,99	0,04
6,0	96,17	3,83
7,0	71,53	28,47
8,0	20,00	79,93
10,0	0,25	99,75
12,0	0,00	100,00

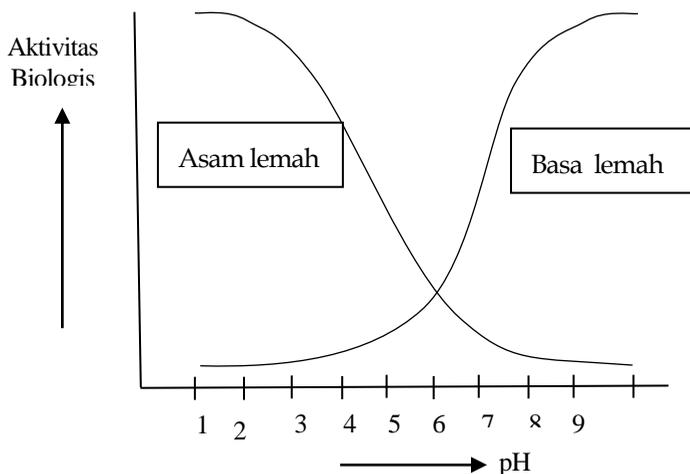
(Disadur dari **Foye WO**, Ed, *Principles of Medicinal Chemistry*, 3<sup>th</sup> ed, Philadelphia; Lea & Febiger, 1989, hal. 28)

pH yang berubah dapat berpengaruh pada sifat kelarutan dan koefisien partisi obat. Garam dari senyawa yang bersifat asam atau basa lemah, bentuk tidak terionisasinya mudah diabsorpsi oleh saluran cerna, dan aktivitas biologis sesuai dengan kadar obat bebas yang terdapat dalam cairan tubuh. (Foye, 1989)

Meningkatnya pH pada obat yang bersifat **asam lemah**, sifat ionisasinya bertambah besar, bentuk tak terionisasi bertambah kecil, sehingga jumlah obat yang menembus membran biologis semakin kecil. Akibatnya, kemungkinan obat untuk berinteraksi dengan reseptor semakin rendah dan aktivitas biologisnya semakin menurun.

Meningkatnya pH pada obat yang bersifat **basa lemah**, sifat ionisasinya bertambah kecil, bentuk tak terionisasi bertambah besar, sehingga jumlah obat yang menembus membran biologis bertambah besar pula. Akibatnya, kemungkinan obat untuk berinteraksi dengan reseptor bertambah besar dan aktivitas biologisnya semakin meningkat. (Doerge, 1982)

Hubungan perubahan pH dengan aktivitas biologis senyawa yang bersifat asam dan basa lemah dapat dilihat pada gambar 3.1



**Gambar 3.1.** Hubungan perubahan pH dengan aktivitas biologis pada obat yang bersifat asam lemah dan basa lemah.

(disadur dari **Doerge RF**, Ed., *Wilson and Gisvol's Textbook of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 8<sup>th</sup>, Philadelphia, Toronto; b.B, Lippincott Company, 1982, hal. 89, dengan modifikasi)

### 3.2.2 Obat yang Aktif dalam Bentuk Ion

Beberapa senyawa aktivitas biologisnya makin meningkat bila derajat ionisasinya meningkat. Hal ini dikarenakan kesulitan bentuk ion untuk menembus membrane biologis diduga bahwa senyawa tipe ini memberikan efek biologis di luar sel. (Siswandono ; Soekardjo, 2008)

## 3.3 Kelarutan

Kelarutan obat merupakan fungsi dari beberapa parameter molekuler diantaranya : ionisasi, struktur dan ukuran molekul, stereokimia dan struktur elektronik lain yang terlibat dalam

interaksi antara solut dan solven. Kelarutan merupakan sifat penting dari molekul obat karena obat hanya dapat berinteraksi dengan reseptor bila dalam bentuk larutan.

Reaksi kimia terjadi pada molekul kecil yang terlarut dalam fase air atau makromolekul terdispersi dalam fase air. Membran plasma, organela membran merupakan lipid alami yang bersifat melarutkan molekul hidrofobik non polar.

Senyawa obat melarut dalam air dan lemak dengan cara yang berbeda :

1. Air membentuk ikatan hidrogen dengan ion atau senyawa polar non ionik melalui gugus-OH, -NS, -SH atau C=O atau dengan pasangan elektron bebas pada atom N atau O.
2. Pelarut non polar (lemak) membentuk ikatan dengan senyawa nonpolar sehingga terjadi interaksi hidrofobik dan ikatan van der Waals.

### **3.4 Pembentukan Kelat**

Kelat merupakan senyawa hasil kombinasi gugus donor elektron dengan ion logam, membentuk suatu struktur cincin.

Gugus – gugus kimia yang dapat membentuk kelat antara lain gugus amin primer, gugus amin sekunder dan gugus amin tersier, oksim, imin, imin tersubstitusi, tioeter, keto, tioketo, hidroksil, tioalkohol, karboksilat, fosfonat dan sulfonat.

Ligan merupakan senyawa yang mengandung atom yang bersifat donor elektron, seperti S, N dan O. Ligan dapat berikatan dengan logam membentuk cincin (kelat).

Ligan – ligan yang digunakan untuk antidotum keracunan logam berat atau untuk pengobatan yang lain, dapat menimbulkan toksisitas cukup besar, karena mengikat logam lain yang justru diperlukan untuk fungsi fisiologis normal. Oleh karena itu penggunaan ligan sangat selektif.

### 3.5 Potensial Redoks

Reaksi redoks adalah perpindahan elektron dari satu atom ke atom molekul yang lain. Tiap reaksi pada organisme hidup terjadi pada potensial redoks optimum sehingga diperkirakan bahwa potensial redoks senyawa tertentu berhubungan dengan aktivitas biologisnya.

Potensial redoks adalah ukuran kuantitatif kecenderungan senyawa untuk memberi dan menerima elektron.

Hubungan kadar oksidator dan reduktor ditunjukkan oleh persamaan **Nernst** sebagai berikut:

$$E_h = E_{\alpha} - 0,06/n \times \log (\text{Oksidator})/ (\text{Reduktor})$$

$E_h$  : potensial redoks yang diukur

$E_{\alpha}$  : potensial redoks baku

$n$  : jumlah elektron yang dipindahkan

0,06 : tetapan termodinamik pemindahan 1 elektron ( 30<sup>0</sup> C)

Pengaruh potensial redoks tidak dapat diamati secara langsung karena hanya berlaku untuk sistem keseimbangan ion tunggal yang bersifat reversibel. Reaksi pada sel hidup merupakan reaksi yang serentak, termasuk oksidasi ion dan non ion, ada yang bersifat reversible ada pula yang ireversibel.

Hubungan potensial redoks dengan aktivitas biologis secara umum hanya terjadi pada senyawa dengan struktur dan sifat fisik yang hampir sama. Pada sistem interaksi obat secara redoks, pengaruh sistem distribusi dan faktor sterik sangat kecil.

### 3.6 Tegangan Permukaan

Kemampuan obat menembus membran sangat penting, aktivitas biologi juga bisa dipengaruhi oleh aktivitas permukaan. Reaksi farmakologi bisa terjadi di permukaan biologis atau

antarmuka. Energi pada permukaan sangat berbeda dengan dalam larutan karena adanya gaya intermolekular khusus.

Membran merupakan permukaan terluas, membungkus semua sel dan organela sel (nukleus, mitokondria, dll). Makromolekul terlarut seperti protein juga mempunyai luas permukaan yang besar (dalam 1 ml serum darah manusia, luas permukaan protein adalah  $\pm 100\text{m}^2$ ).

Surfaktan adalah suatu senyawa yang dapat menurunkan tegangan permukaan. Struktur surfaktan terdiri dari dua bagian yang berbeda, yaitu bagian yang bersifat hidrofilik atau polar dan bagian lipofilik atau non polar, sehingga dikatakan surfaktan bersifat amfifilik.

Bila surfaktan dimasukkan ke air maka pada permukaan akan terjadi bagian non polar berorientasi ke fasa uap, sedang bagian polar berorientasi ke fasa air. Bila surfaktan dimasukkan kedalam campuran pelarut polar dan non polar, maka pada batas cairan polar dan non polar, bagian non polar berorientasi ke pelarut non polar, sedang gugus polar berorientasi ke pelarut polar.

Berdasarkan hal tersebut, diketahui bahwa sifat fisika kimia obat dan struktur permukaan mempengaruhi aktivitas biologi.

Contoh obat dengan aktivitas permukaan : deterjen antimikrobia dan desinfektan, keduanya bekerja dengan cara berinteraksi dengan membran biologis

Senyawa amfifilik (mempunyai gugus hidrofilik maupun hidrofobik) akan terkonsentrasi pada permukaan sehingga mempengaruhi sifat permukaan pada antarmuka. Dengan cara ini deterjen amfifilik (melalui ikatan hidrogen dengan air dan interaksi nonpolar dengan fase organik) menjaga orientasi yang memastikan energi potensial terendah pada permukaan.

Konsentrasi di mana agregat molekul (micelles) ini terbentuk disebut *critical micellar concentration*, dapat ditentukan dengan mengukur difraksi cahaya sebagai fungsi konsentrasi

(difraksi akan meningkat tajam saat micelles terbentuk). Bila didispersikan dalam minyak, micelles yang terbentuk berkebalikan. Sifat molekul amfifil ini menjelaskan bagaimana sabun dapat mendispersikan partikel nonpolar dalam air.

### **3.7 Aspek Stereokimia Kerja Obat**

Reseptor obat bisa berupa makromolekul biologis yang asimetrik dan aktif optik (seperti protein, polinukleotida atau glikolipid). Obat-obat yang berinteraksi dengan reseptor di atas umumnya mempunyai stereokimia tertentu. Salah satu stereoisomer senyawa yang sama bisa aktif farmakologis, sedang stereoisomer lain inaktif. Penemuan pertama oleh L. Pasteur (1860), (+) dan (-) asam tartrat menunjukkan aktivitas antifungi yang berbeda.

Komplementaritas antara obat asimetrik dengan reseptor asimetriknya berperan penting dalam aktivitas obat. Metabolisme obat juga bisa terjadi secara stereoselektif. Contoh: hidrosilasi mikrosomal diazepam menghasilkan (S)-N-metiloksazepam (aktif).

### **3.8 Ikatan Kimia**

Aktivitas obat diawali dengan terjadinya interaksi obat dengan reseptor pada level atom. Ikatan anatar obat dan reseptor terjadi karena interaksi intermolekuler dan ikatan kimia.

Macam – macam ikatan kimia pada interaksi obat – reseptor :

#### **3.8.1 Ikatan Kovalen**

Ikatan kovalen merupakan ikatan yang kekuatannya paling besar (40-110kkal/mol) di antara ikatan obat – reseptor. Interaksi O-R melalui ikatan kovalen justru tidak diinginkan, karena interaksi akan terjadi dalam jangka panjang dan berpotensi toksisitas. Hanya reseptor tertentu membutuhkan interaksi melalui ikatan kovalen (enzim atau DNA), yaitu bila targetnya bersifat eksogen, misal bakteri, virus, parasit atau tumor.

### 3.8.2 Ikatan Ionik

Ikatan ionik adalah ikatan terbentuk antar ion dengan muatan berlawanan. Interaksi elektrostatisnya sangat kuat. Ikatan ionik terjadi di banyak tempat, berperan penting dalam aktivitas senyawa terionkan. Energi ikatan ionik adalah : 5 kkal/mol (tergantung muatan & jarak ikatan)

Misal : interaksi antara gugus karboksilat (muatan -) dengan amonium (muatan +). Gugus basa seperti : amina (dari arginin, lisin, histidin). Gugus asam seperti : asam karboksilat, fosfat, sulfonat (asam glutamat, aspartat)

### 3.8.3 Interaksi Dipol-dipol dan Ion - Dipol

Dipol dihasilkan dari ikatan antara 2 atom dgn elektronegativitas yg berbeda. Molekul yang mempunyai muatan parsial terpisah antara atom atau gugus fungsi, dapat saling berinteraksi (melalui interaksi dipol-dipol atau dipol dengan ion). Karena banyak gugus fungsi mempunyai momen dipol, interaksi dipol-dipol sering terjadi. Misal : gugus fungsi karbonil (C=O) mempunyai dipol karena atom C adalah elektropositif, O elektronegatif. Energi -1 hingga -7 kkal/mol.

### 3.8.4 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan interaksi elektrostatis antara pasangan elektron bebas pada heteroatom (N, O, S) sbg donor elektron, dengan atom H dari gugus -OH, -NH atau -SH. Kekuatan ikatan ini lemah dgn energi 7-40 kJ/mol.

Ikatan hidrogen penting untuk menstabilkan struktur melalui ikatan intramolekular. Misal : pada struktur  $\alpha$ -heliks protein dan pasangan basa DNA.

### 3.8.5 Interaksi Transfer Muatan

Kompleks transfer muatan terjadi antara molekul donor kaya elektron dan akseptor miskin elektron. Molekul donor adalah heterosiklik kaya elektron  $\pi$  (furan, pirol, thiofen), senyawa aromatis dengan substituen donor elektron, atau senyawa dengan pasangan elektron bebas. Molekul akseptor adalah sistem yang miskin elektron  $\pi$  seperti purin, pirimidin atau senyawa aromatis dengan gugus penarik elektron (ex. Asam pikrat).

Interaksi O-R sering melibatkan pembentukan kompleks transfer muatan. Misal : reaksi obat antimalaria klorokuin dengan reseptornya (DNA parasit), atau antibiotik yang berinteraksi dengan DNA. Energi transfer muatan sesuai dengan potensial ionisasi donor dan afinitas elektron dari reseptor (tidak  $>30$  kJ/mol).

### 3.8.6 Ikatan Van der Waals

Ikatan van der Waals bisa terjadi pada semua atom, berdasarkan polarisabilitas  $\diamond$  induksi asimetris awan elektron pada atom oleh nukleus atom tetangga. Ikatan van der Waals lemah, tapi gabungan beberapa ikatan vdW membentuk energi yg kuat.

### 3.8.7 Ikatan Hidrofobik

Gugus hidrofob menyebabkan molekul air berorientasi di sekitarnya energi tinggi. Bila 2 gugus hidrofobik berdekatan, molekul air akan berkurang (penurunan energi). Energi bebas ikatan hidrofobik (0,7 kkal/mol per interaksi CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). (Siswandono ; Soekardjo, 1998)

## DAFTAR PUSTAKA

- Doerge, R. 1982. *Wilson and Gisvol's Textbook of Organic and Pharmaceutical Chemistr.* 8th edn. Philadelphia: Lippincott Company.
- Foye, W. 1989. *Principles of Medicinal Chemistry.* 3rd edn. Philadelphia.
- Siswandono; Soekardjo, B. 1998. *Rancangan Obat.* 1st edn. Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono; Soekardjo, B. 2008. *KIMIA MEDISINAL.* 2nd edn. Airlangga University Press.



# BAB 4

## TARGET OBAT DAN MEKANISME KERJA OBAT

*Oleh Wahidin*

### 4.1 Pendahuluan

Penggunaan obat secara rasional dapat terlaksana apabila kualitas hidup sipengguna meningkat atau minimal bertahan. Kondisi ini bisa dicapai bila obat digunakan secara bertanggungjawab paling tidak memakai kriteria tepat target, tepat dosis, tepat indikasi, tepat cara penggunaan, tepat informasi dan lama pemberian.. Kriteria tersebut merupakan elemen asuhan kefarmasian (*pharmaceutical care*) yang harus dipastikan tersampaikan kepada setiap pengguna obat.

Pengaruh obat pada tubuh baik berupa efek yang diharapkan dan bermanfaat (efek terapi) atau efek yang tidak diharapkan (efek samping, efek toksik) cara kerja (mekanisme kerja) dan lokasi kerja (titik tangkap kerja obat itu merupakan kajian *farmakodinamik*. Sedangkan pengaruh tubuh pada obat merupakan proses yang dialami oleh obat selama berada dalam tubuh meliputi proses absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi merupakan kajian *farmakokinetik*. Absorpsi, distribusi dan ekskresi merupakan proses translokasi obat dari satu tempat ke tempat lain di dalam tubuh dengan menembus sawar (*barrier*) biologik berupa satu atau beberapa lapis membran sel.

Target obat dan mekanisme kerja obat. Target obat merupakan kajian target biologis yang menggambarkan interaksi obat reseptor dan protein aktif yang dipengaruhi oleh molekul obat sehingga dapat menghasilkan efek tertentu, sedangkan Mekanisme

Kerja Obat secara garis besar digolongkan menjadi dua, yaitu *kerja obat spesifik* dan *kerja obat tidak spesifik*.

## 4.2 Target Obat

Enzim merupakan salah satu target kerja obat pada tingkat molekuler terbanyak setelah reseptor. Beberapa enzim di antaranya adalah MAO A dan MAO B, prostaglandin-endoperoksida sintase (COX-1 dan COX-2), serta ionida-deiodinase yang merupakan enzim sebagai target aksi obat analgesik dan antidepresan trisiklik.

Target obat merupakan target biologis sering digunakan dalam kajian farmasi untuk menggambarkan protein aktif dalam tubuh yang aktivitasnya dimodifikasi oleh obat yang dapat menghasilkan efek tertentu berupa efek terapi yang diinginkan maupun efek samping yang tidak diharapkan, dalam hal ini target biologis sering disebut sebagai target obat yang merujuk pada target biologis secara farmakologi. Target obat paling umum dari obat yang beredar dipasaran yaitu protein dan asam nukleat.

Protein terdiri dari :

1. Reseptor terhubung–protein G.
2. Enzim terutama protein kinase, protease, esterase dan posfatase.
3. Kanal ion (kanal ion teraktivasi ligan dan kanal ion teraktivasi tegangan).
4. Reseptor inti.
5. Protein struktural seperti tubulin.
6. Protein transport membran (transporter).

Asam nukleat merupakan senyawa makromolekul biokimia yang kompleks, bobot molekul tinggi tersusun rantai nukleotida yang mengandung informasi genetik, asam nukleat yang umum adalah asam deoksiribonukleat dan asam ribonukleat, asam

nukleat ditemukan pada semua sel hidup serta pada virus. Fungsi asam nukleat sebagai penyimpan informasi genetik dan menurunkannya kepada keturunannya, hal inilah yang menentukan apakah makhluk itu menjadi manusia, hewan maupun tumbuh-tumbuhan, begitu juga susunan dalam sel, apakah sel tersebut menjadi sel otot atau sel darah.

### 4.3 Mekanisme Kerja Obat

**Mekanisme Kerja Obat** secara garis besar, digolongkan menjadi dua, yaitu *kerja obat spesifik* dan *kerja obat tidak spesifik*.

#### 4.3.1 Kerja obat yang spesifik

Obat yang bekerja spesifik bekerja melalui interaksi obat dengan reseptor spesifik, efeknya tergantung pada struktur kimia obat meliputi stereokimia, letak gugus fungsi dan distribusi elektronnya dan berkhasiat pada konsentrasi lebih kecil pada obat yang tidak aspesifik. Lokasi obat yang spesifik artinya memiliki lokasi target kerja obat untuk menimbulkan aksi farmakologi tertentu. Beberapa target kerja obat pada tingkat molekuler, antara lain pada *reseptor, kanal ion, enzim, dan molekul kecil*.

*Reseptor* adalah kelompok target kerja obat terbesar: 44% dari target kerja obat pada manusia adalah reseptor dan 19% diantaranya adalah reseptor yang menggandeng protein G (GPCRs). Reseptor protein G juga merupakan target obat-obatan antihipertensi dan antialergi.

*Kanal ion*, yang merupakan salah satu kelas target obat terbesar, paling sering menjadi target obat-obatan hipnotis dan penenang.

Kelas target obat terbesar berikutnya (reseptor tirosin kinase, seperti ABL) digolongkan sebagai *enzim*. Enzim adalah kelompok protein target terbesar kedua pada genome manusia, dengan 124 gen penanda target, setara 29% dari seluruh target kerja obat pada manusia. Hidrolase (EC 3) adalah kelas target kerja obat yang paling lazim atau 42% dari seluruh target kerja obat

pada enzim manusia. Kelas target kerja obat berikutnya adalah oksidoreduktase (EC 1) dan transferase (EC 2), yang setara dengan 27% dan 19% dari seluruh target kerja obat pada enzim manusia. Selain itu, mayoritas (78%) dari target enzim adalah protein larut, bukan protein yang berhubungan dengan membran. Obat-obatan antiinflamasi umumnya bekerja pada target enzim; misalnya melalui target enzim siklooksigenase 1 dan siklooksigenase 2, yang termasuk pada keluarga oksidoreduktase dan menjadi target asam asetilsalisilat. Target kerja obat lainnya pada enzim adalah polimerase DNA, enzim konversi angiotensin, dan monoamino oksidase.

Protein transporter adalah kelas target paling umum dengan 67 gen penanda target yang mewakili 15% dari target kerja obat pada manusia. Protein-protein ini membantu gerakan substrat tertentu seperti ion, zat gizi, dan metabolit untuk melintasi selaput lipid. Kategori ini meliputi kanal ion teraktivasi voltase, transporter aktif, dan pembawa cairan yang biasanya menjadi target obat-obatan antihipertensi, diuretika, anestesia, dan anti-aritmia. Kanal ion teraktivasi voltase (yang biasanya menjadi target obat bius dan obat anti-aritmia) adalah tipe target kerja obat transporter yang paling umum.

#### **4.3.2 Kerja obat yang tidak spesifik**

Kerja Obat yang tidak spesifik yaitu obat yang tidak dapat bekerja dengan reseptor spesifik tetapi berinteraksi dengan struktur lipofil organisme atau struktur membran sehingga fungsi struktur membran dapat berubah, bekerja pada dosis yang relatif besar, dapat menimbulkan efek yang mirip sekalipun strukturnya berbeda, tidak banyak berubah pada modifikasi yang besar, hasiatnya berhubungan erat dengan sifat lipofilnya mempunyai koefisien distribusi berbeda. Sebagai contoh dalam pengobatan yaitu obat anestetika, inhalasi, desinfektan.

### 4.3.3 Interaksi Kerja Obat

Sebagian besar obat berikatan dengan suatu reseptor, reseptor dapat berinteraksi dengan suatu ligan, antara lain: hormon-hormon endogen dan neurotransmitter, atau agen-agen pengatur lainnya. Pada umumnya obat atau ligan dapat bertindak sebagai agonis dan antagonis. Agonis merupakan analog hormon endogen dan neurotransmitter, artinya agonis menimbulkan suatu efek biologis, meskipun efek yang ditimbulkannya bisa bersifat menstimulasi atau menghambat.

Agonis yang berbeda mengaktifkan reseptor dengan tingkat efektivitas yang berbeda pula. Agonis yang menyebabkan atau menstabilkan proses konformasi yang kurang produktif disebut *agonis parsial*. Sebaliknya, obat-obatan antagonis adalah agen-agen yang menghambat efek-efek yang diperantarai oleh reseptor setelah dipicu oleh hormon, neurotransmitter, atau obat-obat agonis melalui persaingan untuk mendapatkan reseptor.

Obat-obat antagonis adalah penghambat kompetitif bagi agonis dalam mendapatkan reseptor. Namun, baru-baru ini, agen-agen antagonis ditemukan memiliki aktivitas intrinsik negatif, atau bertindak bertolak-belakang dengan agonis dan menurunkan aktivitas reseptor “basal” (tidak tergantung agonis atau *constitutive*). Sebagian antagonis menjadi perantara efek melalui interaksi dengan lokasi *alosterik* lain, bukan di tempat berikatannya suatu agonis aslinya (lokasi *ortosterik*).

Reseptor merupakan suatu molekul protein di dalam atau pada membran sel yang fungsinya untuk berinteraksi dengan pembawa pesan kimia endogen di dalam tubuh (hormon, neurotransmitter, mediator kimia bagi sistem kekebalan tubuh, dan lain-lain) sehingga dapat memicu respons sel. Reseptor membantu mengoordinasikan respons dari sel-sel tubuh. Obat-obatan yang digunakan dalam dunia kedokteran memanfaatkan ‘sensor’ kimia ini-baik dengan cara merangsangnya (obat-obatan ini disebut agonis) atau dengan mencegah mediator endogen atau agonis

untuk menstimulasi respons (obat-obatan ini disebut antagonis). Terdapat 4 jenis reseptor berdasarkan perbedaan letaknya di membran sel dan transduksi sinyal. Reseptor tersebut adalah:

1. Reseptor yang terganggu protein G (GPCR): protein pengikat nukleotida guanin), juga dikenal sebagai protein metabotropik;
2. Reseptor yang terkait dengan kanal ion; juga dikenal dengan reseptor ionotropik atau kanal ion teraktivasi ligan;
3. Reseptor yang memengaruhi transkripsi gen;
4. Reseptor yang terkait dengan enzim (misal, kinase, guanilat siklase, dll); reseptor ini kemungkinan besar memicu kinase di dalam sel.

#### **4.3.4 Interaksi obat-reseptor**

Interaksi obat ialah modifikasi aksi obat (dalam besaran, durasi atau keduanya) yang ditimbulkan oleh obat lain atau zat (yang ada di dalam makanan) yang masuk ke dalam tubuh sebelum, bersamaan atau sesudah penggunaan obat.

Interaksi obat dapat meningkatkan efek obat atau dapat juga menurunkan efek obat pertama. Interaksi dapat terjadi pada tahap-tahap kinetik obat (interaksi farmakokinetik) atau dapat juga terjadi pada tahap-tahap aksi obat (interaksi farmakodinamik). Interaksi farmakokinetik dapat terjadi pada tahap absorpsi obat, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat. Interaksi farmakokinetik dapat terjadi antara obat (zat aktif) dengan zat yang bersifat *innert* (zat inaktif). Interaksi farmakodinamik hanya timbul jika obat yang berinteraksi mampu menimbulkan efek sehingga antara keduanya dapat saling memperkuat efek (sinergistik aditif dan potensiasi) atau justru saling menghambat (antagonistik).

#### **4.3.5 Aksi obat**

1. Terjadi karena interaksi antara obat dengan enzim, reseptor dan molekul lain dalam tubuh.
2. Bila obat berikatan dengan molekul endogen dan eksogen akan terjadi perubahan atau hambatan aktivitas biologis dari molekul endogen dan eksogen.
3. Efektivitas obat dalam membawa perubahan (efek terapi) tergantung pada banyaknya obat yang terikat dengan molekul target dan stabilitas dari senyawa kompleks obat-molekul target yang terbentuk.
4. Aksi obat berkaitan langsung dengan konsentrasi obat dalam media cair yang kontak dengan molekul target.
5. Faktor yang mempengaruhi konsentrasi dalam cairan biologis dibagi menjadi fase farmakokinetika & fase farmakodinamika.

#### **4.3.6 Aksi dan Efek Obat**

Jika suatu obat (dengan dosis tertentu) diberikan kepada seorang individu, maka dapat timbul efek (pengaruh obat pada tubuh) atau respon (tanggapan tubuh pada pemberian obat) pada individu orang itu. Dalam menimbulkan efek (respon) obat dapat beraksi melalui cara kerja atau mekanisme aksi yang tidak khas atau melalui mekanisme yang khas. Mekanisme aksi yang tidak khas timbul berdasarkan sifat fisiko kimia atau reaksi kimia. Manitol, suatu diuretika osmotik beraksi dengan cara menarik air dari jaringan yang menderita edema karena adanya perbedaan tekanan osmotik antara obat (di dalam saluran darah) dengan lingkungannya (jaringan). Antasida yang berisi  $\text{Al}(\text{OH})_3$  dan  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  beraksi berdasarkan reaksi kimia antara obat dengan asam lambung dalam terapi hiperasiditas.  $\text{Al}(\text{OH})_3$  dan  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  dengan  $\text{HCl}$  lambung membentuk garam  $\text{MgCl}_2$  (bersifat laxatif) dan  $\text{AlCl}_3$  (bersifat konstipatif) sehingga antara dua garam endapan itu dapat saling menghilangkan efek yang merugikan itu. Beberapa obat

beraksi berdasarkan aktivitas kimiawi oksidasi atau reduksi misalnya biru metilen dalam terapi methemoglobinemia yang mempercepat reduksi methemoglobin menjadi hemoglobin (Hb). Beberapa obat antiseptik(misalnya mercurochrome) beraksi dengan menimbulkan denaturasi protein mikroorganisme penyebab infeksi dan sel jaringan yang mengalami luka sehingga membentuk sawar pada luka. Partikel arang aktif beraksi dengan cara adsorpsi zat penyebab gangguan.

Sebagian besar obat beraksi melalui mekanisme spesifik (khas) dengan cara berinteraksi dengan protein tertentu yang juga *spesifik* baik berupa enzim, molekul pembawa ion-channel ataupun reseptor. Menyamaratakan istilah reseptor untuk semua jenis molekul protein sebagai sasaran (tempat aksi) obat dapat menyesatkan (*misleading*) karena pada kenyataannya reseptor sebagai sasaran aksi suatu obat nyata-nyata berbeda dari protein lain yang juga dapat merupakan sasaran obat seperti enzim, ion-channel atau molekul pembawa itu. Suatu reseptor harus ada (mempunyai) *agonis endogen* (dapat berupa transmittor, hormon atau zat endogen lainnya) yang secara fisiologis menstimulasi reseptor itu dalam pengaturan fungsi fisiologis tertentu.

#### **4.3.7 Aksi Obat dan Reseptor**

Dalam menimbulkan efek obat dapat beraksi dengan cara mengaktivasi atau memblok reseptor. Pemahaman tentang reseptor sebagai tempat obat beraksi terus berkembang seiring dengan perkembangan pemahaman tentang aksi obat pada tingkat biomolekular. Semula, reseptor difahami sebagai molekul sasaran aksi obat sehingga jika obat berikatan dengan molekul itu akan timbul efek. Oleh karena itu *Na<sup>+</sup>channel* pernah dianggap sebagai reseptor untuk anestetika lokal, enzim dihidrofolat reduktase pernah dianggap sebagai reseptor methotrexate dan molekul carrier untuk transport dopamin (pada membran vesikel penyimpanan NA dalam ujung saraf simfatis) pernah dianggap

sebagai reseptor untuk reserpin. Anggapan ini ternyata kurang tepat karena suatu reseptor harus mempunyai *agonis endogen* (berupa transmiter, hormon atau zat endogen lain) menstimulasi reseptor itu dalam pengaturan fungsi fisiologis tertentu.

Reseptor merupakan molekul protein makro pada membran sel, sitoplasma atau nukleus, yang konfigurasi strukturnya spesifik dan dapat diaktivasi oleh agonis spesifik pula sehingga menimbulkan efek. Reseptor juga dapat terikat oleh zat *ligand* (pengikat) lain tanpa harus menimbulkan efek terapi ikatan itu bisa mencegah aktivasi reseptor itu oleh agonis terkait (endogen dan eksogen), dan *ligand* itu merupakan antagonis. Jika reseptor berikatan dengan suatu agonis akan timbul rangkaian reaksi (biokimiawi, biofisik atau biomekanik) di dalam sel semedimikian rupa sehingga timbul efek. Reaksi itu dapat berlangsung sangat cepat (dalam beberapa milidetik) misalnya transmisi impuls pada sinapsis saraf atau pada *neuroeffector junction*, tetapi dapat juga terjadi sangat lambat (dalam beberapa jam atau hari) misalnya pada produksi hormon. Hal ini menunjukkan ada perbedaan tipe mekanisme interaksi obat dengan reseptor sampai timbul respon (efek) terkait.

Menurut Rang *et al* (2003) paling tidak ada 4 macam tipe reseptor atau rangkaian cara kerja obat melalui mekanisme interaksi reseptor, yaitu sebagai berikut:

- (1) Pengaturan membran untuk dapat dilewati (*permeabilitas*) oleh ion tertentu melalui aktivasi *ligand gated ion-channels* misalnya pada reseptor nikotik, GABA, dan glisin. Reseptor terkait *ion-channels* disebut *ionotropic receptors*. Seperti hanya *ion-channels* lainnya, *ligand gated ion-channels* juga terletak pada membran sel tetapi aktivasinya (pembukaan atau penutupan) terkait erat dengan stimulasi reseptor tertentu.
- (2) Melalui *intracellular messenger* atau aktivasi *G-protein coupled receptor* (GPCR) atau *metabotropic receptors*

misalnya reseptor- $\alpha$  dan  $\beta$ , serta r-M (reseptor muskarinik). Reseptor metabotropik terletak pada membran sel tetapi terkait dengan sistem efektor di dalam sel melalui protein-G.

(3) Aktivasi kinase oleh *kinase linked and related receptors*.

Ada banyak tipe reseptor yang mekanisme aksinya melibatkan domain intraseluler (misalnya enzim protein kinase, guanilat siklase, dan sebagainya). Reseptor untuk insulin, sitokin dan GF dan reseptor untuk natriuresis pada atrium dapat merupakan contoh reseptor itu.

(4) Aktivasi *nuclear receptors* yang mengatur transkripsi gena. Sebenarnya istilah *nuclear receptor* tidak tepat benar karena ada reseptor seperti itu lainnya yang letaknya di dalam sitosol, baru masuk ke dalam inti setelah berinteraksi dengan *ligand* terkait. Reseptor golongan ini di antara lain reseptor untuk hormon kortikosteroid dan tiroid.

#### 4.3.8 Fase farmakokinetik dan farmakodinamik

Fase farmakokinetik (*Pharmacokinetic Bioavailability*) obat meliputi ADME :

➤ Absorpsi ;

- a. Absorpsi obat melalui membran dan selaput jaringan dari saluran pencernaan (GIT).
- b. Absorpsi yang baik ditentukan oleh kelarutan obat dalam air dan keseimbangan antara gugus *hidrofil* (polar) dan *lipofil* (non-polar).
- c. Molekul netral lebih mudah diserap dari pada bentuk ion melalui membran.
- d. Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi obat : pH medium, koefisien partisi, dosis form obat, ukuran partikel obat, laju kelarutan obat (per oral sediaan padat, emulsi).

- Distribusi ;
  - a. Distribusi obat melalui sirkulasi darah, beberapa obat melalui limfa.
  - b. Obat ditransformasi dalam saluran darah dalam bentuk larutan obat atau bentuk ikatan dengan protein serum lazimnya albumin.

**Drug  $\rightleftharpoons$  drug - serum protein kompleks**

]

- c. Faktor-faktor yang mempengaruhi distribusi obat adalah kelarutan dan stabilitas obat dalam lingkungan biologis dalam darah.
- d. Metabolisme
- e. Ekskresi ; ekskresi obat melalui urin dan feses, dalam ginjal obat diekskresi dengan cara filtrasi glomerulus atau sekresi tubuler.

Persyaratan calon obat baru :

- a. Memiliki ADME yang baik / sempurna.
  - b. Efektif dalam penyembuhan.
  - c. Dalam dosis form yang akseptabel bagi pasien.
  - d. Tidak toksis.
  - e. Tidak teratogenik atau mutagenik.
  - f. Dapat diproduksi dalam jumlah yang cukup.
  - g. Tidak mahal.
  - h. Bebas paten.
- Ekskresi
 

ADME dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam cairan biologis, struktur kimia, pola makan dan lain-lain.

## **4.4 Perkembangan ilmu dari beberapa peneliti dalam perkembangan bidang farmakologi dasar sehingga mendorong berkembangnya ilmu farmakologi.**

### **4.4.1 J.N. Langley (1852-1925) dan Sir Henry Dale (1875-1968)**

Sebagaimana kita ketahui, neurotransmitter merupakan perantara transfer informasi dari satu sel saraf ke sel saraf lain atau dari sel saraf ke efektor melalui proses transmisi sinaptik. Asal usul dari konsep transmisi sinaptik kimia tadi dikaitkan dengan Jhon Neuport Langley, seorang tokoh kenamaan Inggris dalam sejarah fisiologi/farmakologi. Pada tahun 1901, ia menetapkan bahwa ekstrak adrenomedula (yang mengandung epinefrin dan norepinefrin) menimbulkan respon yang berbeda pada jaringan yang berbeda pula, sama seperti respon yang ditimbulkan oleh stimulasi saraf simpatik.

Dalam gelombang penemuan ini, pada tahun 1905 Langley menyatakan bahwa "*receptive substance*" merupakan lokasi aksi mediator-mediator kimia yang dilepaskan oleh simulasi saraf. Langley menjadi dikenal karena penemuannya tadi, meskipun sebenarnya konsep transmisi kimia telah diusulkan oleh Thomas Renton Elliott (1877-1961), seorang mahasiswa Langley yang tidak memperoleh banyak mendapat dukungan.

Walaupun informasi terkait lainnya yang didapatkan dari berbagai eksperimen seperti yang dilakukan oleh Elliott dan Dicon tidak akan muncul lagi hingga 15 tahun yang akan datang, pemahaman lebih mendalam tentang mekanisme yang terlibat dalam transmisi sinaptik dipicu oleh "penelitian terapan" yang dilakukan oleh Sir Henry untuk Wellcome Laboratories dari tahun 1904 hingga 1914.

Perusahaan induk dari Wellcome Laboratories didirikan pada tahun 1894 oleh Henry Wellcome, seorang ahli obat yang

terlatih di Amerika, untuk memproduksi antitoksin serum untuk keperluan pemakaian klinis. Kemudian, pada tahun 1895, Wellcome mendirikan Research Laboratories. Cabang kedua dari perusahaan ini diperuntukan bagi pelaksanaan penelitian orisinil dan dipisahkan dari subdivisi komersil.

#### **4.4.2 Ulf von Euler, Julius Axelrod, dan Sir Bernard (1904-1956)**

Seperti yang disebutkan sebelumnya, konsep transmisi kimia sebenarnya telah diusulkan oleh seorang mahasiswa yang bernama Thomas Elliott. Pada Tahun 1904, Elliott melaporkan bahwa adalah suatu kesamaan yang jelas antara aksi epineprin (adrenalin) dengan stimulasi saraf simpatik. Pada Tahun 1910, Barger dan Dale menciptakan istilah *amine sympathomimetic* untuk menandai aksi sejumlah amina yang menimbulkan respons fisiologi yang hampir sama dengan respons yang ditimbulkan oleh stimulasi saraf simpatik.

#### **4.4.3 Penemuan Reseptor Protein G**

Alfred G. Gilman adalah seorang pakar farmakologi dan biokimia Amerika. Ia mendapatkan Piala Nobel tahun 1994 dibidang Fisiologi atau Kedokteran bersama dengan Martin Rodbell setelah mereka menemukan protein G. *Protein G* adalah perantara yang sangat penting antara aktivasi reseptor (GPCR) ekstrasel diselaput sel dan aksi-aksinya didalam sel pada tahun 1960-an, Rodbell terlibat dalam pensinyalan sel (*cel signaling*). Gilman-lah yang sesungguhnya menemukan protein-protein yang berinteraksi dengan GTP untuk memulai kaskade sinyal didalam sel.

#### **4.4.4 Earl Wilbur Sutherland, Jr. (1915-1974)**

Penemuan adenosina monofosfat (AMP) siklik dan adenilat siklase oleh Sutherland mungkin menjadi penanda dimulainya sejarah penelitian tentang reseptor-reseptor yang berpasangan

dengan protein G. Hal ini diikuti oleh usulan penggunaan *intermediate transducer* untuk menghubungkan reseptor yang berbeda-beda kesatu efektor yang sama (yakni adenilil siklase) dan identifikasi protein G Heterotrimerik, Gs. Jadi, Hidrolisis GTP ditemukan bisa membantu protein G Heterotrimerik bergabung dengan reseptor untuk aktivasi atau untuk menghambat enzim dan saluran-saluran ion sehingga agen-agen eksternal bisa mengatur fisiologi sel. Maka, siklik ANP menjadi "*second messenger*."

Pada tahun 1958 Sudherland menemukan sesuatu yang membuatnya mendapatkan Piala Nobel pada tahun 1971 dibidang Fisiologi atay Kedokteran untuk penemuan yang berkaitan dengan mekanisme aksi hormon. Pada saat itulah Sudherland mengisolasi suatu senyawa yang belum dikenal sebelumnya, yakni adenin monofosfat siklik (cAMP) dan membuktikan bahwa cAMP berperan sebagai perantara dalam berbagai hormon. Kemudian, ia menunjukkan bahwa fosforilase dinonaktifkan melalui defosforilasi dan diaktifkan melalui fosforilasi. Dia juga menemukan suatu faktor stabil panas yang dihasilkan sebagai reaksi terhadap epinevrin dan glukagon yang efeknya hampir sama secara *in vitro*. Kinase tergantung **cAMP** (*cAMP-dependen kinase*) pertama kali dijelaskan oleh Krebs dan Fischer pada tahun 1968 dan berhasil meraih hadiah Nobel tahun 1992.

Rodbell Birnbaumer, dan kawan-kawan menciptakan penemuan yang mengejutkan bahwa satu ligan pengatur (reseptor agonis) tidaklah cukup untuk mengaktifkan adenilil siklase. Suatu hormon tidak dapat mengaktifkan enzim ini jika tidak terdapat guanosin trifosfat (GTP). Pengamatan penting ini telah terabaikan selama lebih dari satu dekade karena kontaminasi preparasi membran dan ATP substrat dengan konsentrasi GTP yang cukup berdasarkan ketentuan. Akhirnya diketahui bahwa penghambatan aktivitas adenilil siklase oleh hormon juga tergantung kepada GTP.

#### **4.4.5 Penemuan Kanal Ion Kalsium**

Katz, Paul Fatt, dan Bernard Ginsborg merupakan perintis di bidang kanal ion kalsium, melalui penelitian pada sel-sel otot besar kepiting dan udang karang. Ketiga peneliti ini adalah anggota sebuah kelompok kecil yang beranggotakan pakar-pakar elektrofisiologi yang bertujuan untuk menjelaskan banyak aspek di bidang perkebangbiakan sel dan transmisi sinaptik. Meski demikian kanal kalsium bukanlah sumber perhatian utama di awal tahun 1950-an, meskipun kanal kalsium berperan penting dalam sirkuit neuromuskular yang paling sederhana sekalipun. Memang, penemuan  $\text{Ca}^{2+}$  tidak menarik banyak perhatian pada tahun 1950-an bahkan setelah beberapa tahun kemudian.

Fatt dan Katz menulis hasil penemuan mereka yang berjudul "*The Electrical Properties of Crustacean Muscle Fibres*" pada tahun 1953. Sesungguhnya, penemuan itu sendiri hanyalah suatu kebetulan. Penelitian yang mereka lakukan itu mengenai sifat elektrik pada transmisi hambatan dan meneliti potensi istirahat (*resting potential*), resistensi membran dan kapasitansi, hubungan arus dengan tegangan, serta dasar-dasar elektrogenesis.

Secara umum, keterlibatan secara efektif bidang farmakologi dalam pengembangan obat baru berkembang pada pertengahan kedua abad ke-20. Kemajuan pada era ini hampir sama dengan kemajuan yang terjadi pada disiplin-disiplin ilmu terkait yang menjadi landasan pengembangan farmakologi, yaitu biologi molekuler, biokimia, fisiologi, patologi, anatomi, dan pengembangan teknik-teknik serta peralatan analisis dan eksperimen.

#### **4.5 Struktur Substrat**

Enzim sebagai target kerja obat berhubungan dengan struktur substrat enzim. Sebagian besar obat yang bekerja pada enzim, 65% di antaranya mengalami katalisis pada lokasi aktif suatu enzim, bereaksi secara kimia dengan suatu kofaktor, atau

mengandung struktur kimia yang berhubungan dengan substrat. Beberapa antibiotika, termasuk antibiotika golongan penisilin, sefalosporin, dan karbapenen, bekerja pada serin tipe D-Ala-D-Ala-karboksiptidase dan menunjukkan kesamaan dengan struktur terminal D-Ala-D-Ala pada peptidoglikan bakteri.

Mekanisme aksi dari reaksi pembentukan dinding sel bakteri dimulai dari terikatnya polisakarida MurNac-GlcNac dengan peptida pertama. Perhatikan bahwa itu berakhir dalam dua D-Ala residu. Langkah pertama dalam reaksi transpeptidase melibatkan pengikatan enzim (enzim-OH) sampai akhir D-Ala-D-Ala dari rantai. Reaksi berlangsung ketika salah satu D-Alanin residu dilepaskan dan enzim jadi melakat pada ujung peptida. Pada langkah kedua, sebuah peptidoglikan yang berdekatan dengan struktur bercabang secara kovalen terkait dengan peptidoglikan pertama membentuk ikatan silang antara dua polisakarida. Hampir semua bakteri memiliki dinding sel dan mereka memiliki enzim transpeptidase yang mengatalisis reaksi ini. Aktivitas enzim ini dihambat oleh penisilin atau  $\beta$ -Laktam seperti antibiotika golongan penisilin dan sefalosporin.

Selain itu, semua antibiotika ini menjalani katalisis pada enzim dan menimbulkan asilasi serin di lokasi aktif. Demikian juga dengan penghambat  $\beta$ -laktamase (yang digunakan untuk mengatasi resistensi  $\beta$ -laktamase) juga menimbulkan asilasi  $\beta$ -laktamase pada serin lokasi aktif. Penghambat berbasis purin dan tirimidin yang merupakan contoh lainnya termasuk DNA dan RNA polimerase, fosfodiesterase, ribonukleosida-difosfat reduktase, adenosin deaminase, IMP dehidrogenase, ksantin oksidase, dan timidilat sintase. Untuk DNA dan RNA polimerase, sejumlah obat berbasis deoksinukleosida di kenal sebagai substrat untuk enzim, namun tidak mengandung ributil hidroksil yang sangat diperlukan sehingga dapat menghambat perpanjangan untai polinukleotida. Jadi, obat-obatan ini bersaing dengan nukleotida alami. Sulfonamida adalah analog struktural dari asam  $p$ -aminobenzoat

(yang merupakan substrat dari dihidropteroat sintase) dan bertindak sebagai penghambat PABA.

### **1. Penghambat Ireversibel Enzim**

Penghambat ireversibel sama-sama terikat ke suatu enzim, menimbulkan perubahan pada lokasi aktif enzim, dan tidak bisa diubah. Peran utama dari penghambat ireversibel ini diantaranya adalah mengubah residu asam amino yang diperlukan untuk aktifitas enzim. Penghambat ireversibel sering kali memiliki gugus fungsional reaktif, seperti aldehida, alkena, atau fenil sulfonat. Gugus elektrofilik ini bisa bereaksi dengan rantai samping asam amino. Komponen asam amino ini adalah residu yang mengandung rantai samping nukleofilik seperti gugus hidroksi atau gugus sulfhidril, misalnya asam amino serine, sistein, treonin, atau tirosin.

Pertama, penghambat ireversibel membentuk suatu kompleks non-kovalen yang reversibel dengan enzim (AI atau ESI). Kemudian, kompleks ini bereaksi untuk menghasilkan kompleks EI\* ireversibel. Kecepatan pembentukan EI\* ini disebut tingkat inaktivasi atau *kinact*. Pengikatan penghambat ireversibel bisa dihambat melalui persaingan dengan substrat atau penghambat reversibel kedua karena pembentukan EI bisa bersaing dengan ES.

Selain itu, sejumlah penghambat reversibel dapat membentuk produk-produk ireversibel dengan mengikat kuat ke enzim sasarannya. Penghambat yang mengikat kuat ini menunjukkan kinetika yang hampir sama dengan penghambat ireversibel kovalen. Seperti terlihat pada gambar 2.4, penghambat ini mengikat enzim di dalam suatu kompleks EI afinitas rendah dan kemudian menjalani pengaturan ulang secara lambat sehingga membentuk kompleks EI\* yang terikat sangat kuat. Perilaku kinetik ini disebut *slow-binding* (pengikatan lambat). Pengikatan lambat sering melibatkan suatu perubahan karena enzim 'mereda' di sekitar molekul

penghambat. Beberapa contoh dari penghambat yang mengikat lambat ini diantaranya adalah *metotreksat* dan *alopurinol*.

Kebanyakan enzim yang dihambat secara ireversibel oleh obat dimodifikasi secara kovalen oleh obat-obat tersebut. Pada kasus lain, pengikatan terjadi begitu kuat sehingga penghambat tetap terikat selama beberapa jam atau bahkan beberapa hari, dan ikatan ini dianggap ireversibel secara fungsional.

## **2. Penghambat Enzim Siklooksigenase**

Penemuan senyawa analgesik yang bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase dimulai dari penggunaan secara empiris kulit batang tanaman Willow di Mesir pada tahun 1500 sebelum masehi, kemudian Hipokrates meresepkan obat yang sama untuk nyeri dan demam sejam 400 Sebelum Masehi. Reverend Edmund Stone pada tahun 1763 menyatakan *Willow Bark* bisa digunakan sebagai pengganti kulit batang Peru sebagai obat demam. Penggunaan berdasarkan kesamaan dalam hal rasa pahit.

## **3. Penghambat Reversibel**

Penghambat reversibel mengikatkan diri secara non-kovalen ke enzim. Berbagai jenis penghambatan bisa terjadi, tergantung pada apa penghambat tersebut mengikatkan diri. Interaksi non-kovalen antara penghambat dan enzim termasuk ikatan hidrogen, interaksi hidrofob, dan ikatan ion. Banyak ikatan lemah ini yang bergabung untuk menghasilkan pengikatan yang kuat dan spesifik. Bertentangan dengan substrat dan penghambat ireversibel, penghambat reversibel umumnya tidak menjalani reaksi kimia saat terikat ke enzim dan bisa dibuka dengan mudah melalui dilusi atau dialisis.

#### 4. Penghambat Nonkompetitif

Meskipun sebagian besar obat berbasis enzim merupakan penghambat lokasi aktif, sebagian adalah penghambat nonkompetitif yang tidak mengikatkan diri di lokasi aktif. Penghambat *reverse* transkriptase nonnukleosida (termasuk nevirapine) adalah contoh yang tepat. Analisis dengan kinetika kondisi pra-stabil menunjukkan bahwa penghambat non-nukleosida tidak mengganggu pengikatan nukleotida atau mengubah penyesuaian yang disebabkan oleh pengikatan nukleotida.

NNRTI menghambat reproduksi HIV lebih cepat pada siklusnya dari pada analog nukleosida/nukleotida atau penghambat protease, mencegah konversi RNA virus menjadi DNA, mengikatkan diri ke DNA, mengikatkan diri secara langsung ke *reverse transkriptase* (RT), serta menghambat aktivitas polimerase DNA yang tergantung RNA maupun yang tergantung DNA dengan menghancurkan lokasi katalitik enzim. Aktivitas neviramin tidak bersaing dengan *template* atau trifosfat nukleosida, HIV-2, dan polimerase DNA tertentu pada manusia.

NNRTI mengikatkan diri disuatu lokasi alosterik dan aktivitas ini memperlambat katalisis kimia sehingga katalisis kimia menjadi tahap paling lambat dalam reaksi ini. Sebaliknya, pada enzim yang takterhambat, perubahan penyesuaian akibat pengikatan nukleotida adalah tahap yang paling lambat. Ini merupakan suatu pelajaran dalam desain obat. Pengetahuan tentang nilai konstan kecepatan mikroskopis merupakan suatu keunggulan kompetitif bagi para pakar enzimologi yang sedang mengembangkan penghambat nonkompetitif sebagai obat. Dua penghambat bisa jadi memiliki  $K_i$  yang sama, namun jika salah satu memperlambat katalisis 10 kali lipat lebih dari penghambat lainnya, obat tersebut dianggap lebih kuat.

## 5. Penghambat Kompetitif

Penghambat kompetitif adalah senyawa-senyawa yang strukturnya hampir sama dengan substrat dan bersaing dengan substrat untuk mendapatkan lokasi aktif suatu enzim lalu membentuk suatu kompleks penghambat-enzim, Jika penghambat menempati lokasi aktif enzim, penghambat itu akan mencegah pengikatan substrat dan menghentikan pembentukan produk metabolik normal. Penghambat mengikat enzim secara reversibel; oleh sebab itu, persaingan bisa dikurangi hanya dengan menambahkan substrat. Jika substrat yang ada mencukupi, kemungkinan molekul penghambat akan terikat menjadi kecil; dan reaksi enzim menunjukkan  $V_{max}$  normal. Jika nilai konstan Michaelis-Menten penghambat kompetitif ada,  $K_m$  akan naik.

Penghambatan kompetitif digunakan dalam terapi untuk mengobati pasien pada keracunan senyawa metanol. Di dalam tubuh manusia, metanol akan diubah menjadi formaldehid merusak banyak jaringan. Akibat yang sering ditimbulkan adalah kebutuhan karena mata sangat sensitif terhadap formaldehid. Terapi keracunan metanol dapat menggunakan infusi etanol secara intravena; etanol bersaing secara efektif dengan metanol sebagai suatu substrat untuk alkohol dehidrogenase. Etanol juga merupakan substrat untuk alkohol dehidrogenase yang membentuk asetaldehid dan asetal. Infusi etanol secara intravena akan memperlambat pembentukan formaldehid sehingga sebagian besar etanol dapat diekskresi secara aman melalui urin.

Penggunaan obat-obatan terapi sebagai penghambat enzim tertentu akan menghambat jalur metabolik yang tidak diinginkan didalam tubuh. Oleh sebab itu, obat-obatan ini dinamakan anti-metabolik. Obat-obatan anti-bakteri, anti-virus, dan anti-tumor termasuk pada kelompok ini. Pemberian obat-obatan ini kepada pasien dapat menimbulkan toksisitas ringan

karena tidak banyak jalur metabolik kritis yang khas untuk tumor, virus, atau bakteri. Oleh sebab itu, obat-obatan yang membunuh organisme ini biasanya akan membunuh sel inang. Anti-metabolit adalah senyawa dengan perbedaan struktural yang akan berbeda dari substrat alami dan termasuk kepada kelompok penghambat enzim kompetitif. Obat-obatan sulfa, analog struktural dari asam amino, antagonis asam folat, analog purin, dan pirimidin termasuk pada kelompok penghambat enzim ini.

## 6. Sulfonamida

Sulfonamida adalah suatu antibiotika yang berguna dalam pengobatan infeksi saluran kemih. Sebagai suatu analog struktural dari asam p-aminobenzoat (PABA), sulfonamida dapat menghambat pertumbuhan bakteri dan memiliki struktur kimia yang mirip dengan PABA. PABA adalah suatu bagian struktural dari asam folat yang terdiri dari pteridin, asam p-aminobenzoat, dan asam glutamat. Beberapa jenis bakteri membutuhkan asam folat untuk pertumbuhan dan pembelahan.

Sebagai analog struktural dari asam p-aminobenzoat, sulfonamida adalah suatu penghambat yang kompetitif untuk **dihidrfolat sintase** bakteri. Dengan demikian, bakteri tidak akan mendapatkan folat yang dibutuhkan sehingga tidak bisa tumbuh dan membagi. Obat ini sangat toksik terhadap bakteri yang harus menyintesis asam folatnya sendiri. Karena manusia membutuhkan folat yang bersumber dari makanan, sulfanilamida tidak berbahaya pada dosis yang dapat membunuh bakteri.

## 7. Penghambat Nonkompetitif/Campuran

Penghambat nonkompetitif bekerja dengan cara mengurangi aktivitas enzim. Secara khusus, penghambatan

nonkompetitif adalah sejenis penghambatan campuran. Penghambat nonkompetitif memiliki afinitas yang seimbang dengan kompleks enzim substrat dan enzim.

Mekanisme penghambatan nonkompetitif menghambat model suatu sistem sedemikian rupa sehingga penghambat dan substrat harus mengikat diri ke enzim pada saat tertentu. Kompleks penghambat substrat enzim tidak akan pernah membentuk suatu produk, sementara itu kompleks ini harus diubah menjadi kompleks substrat enzim atau sebagai kompleks penghambat enzim.

Mekanisme yang paling lajim digunakan untuk penghambatan nonkompetitif di antaranya pengikatan terbalik penghambat nonkompetitif ke suatu lokasi alosterik enzim. Penghambat nonkompetitif ini harus mengikat secara langsung ke lokasi aktif suatu enzim. Penghambatan nonkompetitif berbeda dari penghambatan kompetitif karena beberapa hal, yaitu :

1. Pengikatan penghambat nonkompetitif tidak akan mencegah pengikatan substrat ke enzim seperti yang terjadi pada penghambat kompetitif.
2. Penghambatan nonkompetitif juga mencegah pembentukan produk.
3. Penghambatan nonkompetitif akan mengurangi kecepatan maksimum suatu reaksi enzim tanpa menimbulkan perubahan nyata pada afinitas pengikatan katalis untuk molekul substrat.

## **8. Reseptor Yang Menggandeng Protein G**

Reseptor yang menggandeng protein G (GPCR) berjumlah lebih 2% dari seluruh gen dalam genom manusia. GPCR dikenal Karena keterlibatannya dalam fungsi fisiologis,

## 4.6 Penutup

Target obat merupakan target biologis sering digunakan dalam kajian farmasi untuk menggambarkan protein aktif dalam tubuh yang aktivitasnya dimodifikasi oleh obat yang dapat menghasilkan efek tertentu berupa efek terapi yang diinginkan maupun efek samping yang tidak diharapkan, dalam hal ini target biologis sering disebut sebagai target obat yang merujuk pada target biologis secara farmakologi. Target obat paling umum dari obat yang beredar dipasaran yaitu protein dan asam nukleat. Meliputi ; Reseptor terhubung-protein G. enzim terutama protein kinase, protease, esterase dan posfatase, Kanal ion (kanal ion teraktivasi ligan dan kanal ion teraktivasi tegangan), Reseptor inti, Protein struktural seperti tubulin dan Protein transport membran (transporter).

Target obat merupakan kajian target biologis yang menggambarkan interaksi obat reseptor dan protein aktif yang dipengaruhi oleh molekul obat sehingga dapat menghasilkan efek tertentu, sedangkan **Mekanisme Kerja Obat** secara garis besar digolongkan menjadi dua, yaitu *kerja obat spesifik* dan *kerja obat tidak spesifik*.

*Farmakokinetika* mempelajari perjalanan obat selama berada di dalam tubuh atau proses yang dialami oleh obat di dalam tubuh yaitu absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi baik kualitatif maupun kuantitatif. Farmakokinetika mempunyai arti penting di dalam terapi misalnya dalam perencanaan resime obat yang sesuai untuk tiap keadaan penderita. Farmakokinetika juga penting artinya dalam memahami mengapa suatu dosis obat pada seseorang memberi hasil terapi yang memuaskan tetapi pada orang lain tidak efektif dan pada penderita lain lagi bahkan menimbulkan keracunan.

Seperti telah di bahas di dalam farmakodinamika, untuk dapat menimbulkan efek obat harus berada pada tempat obat

bereaksi (*site of action*) dalam kadar yang cukup. Untuk mencapai tempat itu obat harus mengalami perpindahan (translokasi) dari tempat obat diberikan ke dalam aliran darah (absorpsi) untuk selanjutnya diangkut (distribusi) sampai ke tempat obat beraksi. Proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam aliran darah disebut absorpsi. Di dalam darah, obat berada dalam keadaan seimbang antara obat bebas dan terikat oleh protein plasma. Kedua bentuk itu ikut aliran darah (distribusi) ke seluruh bagian tubuh, namun hanya obat bebas saja yang dapat sampai di tempat obat beraksi dan menimbulkan efek, baik sebagai efek yang diharapkan (efek terapi) atau efek yang tidak diharapkan (efeksamping dan efek toksik). Ditempat obat beraksi (*site of action*) obat berinteraksi dengan molekul sasaran (berupa enzim, reseptor atau ion *channel* atau melekul lain yang sesuai dan bersifat spesifik) lalu menimbulkan efek. Obat juga dapat mencapai jaringan tertentu tetapi tidak menimbulkan efek meskipun obat telah terikat oleh komponen sel jaringan itu. Jaringan itu dikenal sebagai jaringan penyimpan (misalnya jaringan lemak untuk fenobarbital).

Obat yang sampai pada organ tertentu (misalnya hepar) dapat mengalami perubahan secara biologi (biotransformasi) menjadi zat atau senyawa lain agar lebih mudah dikeluarkan (ekskresi) dari dalam tubuh. Proses biotransformasi atau metabolisme menghasilkan zat atau senyawa hasil ubahan (metabolit). Obat yang mencapai organ untuk ekskresi dapat diekskresi langsung atau baru diekskresi setelah dimetabolisme oleh hepar. Obat yang mencapai jaringan tertentu dan disimpan (deposisi) baru dimobilisasi jika kadar di dalam darah turun. Proses absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi berlangsung secara simultan artinya untuk mulai berlangsungnya suatu proses (misalnya biotransformasi) tidak harus menunggu selesainya proses yang mendahului (dalam hal ini absorpsi dan distribusi). Absorpsi, distribusi dan ekskresi merupakan proses

translokasi obat dari satu tempat ke tempat lain di dalam tubuh dengan menembus sawar (*barrier*) biologik berupa satu atau beberapa lapis membran sel.

Keseimbangan kinetika Obat, Perhitungan farmakokinetika sebenarnya lebih rumit karena faktor-faktor yang berpengaruh pada absorpsi, distribusi dan eliminasi obat pada seseorang tidaklah konstan (tetap) tetapi selalu berubah dari waktu ke waktu karena ada perubahan faktor biologik, misalnya aliran darah. Meskipun demikian untuk penyederhanaan perhitungan farmakokinetik seperti interpretasi data tentang perubahan kadar atau jumlah obat di dalam darah, serum, urin, dan cairan atau jaringan tubuh lainnya, perlu asumsi bahwa faktor yang berpengaruh pada kinetika obat itu tidak berubah. Oleh karena kadar obat di dalam tubuh berada dalam keseimbangan analisis farmakokinetika secara matematis dapat dilakukan berdasarkan pada perubahan dalam plasma akibat faktor waktu menggunakan model kompartemen.

Model satu kompartemen menguraikan hubungan kadar obat di dalam plasma dan jaringan dengan waktu, dari waktu ke waktu secara sederhana. Analisis farmakokinetika model satu kompartemen punya asumsi bahwa setelah pemberian, obat didistribusi ke seluruh bagian tubuh (sebagai satu ruangan yang berisi cairan tubuh) secara sama besar. Meskipun hal ini dapat menyederhanakan perhitungan, pada kenyataannya kadar obat dalam satu bagian tubuh tidak sama dengan bagian lain. Kadar obat selalu berada dalam keseimbangan dinamis artinya perubahan kadar obat di dalam plasma berakibat terjadinya perubahan kadar obat di tempat lain. Beberapa obat cepat mencapai keseimbangan kadar antara plasma dengan jaringan tetapi untuk obat lain hal itu terjadi secara lambat.

Analisis farmakokinetika model dua kompartemen berdasarkan fakta bahwa kecepatan distribusi obat ke dalam jaringan dipengaruhi oleh aliran darah ke dalam jaringan.

Berdasarkan vaskularisasinya, jaringan dapat dibagi menjadi dua kompartemen yaitu kompartemen sentral dan periferi. Kompartemen sentral meliputi jaringan yang punya aliran darah besar seperti ginjal, jantung, hati, otak, kelenjar adrenal dan paru. Jaringan ini cepat menerima distribusi obat tetapi juga cepat melepaskan obat ke dalam aliran darah. Kompartemen periferi meliputi jaringan dengan aliran darah lambat, lambat menerima distribusi obat dan lambat melepaskan obat itu ke dalam darah.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, D.J., (Ed). 2003. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Sixth Edition, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Foye, W.O., Lemke, T.L., & Williams, D.A. 2009. Principles of Medicinal Chemistry, 5 th ed., Lea & Febiger, Boston.
- Muschler, E. 1999. Dinamika Obat, Edisi V. Bandung: Penerbit ITB.
- Ngatidjan., Farmakologi Dasar., Bagian Farmakologi & Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada., Yogyakarta.
- Thomas, G. 2007. Medicinal Chemistry, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Syamsudin., Farmakologi Molekuler Mekanisme Kerja Obat pada Tingkat Molekul., Penerbit Buku Kedokteran.
- Wilson, C.O., Gisvolds, O., & Doerge, R.F., (Ed.). 2011. Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 12th Ed., Lippincott Co., Toronto.



# BAB 5

## SIGNAL TRANSDUCTION

*Oleh Dewi Ratih Tirto Sari*

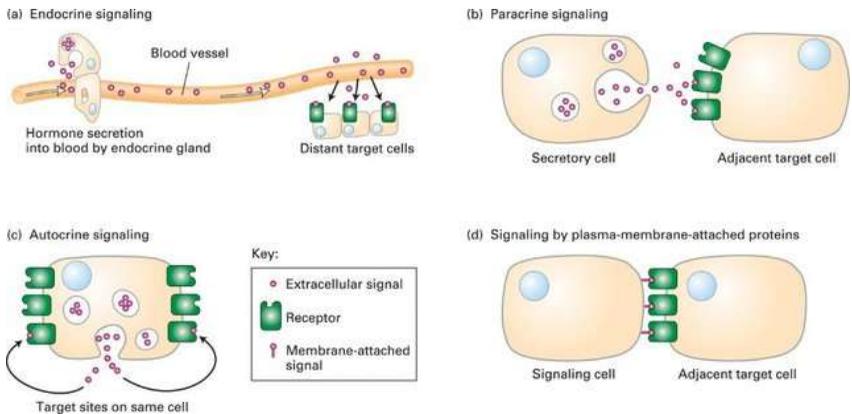
### 5.1 Pendahuluan

Pensinyalan sel (*cell signaling*) didefinisikan sebagai komunikasi antara sel, kelompok sel, sel dengan jaringan untuk menginformasikan kegiatan sel yang akan dilakukan sebagai bentuk respon sinyal dari luar. Pensinyalan sel meliputi deteksi stimuli atau molekul yang disekresikan pada permukaan membran plasma, mentransfer sinyal ke sitoplasma, mentransmisikan sinyal ke molekul efektor dan menurunkannya pada jalur pensinyalan baik dengan melibatkan mekanisme fosforilasi dan defosforilasi. Sedangkan transduksi sinyal (*signal transduction*) merujuk pada proses transmisi sinyal ekstraseluler baik sinyal fisik maupun kimia ke dalam sel melalui reseptor permukaan sel untuk menghasilkan suatu respon. Sinyal fisik dapat berupa sentuhan, tekanan, suhu, penglihatan dan lainnya. Sinyal fisik seperti panas, sentuhan, penglihatan direspon oleh sistem saraf yang menghasilkan *second messenger* dan menstimulasi keluar masuknya ion dan menyebabkan depolarisasi membran plasma. Depolarisasi ini nantinya akan memberikan reaksi (Bradshaw & Dennis, 2003; Feher, 2012; Karp, 2007). Misalnya, seseorang yang terkena panas pada permukaan setrika secara reflek akan menghindarkan tangannya dari sumber panas tersebut, selain itu juga meniup bagian tangan yang panas. Kondisi tersebut secara molekuler, rasa panas pada jaringan kulit memberikan sinyal kepada sel saraf dan mentransmisikan informasi tersebut ke otak. Selanjutnya otak akan menyampaikan informasi dari sinyal ke tangan untuk menjauhkan tangan dari sumber panas. Pensinyalan

ini terjadi dalam mikro-detik (ms). Sinyal kimia disebut juga sebagai ligan, dapat berupa molekul kimia, hormon, senyawa, atom, dan lainnya. Hormon, merupakan salah satu sinyal intraseluler kimiawi yang dihasilkan oleh sel  $\beta$ -pankreas. Insulin berperan untuk mengatur keseimbangan glukosa dan proses metabolisme lain dalam tubuh. Insulin yang telah dikeluarkan akan berikatan dengan reseptor insulin pada permukaan membran sel dan mengaktifkan protein – protein di bawahnya yang berpengaruh terhadap beberapa organ seperti liver, otot, jaringan adiposa, ginjal dan otak. Pensinyalan insulin ini juga berkontribusi dalam kontraksi – ekspansi, regulasi metabolisme, neurotransmisi, pertumbuhan dan perkembangan sel, diferensiasi sel, dan kemampuan hidup sel. Ketidaknormalan pada pensinyalan insulin menyebabkan penyakit diabetes mellitus, penuaan dini dan beberapa penyakit neurodegeneratif (Lizcano & Alessi, 2002). Dalam dunia medis, mekanisme pensinyalan ini digunakan untuk alternatif pengobatan, seperti penghambatan pensinyalan melalui reseptor adrenergik pada kasus penyakit yang berhubungan dengan neuron, penghambatan pensinyalan pada penyakit diabetes mellitus, obesitas, dan lainnya.

## 5.2 Jenis-jenis pensinyalan

Mekanisme pensinyalan sel melibatkan molekul yang diproduksi dan dikeluarkan oleh sel, yang selanjutnya molekul tersebut mengenali dan berikatan dengan reseptor pada permukaan sel target. Pensinyalan oleh molekul ekstraseluler dan intraseluler diklasifikasikan menjadi tiga jenis berdasarkan jarak pensinyalannya, yakni endokrin, parakrin, autokrin, pensinyalan *juxtacrine* (Gambar 5.1) (Feher, 2012; Gawad *et al.*, 2015; Karp, 2007; Monteseirín *et al.*, 1996).

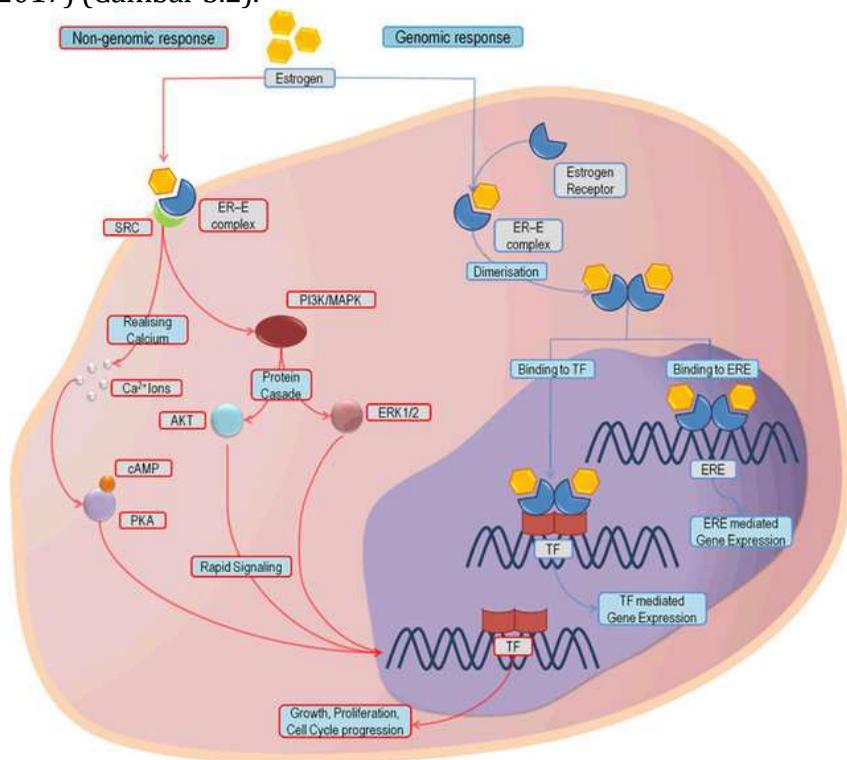


**Gambar 5.1.** pensinyalan sel (Sumber : (Tan, 2016))

### 5.2.1 Pensinyalan endokrin

Pensinyalan endokrin merupakan jenis pensinyalan yang melibatkan hormon, memiliki jarak dengan sel target. Istilah pensinyalan endokrin berasal dari sinyal yang dikeluarkan berasal dari sel endokrin. Pensinyalan endokrin memiliki respon yang lambat namun menghasilkan efek yang tahan lama. Hormon dikeluarkan oleh kelenjar endokrin dan dikirim ke sel target melalui sistem pembuluh darah. Hormon dapat berupa molekul kecil yang bersifat lipofilik (larut lemak) yang masuk ke sel melalui reseptor atau difusi membran secara langsung. Hormon lipofilik diantaranya hormon yang dikeluarkan oleh kelenjar tiroid seperti estrogen, progesteron, dan testosteron (Pereira *et al.*, 2020). Hormon lipofilik dapat berpindah dari sel satu ke sel lain secara langsung dengan menembus membran sel, dan beberapa masuk ke dalam sel melalui reseptor membran. Salah satu mekanisme pensinyalan endokrin yaitu pensinyalan estrogen dengan reseptornya. Pensinyalan estrogen dalam proliferasi sel diawali dengan pengikatan estrogen dengan reseptor estrogen (ER), selanjutnya terjadi pelepasan ion kalsium dan aktivasi cyclic AMP (cAMP) dan fosforilasi oleh protein kinase A (PKA). Disisi lain di

jalur pensinyalan PI3K/MAPK, interaksi antara estrogen dengan reseptor estrogen mengaktifasi fosforilasi AKT dan atau ERK1/2 oleh phosphatidylinositide 3-kinase (PI3K). Protein PKA, AKT dan ERK1/2 yang aktif memicu aktivitas faktor transkripsi untuk ekspresi gen faktor pertumbuhan dan mengekspresikan pertumbuhan sel, proliferasi, dan siklus sel (Słowikowski *et al.*, 2017) (Gambar 5.2).



**Gambar 5.2.** Jalur pensinyalan estrogen – reseptor estrogen (Sumber : (Słowikowski *et al.*, 2017))

### 5.2.2 Pensinyalan parakrin

Pensinyalan parakrin merupakan pensinyalan antar sel yang berdekatan dan lokal. Pensinyalan jenis ini berpindah dengan difusi melalui matrix ekstraseluler dan memiliki respon yang relatif

cepat dalam waktu yang singkat. Untuk menjaga pensinyalan memiliki respon cepat dan dalam waktu yang singkat, biasanya molekul ligand sebagai sinyal normalnya cepat didegradasi oleh enzim yang dihasilkan sel terdekat lainnya. Hal ini untuk menjaga kesetimbangan konsentrasi sinyal pada sel. Salah satu contoh pensinyalan parakrin yaitu neurotransmitter (Natarajan *et al.*, 2019).

### **5.2.3 Pensinyalan autokrin**

Pensinyalan autokrin didefinisikan sebagai pensinyalan yang mana sinyal molekul disekresikan oleh sel itu sendiri dan digunakan oleh sel tersebut untuk menghasilkan respon seluler. Salah satu mekanisme pensinyalan autokrin terjadi ketika proses inflamasi yang ditandai dengan sekresi interleukin. Selanjutnya interleukin digunakan kembali untuk mekanisme lainnya oleh sel itu sendiri (King, 2007).

### **5.2.4 Pensinyalan juxtakrin**

Pensinyalan juxtakrin terjadi ketika terdapat dua sel yang saling kontak secara langsung dan reseptor membran saling berikatan membentuk jembatan, selanjutnya sinyal molekul tersebut dapat tertransfer dari sel satu ke sel lainnya. Pensinyalan juxtakrin berbeda dengan pensinyalan parakrin dan autokrin. Pensinyalan juxtakrin, sinyal ditransmisikan ketika dua sel yang berdekatan kontak langsung dan sinyal molekul berikatan dengan membran sehingga membentuk *gap junction*. Sedangkan pensinyalan parakrin sinyal disekresi oleh sel dan digunakan oleh sel terdekat tanpa kontak secara langsung, dan sinyal molekul masuk ke dalam sel dengan difusi. Berbeda lagi dengan autokrin yang sinyal molekul disekresi dan digunakan sendiri oleh sel tersebut (King, 2007; Momiji *et al.*, 2019).

## 5.3 Reseptor

Reseptor merupakan makromolekul protein yang menerima molekul sinyal baik dalam bentuk molekul kimia maupun hormon dari luar sel dan biasanya terdapat pada permukaan sel. Protein reseptor akan mengalami perubahan konformasi struktur ketika sinyal molekul/ligand berikatan dengan protein reseptor dan reseptor akan memberikan respon dengan menginduksi reaksi di bawahnya yang dikenal dengan transduksi sinyal.

### 5.3.1 Reseptor permukaan sel

Protein reseptor permukaan sel merupakan protein transmembran yang berperan penting dalam menjaga komunikasi sel. Ligand yang berikatan dengan reseptornya akan menginisiasi perubahan konformasi struktur dalam jalur pensinyalan intraseluler. Pensinyalan ini berkontribusi untuk mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, proliferasi dan proses seluler lainnya. Reseptor permukaan sel perlu memiliki beberapa komponen, diantaranya domain ekstraseluler yang berikatan dengan ligand dan terletak pada bagian luar permukaan sel disebut *recognition domain*, membran yang terdapat protein hidrofobik, dan domain intraseluler yang berhadapan dengan sitoplasma disebut *coupling domain* (Gawad *et al.*, 2015).

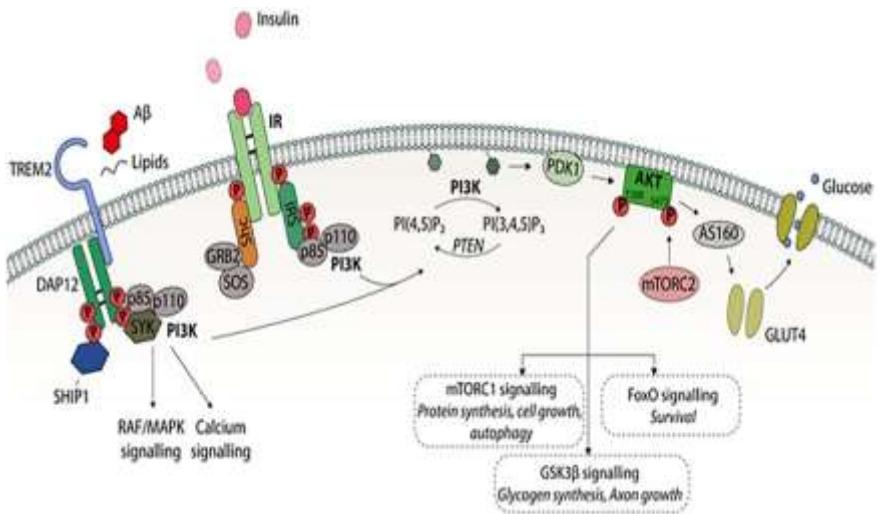
Reseptor permukaan sel diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu reseptor *ion channel - linked*, *enzyme - linked receptor*, dan reseptor G-protein. Reseptor ion channel atau disebut sebagai reseptor ionotropik bertanggung jawab dalam regulasi transduksi sinyal kimia melalui membran sel dalam merespon informasi kimia seperti pensinyalan neurotransmitter. Reseptor ion channel diantaranya Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, dan lainnya. Reseptor ion channel memiliki bentuk pori dan menempel pada membran sel. Reseptor ion channel spesifik pada ion tertentu, ion yang melewati reseptor ion channel tidak memerlukan ATP sebagai energi. Mekanisme pensinyalan melalui reseptor ion channel yaitu diawali dengan

interaksi antara ligand dengan resptor, selanjutnya domain ekstraseluler mengalami konformasi dan menyebabkan ion channel membuka. Ion spesifik seperti  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , dan  $\text{Mg}^{2+}$  melewati membran melalui ion channel. Reseptor yang berasosiasi dengan enzim (enzyme – linked receptor) merupakan reseptor transmembran tunggal yang berperan sebagai enzim atau berasosiasi dengan enzim. Reseptor jenis ini memiliki dua domain, domain ekstraseluler sisi ikatan dengan ligand dan domain intraseluler yang memiliki aktivitas katalitik yang dikontrol oleh interaksi antara ligand dengan reseptor (Feher, 2012; Gawad *et al.*, 2015; Karp, 2007; Li *et al.*, 2016; Tan, 2016).

Reseptor asosiasi enzim diklasifikasikan menjadi enam, yakni (Feher, 2012; Karp, 2007):

- a. Reseptor tyrosin kinase yang berperan dalam fosforilasi pada residu tyrosin dalam pensinyalan protein intraseluler spesifik seperti epidermal growth factor receptor (EGFR) yang bertanggungjawab untuk mengatur proliferasi dan diferensiasi sel.
- b. Reseptor yang berasosiasi dengan tyrosin kinase (tyrosine – kinase – associated receptor), merupakan enzim yang berasosiasi dengan protein intraseluler dengan aktivitas tyrosine kinase seperti protein sitokin.
- c. Reseptor – like tyrosine phospatase yang berfungsi mengurangi gugus fosfat dari tyrosin pada protein intraseluler.
- d. Reseptor serin/threonin kinase, berfungsi menambah gugus fosfat pada residu threonin atau serin pada protein.
- e. Reseptor guanilil siklase yang mengkatalisis produksi GMP siklik (cGMP) di sitoplasma.
- f. Reseptor asosiasi histidin kinase, reseptor yang mengaktifkan dua jalur pensinyalan, yakni fosforilasi pada residu histidin dengan autofosforilasi dan mentransfer gugus fosfat ke protein intraseluler kedua.

Salah satu mekanisme seluler yang melibatkan pensinyalan melalui reseptor yang berasosiasi dengan enzim yaitu mekanisme insulin dalam penyakit diabetes mellitus tipe – 2. Insulin berikatan dengan reseptor insulin yang selanjutnya diikuti dengan aktivasi fosforilasi tyrosin pada insulin receptor substrate (IRS) . kondisi ini mengaktifkan protein phospatidylinositol – 4,5 – biphosphate 3 – kinase (PI3K) yang terdiri subunit regulator p85 dan subunit katalitik p110. Protein PI3K mengubah PIP2 menjadi PIP3, yang selanjutnya PIP3 mengaktifasi phosphoinositide – dependent protein kinase 1 (PDK1) untuk fosforilasi THR308 AKT1. Mekanisme PI3K/AKT mengatur metabolisme glukosa oleh insulin dan translokasi glukosa kedalam sel melalui glukosa transporter 4 (GLUT4)(Gabbouj *et al*, 2019) (Gambar 5.3).



**Gambar 5.3.** Mekanisme metabolisme glukosa oleh insulin melalui jalur pensinyalan PI3K/AKT  
(Sumber : (Gabbouj et al, 2019))

Reseptor G-protein atau *G-protein – coupled receptors* (GPCRs) merupakan reseptor permukaan sel yang paling besar, tersusun atas tujuh protein transmembran dan berperan dalam aktivasi G-protein trimerik. Struktur protein GPCRs yaitu tujuh protein transmembran dengan N-terminal pada daerah luar permukaan sel, dan C – terminal pada sitoplasma. Daerah N-terminal berdekatan dengan daerah pengikatan ligand (ligand binding domain). Beberapa jenis GPCRs diantaranya reseptor asetilkolin, reseptor  $\beta$ -adrenergik, reseptor metabotropik glutamat, reseptor olfaktori dan rhodopsin. G-protein heterotrimer seperti GTP-binding protein dapat mengaktifkan/ menginaktivasi protein spesifik pada mekanisme setelahnya. Mekanisme pensinyalan melalui reseptor GPCRs yaitu diawali dengan aktivasi reseptor G-protein dengan pengikatan ligand. ligand yang berikatan dengan reseptor di daerah ligand binding domain, memicu perubahan konformasi reseptor dan GDP berpindah

tempat dengan GTP pada subunit  $\alpha$ . Protein GTP  $G\alpha$  berdisosiasi dengan  $G\beta$  karena aktivasi efektor, di sisi lain, ATP dirubah menjadi cAMP untuk mengaktifkan pensinyalan dibawahnya. Respons seluler diakhiri dengan ligand tidak mengikat reseptor GPCRs dan GDP  $G\alpha$  berasosiasi lagi dengan  $G\beta$ , deaktivasi GPCRs dengan fosforilasi pada arrestin (Gawad *et al.*, 2016).

### **5.3.2 Reseptor intraseluler**

Reseptor intraseluler merupakan reseptor yang terdapat di dalam sel, baik di sitoplasma maupun berada di membran organel sel seperti nukleus, mitokondria, dan lainnya. Reseptor intraseluler memerlukan ligand yang dapat menembus membran permeabel, seperti hormon steroid, vitamin lipofolik, NO, dan peptida. Jenis reseptor yang termasuk reseptor intraseluler diantaranya reseptor spesifik hormon, misalnya reseptor estrogen, reseptor progesteronm androgen dan glukokortikoid.

## **5.4 Sinyal Molekul**

Sinyal molekul merupakan molekul kimia yang dihasilkan oleh sel atau berasal dari paparan luar sel. Sinyal molekul bervariasi, mulai dari ion, molekul kecil, hingga protein berukuran kecil. Sinyal molekul diklasifikasin berdasarkan sifatnya yaitu ligand hidrofobik, ligand hidrofilik (ligand larut air), hormon, dan ligand lainnya.

### **5.4.1 Ligand hidrofobik**

Ligand hidrofobik merupakan molekul yang bersifat lipofilik yang larut lemak. Ligand hidrofobik dapat berdifusi secara langsung melalui membran plasma dan dapat berinteraksi dengan reseptor interseluler. Salah satu jenis ligand hidrofobik yaitu hormon steroid, molekul lipid dengan rantai karbon panjang. Steroid merupakan lipid yang memiliki rantai hidrokarbon panjang dengan empat cincing yang saling melekat. Molekul steroid yang berbeda memiliki gugus fungsi yang berbeda juga. Contoh ligand

hidrofobik diantaranya estradiol, kolesterol, testosteron, vitamin D, asam lemak, dan lain-lain (Feher, 2012).

#### 5.4.2 Ligand larut air

Ligand larut air atau disebut ligand hidrofilik merupakan ligand yang bersifat polar dan tidak dapat masuk ke dalam sel secara langsung. Ligand hidrofilik ini masuk ke dalam sel dengan berikatan dengan reseptor ekstraseluler yang terdapat pada permukaan membran sel. Selain itu, ligand larut air juga masuk ke dalam sel melalui ion - channel, G-protein coupled receptor (GPCR), reseptor yang berasosiasi dengan enzim (*enzyme - linked receptor*). Contoh ligand hidrofilik diantaranya senyawa, molekul kecil, neurotransmitter, peptida, dan protein (interleukin, tumor nekrosis factor alpha, dsb). Senyawa yang berperan sebagai ligand diantaranya senyawa flavonoid, antosianin, fenolik, alkaloid, isoflavon, dan lainnya. Neurotransmitter merupakan molekul kimia yang menghasilkan respon stimulasi atau penghambatan pada membran presinaptik. Neurotransmitter dikategorikan menjadi senyawa molekul kecil atau neuropeptida. Neurotransmitter jenis molekul kecil disintesis di terminal axon, sedangkan neuropeptida disintesis di tubuh sel (Karp, 2007).

Neurotransmitter juga dapat berupa asam amino, monoamina, peptida, dan lainnya. Neurotransmitter jenis asam amino meliputi glutamat yang banyak ditemukan pada sistem saraf pusat di otak, berperan dalam daya ingat (memori) dan belajar. Gama aminobutyrat (GABA) merupakan neurotransmitter yang berperan dalam regulasi kecemasan. Aspartat juga merupakan neurotransmitter yang terekspresi di *ventral spinal cord*. Neurotransmitter jenis monoamina diantaranya dopamin yang berperan mengatur mood dan adiktif, serotonin yang menyetabilkan mood dan regulasi siklus tidur, norephineprine yang disekresikan oleh kelenjar adrenal dan mengatur kecemasan. Adrenalin untuk mengatur detak jantung dan tekanan darah.

Histamin merupakan neurotransmitter yang berperan dalam respon inflamasi dan vasodilatasi. Asetilkolin merupakan neurotransmitter yang berperan penting dalam fungsi otot (Kaufman *et al.*, 2023; Moini & Piran, 2020; Smith, 2021).

Neurotransmitter jenis peptida diantaranya neuropeptida Y yang berperan dalam adipogenesis dan vasokonstriksi. Somatostatin merupakan neurotransmitter peptida yang diproduksi di sistem pencernaan dan berfungsi dalam menghambat aktivitas insulin dan sekresi glukagon. Neurotransmitter lainnya seperti ATP sebagai mediator pada sel neuron dan glial. Adenosin juga termasuk neurotransmitter lain yang mendegradasi produk ATP untuk pelepasan insulin dan peningkatan cAMP (Moini & Piran, 2020).

### **5.4.3 Hormon**

Hormon merupakan informasi kimia yang ditransportasikan melalui pembuluh darah menuju sel target dan bekerja secara spesifik untuk mengaktifkan sel atau jaringan yang sesuai dengan sel target. Sistem endokrin lebih lambat dalam inisiasi, namun memiliki respons jangka panjang dibandingkan dengan sistem saraf. Kelenjar endokrin yang meliputi pankreas, adrenal, tiroid, pineal dan kelenjar gonad mensekresi hormon dan disalurkan melalui pembuluh darah secara langsung. Kelenjar pineal menghasilkan hormon melatonin, kelenjar tiroid menyekresikan hormon thyroxin dengan target hati untuk laju metabolisme, kelenjar adrenal menyekresikann adrenalin dan kortisol, pankreas menghasilkan insulin/glukagon dengan target liver untuk kesetimbangan kadar gula darah. Kelenjar gonad seperti ovarium menghasilkan estrogen dan progesteron untuk siklus menstruasi dengan target jaringan uterus, sedangkan testis menghasilkan testosteron. Hipotalamus dan kelenjar pituitari merupakan kelenjar neuroendokrin dan berfungsi untuk menyambungkan sistem saraf dan sistem endokrin. Kelenjar

pituitari mensekresi beberapa hormon, diantaranya FSH/LH, ADH, hormon pertumbuhan (GH), oksitosin, dan prolaktin. Beberapa organ bukan kelenjar endokrin juga diketahui menyekresikan hormon seperti jaringan adiposa yang mensekresi leptin (Bradshaw & Dennis, 2003)

#### **5.4.4 Ligand lainnya**

*Reactive oxygen species* (ROS) dan *nitric oxide* (NO) merupakan sinyal molekul yang bersifat toksik, namun berperan dalam sistem pensinyalan seluler. Molekul ROS didalam tubuh memiliki peran dalam menjaga kesetimbangan antioksidan tubuh. Adanya ROS dalam sel memicu aktivitas Nrf2 untuk lepas dari kompleks protein KEAP-1 dan menginisiasi Nrf2 untuk mengaktifasi ekspresi gen untuk sintesis enzim antioksidan seperti enzim peroksidase dan SOD (D'Autréaux & Toledano, 2007; Kasai *et al.*, 2020).

## DAFTAR PUSTAKA

- Bradshaw, R., & Dennis, E. 2003. *Handbook of Cell Signaling* (1st ed.). Academic Press.
- D'Autréaux, B., & Toledano, M. B. 2007. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 8(10), 813–824. <https://doi.org/10.1038/nrm2256>
- Feher, J. 2012. Cell Signaling. *Quantitative Human Physiology*, 158–170. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-382163-8.00019-0>
- Gabbouj, S., Ryhänen, S., Marttinen, M., Wittrahm, R., Takalo, M., Kempainen, S., Martiskainen, H., Tanila, H., Haapasalo, A., Hiltunen, M., & Natunen, T. 2019. Altered Insulin Signaling in Alzheimer's Disease Brain – Special Emphasis on PI3K-Akt Pathway. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00629>
- Gawad, J., Bawane, P. ., Mhaske, A., & Tauro, S. 2016. G Protein Couple Receptors: A Milestone in Health Research. *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences*, 6(2), 561–567.
- Gawad, J., Chavan, B., Bawane, P. ., Mhaske, A., & Tauro, S. 2015. OVERVIEW OF CELL SIGNALING AND CELL COMMUNICATION. *Journal of Pharmaceutical Biology*, 5(2), 104–107.
- Karp, G. 2007. Cell signaling and signal transduction: Communication between cells. *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments, 7th Edition*, 617–660.
- Kasai, S., Shimizu, S., Tatara, Y., Mimura, J., & Itoh, K. 2020. Regulation of Nrf2 by Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Physiology and Pathology. *Biomolecules*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/biom10020320>

- Kaufman, D. M., Geyer, H. L., Milstein, M. J., & Rosengard, J. L. 2023. 21 - Neurotransmitters and Drug Abuse. In D. M. Kaufman, H. L. Geyer, M. J. Milstein, & J. L. B. T.-K. C. N. for P. (Ninth E. Rosengard (Eds.), *Major Problems in Neurology* (pp. 522–551). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-79680-4.00021-8>
- King, T. C. 2007. 3 - Tissue Homeostasis, Damage, and Repair. In T. C. B. T.-E. I. P. King (Ed.), *Elsevier's Integrated Pathology* (pp. 59–88). Mosby. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04328-1.50009-7>
- Li, R., Zhenquan, J., & Trush, M. A. 2016. Defining ROS in Biology and Medicine. *React Oxyg Species*, 1(1), 9–12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.014.CagY>
- Lizcano, J. M., & Alessi, D. R. (2002). The insulin signalling pathway. *Current Biology*, 12(7), 236–238. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00777-7](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00777-7)
- Moini, J., & Piran, P. 2020. Chapter 18 - Neurotransmitters. In J. Moini & P. B. T.-F. and C. N. Piran (Eds.), *Functional and Clinical Neuroanatomy* (pp. 549–583). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817424-1.00018-5>
- Momiji, H., Hassall, K. L., Featherstone, K., McNamara, A. V, Patist, A. L., Spiller, D. G., Christian, H. C., White, M. R. H., Davis, J. R. E., Finkenstädt, B. F., & Rand, D. A. 2019. Disentangling juxtacrine from paracrine signalling in dynamic tissue. *PLoS Computational Biology*, 15(6), e1007030. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007030>
- Monteseirín, J., De La Calle, A., Delgado, J., Guardia, P., Bonilla, I., Camacho, M. J., Llamas, E., & Conde, J. 1996. Antigen receptor signalling. *Allergologia et Immunopathologia*, 24(5), 185–192. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001.Estrogen>

- Natarajan, A., Sethumadhavan, A., & Krishnan, U. M. 2019. Toward Building the Neuromuscular Junction: In Vitro Models To Study Synaptogenesis and Neurodegeneration. *ACS Omega*, 4(7), 12969–12977. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00973>
- Pereira, S., Lobato, C., & Monteiro, M. 2020. *Cell Signaling Within Endocrine Glands: Thyroid, Parathyroids and Adrenal Glands* (pp. 63–91). [https://doi.org/10.1007/978-3-030-44436-5\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-44436-5_3)
- Słowikowski, B. K., Lianeri, M., & Jagodziński, P. P. 2017. Exploring estrogenic activity in lung cancer. *Molecular Biology Reports*, 44(1), 35–50. <https://doi.org/10.1007/s11033-016-4086-8>
- Smith, M. 2021. Chapter 2 - Neurotransmitters, neuromodulators, synapses. In M. B. T.-M. and G. of N. C. D. Smith (Ed.), *Mechanisms and Genetics of Neurodevelopmental Cognitive Disorders* (pp. 21–48). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821913-3.00008-1>
- Tan, M. I. 2016. Cell and molecular biology for diagnostic and therapeutic technology. *Journal of Physics: Conference Series*, 694(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/694/1/012001>

# BAB 6

## STRATEGI DALAM PENEMUAN SENYAWA AKTIF

*Oleh Netty Ino Ischak*

### 6.1 Pendahuluan

Akses terhadap pemanfaatan keanekaragaman hayati merupakan suatu kesadaran global yang menciptakan beberapa konvensi internasional maupun nasional untuk melindungi sumber daya alam tetapi juga menciptakan kemungkinan baru untuk pengembangan bioekonomi berbasis pengetahuan dalam pencarian senyawa aktif (Bohlin, *et al*, 2012).

Senyawa aktif adalah molekul kimia yang memiliki aktivitas biologi dan dapat berinteraksi dengan target tertentu di dalam tubuh. Senyawa aktif ini dapat berasal dari tumbuhan dan mikroorganisme, atau sintesis kimia yang proses penemuannya tidak mudah. Diperlukan suatu metode dan strategi yang tepat dengan melibatkan multidisiplin ilmu diantaranya ilmu kimia, toksikologi, biologi, dan biokimia serta ilmu farmakologi, untuk dapat menemukan senyawa aktif dengan efektif. Oleh karena itu keberlanjutan beberapa strategi dan metode dalam pencarian produk alam bioaktif ini sangat penting, salah satu tujuannya adalah untuk mengamankan material (*plasma nuftah*), yang berasal dari alam sebagai petunjuk dalam pengembangan obat dan juga untuk mengungkap target baru yang potensial.

Bab ini akan membahas tentang strategi dan pendekatan dalam penemuan senyawa aktif yang berasal dari tumbuhan maupun mikroba dengan metode yang sudah lama dipakai dalam

proses penelitian maupun yang saat ini berkembang seiring dengan meningkatnya ilmu pengetahuan dan teknologi di era 4.0.

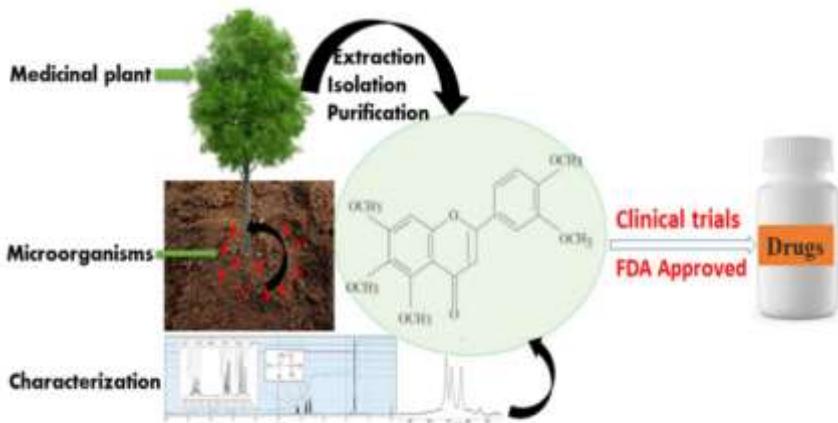
## **6.2 Strategi Penemuan Senyawa Aktif**

Penggunaan senyawa bioaktif di berbagai sektor komersial seperti industri farmasi, makanan dan kimia menandakan perlunya metode yang paling tepat dan standar untuk mengekstraksi komponen aktif tersebut dari bahan tanaman atau mikroorganisme. Meskipun saat ini masih menggunakan metode konvensional, banyak metode baru telah dikembangkan tetapi hingga saat ini belum ada metode tunggal yang dianggap sebagai standar untuk mengekstraksi senyawa bioaktif dari tumbuhan. Efisiensi metode ekstraksi konvensional dan non-konvensional sebagian besar bergantung pada parameter seperti ; memahami sifat matriks tanaman atau mikroba, senyawa kimia bioaktif dan kepakaran ilmiah.

Menurut Simanjuntak, (2003), diperlukan suatu formula sebagai suatu strategi dalam penemuan senyawa aktif dari tanaman. Formulasi tersebut meliputi:

- 1) Seleksi, koleksi, identifikasi tumbuhan/tanaman, preparasi
- 2) Pemisahan dan ekstraksi yang sesuai dengan analisis awal
- 3) Skrining biologi dan farmakologi dari ekstrak kasar
- 4) Pemisahan kromatografi konstituen bioaktif murni dipandu uji bioassay
- 5) Penentuan struktur
- 6) Bentuk analisis dan farmakologi senyawa murni
- 7) Uji toksikologi
- 8) Sintesis parsial dan sintesis total
- 9) Preparasi turunan berguna untuk mempelajari hubungan aktivitas struktur kimia.

Ilustrasi dari tahapan proses ini seperti yang ditampilkan pada gambar 6.1. berikut;



**Gambar 6.1.** Metode penentuan senyawa bioaktif untuk proses penemuan dan persetujuan obat (Abdurrashid & Sharhabil. 2021).

### 6.2.1 Seleksi, koleksi, identifikasi tumbuhan/tanaman, preparasi

*Seleksi* : Tahapan awal proses seleksi tumbuhan maupun tanaman di dasarkan pada pengetahuan tradisional atau kita mengenalnya pengalaman empiris masyarakat zaman dahulu, penggunaan etnobotani, atau studi ilmiah sebelumnya yang menunjukkan bahwa tumbuhan/tanaman tersebut memiliki sifat berkhasiat obat atau bioaktif. Sisi lain yang perlu dipertimbangkan adalah ketersediaan bahan alam, keberlanjutan (agar tidak punah), dan izin hukum dalam pengumpulan sampel tanaman.

*Koleksi* : Koleksi tanaman/tumbuhan adalah mengumpulkan sampel jaringan, atau bagian tumbuhan/tanaman yang dipilih. Proses ini melibatkan ekspedisi ke habitat alami tumbuhan, kebun botani, atau fasilitas konservasi dengan mempertimbangkan faktor etis dan keberlanjutan populasi tanaman.

*Identifikasi* : Identifikasi sampel tanaman yang telah di koleksi sangat penting dilakukan, hal ini dikenal dengan istilah *determinasi* tumbuhan. Tujuannya untuk memastikan spesies dan keanekaragaman tumbuhan yang digunakan dalam riset. Tahapan ini melibatkan ahli botani atau taksonomi sehingga sampel tanaman dapat teridentifikasi berdasarkan karakteristik morfologi, anatomi dan taksonomi.

*Preparasi sampel* : Preparasi sampel melibatkan serangkaian tahapan seperti; pencucian, pengeringan (tidak kontak langsung dengan sinar matahari), penghancuran, penggilingan, atau ekstraksi menggunakan pelarut air, dan pelarut organik. Preparasi sampel dapat bervariasi tergantung pada sifat senyawa dengan metode ekstraksi dan proses isolasi senyawa aktif.

### **6.2.2 Ekstraksi dan Pemisahan**

Studi kualitatif dan kuantitatif senyawa bioaktif dari bahan tanaman sebagian besar bergantung pada pemilihan metode ekstraksi yang tepat. Ekstraksi adalah langkah pertama dari setiap studi tanaman obat, memainkan peran utama dan penting pada proses dan hasil akhir. Metode ekstraksi sering disebut sebagai teknik preparasi sampel. Saat ini perkembangan teknik kromatografi dan spektrometri modern membuat analisis senyawa bioaktif lebih mudah dari sebelumnya tetapi keberhasilannya masih tergantung pada metode ekstraksi, dan sifat bagian tanaman yang tepat. Berbagai metode konvensional (klasik) dan non-konvensional (inovatif) dapat mengekstrak bahan tanaman (daun, batang, bunga, biji, akar dll). Variasi dalam prosedur ekstraksi biasanya tergantung pada faktor kunci seperti waktu ekstraksi, suhu yang digunakan, tekanan, matriks bagian tanaman, ukuran partikel jaringan, dan rasio pelarut terhadap sampel, bahkan pH pelarut (Azmir, et al. 2013). Pelarut yang umum digunakan pada proses ekstraksi adalah ; air, metanol, etanol, etyl acetat, chloroform, n-heksan, aseton, dan pelarut organik lainnya.

Senyawa bioaktif dari bahan tanaman dapat diekstraksi dengan berbagai teknik ekstraksi klasik. Sebagian besar teknik ini didasarkan pada kekuatan ekstraksi dari berbagai pelarut yang digunakan dan penerapan panas atau dingin dan pencampurannya. Untuk mendapatkan senyawa bioaktif dari tanaman, teknik klasik yang sering digunakan adalah: 1) Maserasi, 2) ekstraksi Soxhlet, dan 3) Hidrodestilasi (Aztmir, *et al.* 2013).

Soxhlet extractor pertama kali diusulkan oleh ahli kimia Jerman Franz Ritter Von Soxhlet (1879). Tantangan utama dari ekstraksi konvensional adalah waktu ekstraksi yang lebih lama, kebutuhan akan pelarut yang mahal dan kemurnian tinggi, penguapan pelarut dalam jumlah besar, selektivitas ekstraksi yang rendah, dan dekomposisi termal senyawa termolabil. Untuk mengatasi keterbatasan metode ekstraksi konvensional ini, teknik ekstraksi baru dan menjanjikan diperkenalkan. Teknik ini disebut sebagai teknik ekstraksi nonkonvensional. Metode non-konvensional, yang lebih ramah lingkungan karena penggunaan bahan kimia sintetik dan organik yang lebih sedikit, waktu operasional yang lebih singkat, serta rendemen dan kualitas ekstrak yang lebih baik. Untuk meningkatkan hasil keseluruhan dan selektivitas komponen bioaktif dari bahan tanaman, beberapa metode non konvensional seperti; ultrasound, medan listrik berdenyut, pencernaan enzim, ekstrusi, pemanasan gelombang mikro, pemanasan ohmik, cairan superkritis, dan pelarut yang dipercepat telah banyak digunakan dan dipelajari sebagai metode non-konvensional (Predrag & Danijela. 2017). Pada saat yang sama metode ekstraksi konvensional, seperti Soxhlet masih dianggap sebagai salah satu metode referensi untuk membandingkan keberhasilan metodologi yang baru dikembangkan.

### **6.2.3 Skrining biologi dan farmakologi dari ekstrak kasar**

Pengujian skrining biologi maupun farmakologi dari ekstrak kasar terhadap target biologis bisa secara *in vitro* maupun *in vivo*, mencakup uji bioassay seperti; uji antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antijamur, antidiabetes, atau aktivitas lain tergantung tujuan penelitian. Tahapan ini sebagai informasi awal tentang aktivitas biologi dari ekstrak kasar yang mengandung senyawa aktif. Pengujian fitokimia juga perlu dilakukan untuk mengetahui metabolit sekunder yang berpotensi sebagai senyawa aktif.

### **6.2.4 Pemisahan kromatografi konstituen bioaktif murni dipandu uji bioassay**

Ekstrak sampel jaringan tanaman yang mengandung senyawa aktif kemudian dipisahkan menggunakan tehnik pemisahan dan pemurnian. Proses ini menggunakan instrumen kromatografi lapis tipis (KLT), atau kromatografi kolom. Setelah pemurnian isolat dikarakterisasi menggunakan instrumen analitik berupa spektroskopi UV-Vis, FTIR, (*Spectroscopy Infra Red*), HPLC, spektroskopi resonansi magnetik inti (NMR), atau spektroskopi massa, GC-MS (kromatografi gas- massa spektroskopi). sambil dipandu dengan uji bio assay. Tujuannya untuk memastikan kemurnian isolat senyawa aktif.

### **6.2.5 Penentuan struktur/ elusidasi**

Elusidasi struktur kimia senyawa aktif hasil isolasi ditentukan berdasarkan interpretasi data-data hasil pemisahan dan identifikasi. Pada umumnya menggunakan instrumen analisis spektroskopi seperti; spektroskopi resonansi magnetik inti (NMR), spektroskopi inframerah (IR), dan spektroskopi massa (MS). spektroskopi NMR memberikan informasi tentang jumlah kerangka atom ( proton (H) dan carbon (C)) dan ikatan kimia dalam molekul. Spektroskopi IR atau FTIR digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsional yang ada dalam molekul.

Sedangkan spektroskopi massa memberikan informasi tentang massa molekul dan fragmen-fragmen molekul yang dihasilkan saat senyawa diuapkan dan di ionisasi.

Penggunaan teknik kromatografi seperti kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), dan analisis massa seperti LC-MS (*Liquid Chromatography-Mass Spectroscopy*) dapat digunakan untuk memisahkan senyawa-senyawa dari campurannya dan menghasilkan fraksi murni. Selanjutnya dapat ditentukan massa molekul dan fragmen-fragmen molekul yang membangun struktur senyawa tersebut. Data-data lain yang penting diketahui untuk calon senyawa aktif baru adalah adanya spektra 2 dimensi (2D) dan 3 dimensi (3D).

Dapat juga digunakan pendekatan kimia sintesis untuk memverifikasi struktur yang diusulkan dari senyawa aktif temuan. Misalnya, senyawa aktif dapat disintesis kembali secara sintesis untuk memastikan bahwa senyawa yang dihasilkan memiliki aktivitas biologi yang sama dengan senyawa asli yang ditemukan dalam tanaman.

### **6.2.6 Bentuk analisis dan farmakologi senyawa murni**

Setelah senyawa aktif disintesis, dilakukan kembali analisis fisik dengan tujuan mempelajari sifat fisik dan kimia dari senyawa murni hasil sintesis. Meliputi titik leleh, titik didih, kelarutan dalam pelarut tertentu, indeks bias, rotasi optik, dan stabilitas termal. Tehniknya dapat menggunakan instrumen spektroskopi dan kromatografi, tujuannya untuk mengidentifikasi dan memvalidasi kembali struktur molekul senyawa murni yang diperoleh, (Jiang, et al. 2020).

Analisis farmakologis juga dilakukan untuk mempelajari potensi farmakologis dan mekanisme aksi senyawa murni seperti; uji biologi in vitro melibatkan uji enzimatik, uji penghambatan pertumbuhan sel, uji interaksi dengan reseptor, dan uji aktivitas antimikroba. Sedangkan untuk uji in vivo melibatkan hewan coba

yang hidup untuk memahami efek farmakologi dan mekanisme metabolisme yang lebih kompleks. Contohnya; uji terapeutik, toksisitas, farmakokinetik, dan farmakodinamik senyawa. Hasilnya dapat memberikan gambaran tentang efek senyawa pada organisme hidup secara keseluruhan.

### **6.2.7 Uji toksikologi**

Uji toksikologi senyawa aktif baru penting dilakukan melalui metode pengujian seperti :( Klaassen, C. 2019).

1. Uji in vitro: uji ini memberikan informasi awal tentang potensi toksisitas senyawa sebelum dilakukan uji pada organisme hidup. Dilakukan dalam skala laboratorium menggunakan model sel atau jaringan yang dibudidayakan di luar tubuh mahluk hidup. Uji ini mencakup uji viabilitas sel, uji genotoksitas, uji mutagenisitas, dan uji pengaruh senyawa pada berbagai sistem biologis.
2. uji toksikologi akut: adalah uji in vivo menentukan tingkat toksisitas awal senyawa, dilakukan pada hewan coba, untuk mengevaluasi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah paparan senyawa. Melibatkan pemberian dosis tunggal atau beberapa dosis senyawa selama periode waktu singkat. Efek yang dievaluasi meliputi gejala klinis, kematian, perubahan berat badan, dan gangguan fungsi organ.
3. uji sub kronis dan kronis: melibatkan pemaparan hewan coba terhadap senyawa aktif berulang selama periode waktu yang lama. Sub kronis (minggu sd bulan), kronis ( bulan sd 2 tahun atau lebih). Parameter ujinya berupa parameter klinis, analisis darah, analisis urin, histopatologi organ, dan analisis biokimiawi, yang dilakukan untuk mengidentifikasi efek jangka panjang pada organ dan sistem tubuh.
4. Uji reproduksi dan pengembangan: dilakukan terhadap hewan coba jantan dan betina selama siklus reproduksi. Tujuannya untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif terhadap fertilitas,

reproduksi dan perkembangan janin/embrio. Uji reproduksi meliputi parameter reproduksi, seperti tingkat kesuburan, implantasi embrio, dan kelangsungan hidup keturunan. Sedangkan parameter perkembangan meliputi; perkembangan janin, kelahiran prematur, atau cacat lahir.

5. Uji karsinogenitas: untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif dalam menyebabkan kanker atau tumor pada hewan coba. Berlangsung selama  $\geq 2$  tahun dan melibatkan paparan jangka panjang terhadap senyawa.

### **6.2.8 Sintesis parsial dan sintesis total**

*Sintesis parsial*: Sintesis parsial melibatkan upaya untuk mensintesis bagian spesifik dari struktur molekul senyawa aktif alami yang ditemukan. Pendekatan ini sering digunakan ketika bagian tertentu dari molekul tersebut dianggap sebagai inti aktif yang bertanggung jawab atas aktivitas biologisnya. Dalam sintesis parsial, fokus diberikan pada sintesis dan penggabungan gugus fungsional atau fragmen molekul tertentu. Bagian-bagian tersebut kemudian dapat diikat dengan fragmen lain atau digabungkan dengan bahan kimia lain untuk membentuk senyawa yang lebih kompleks. Sintesis parsial dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai metode sintesis organik, termasuk reaksi kimia dan transformasi molekul.(Deng,*et al.* 2022).

*Sintesis total*: Sintesis total bertujuan untuk menghasilkan seluruh struktur molekul senyawa aktif alami yang ditemukan secara alami. Pendekatan ini mencakup sintesis dari awal hingga akhir, dengan membangun molekul secara bertahap dan menyusun gugus-gugus fungsional yang diperlukan. Sintesis total dapat melibatkan reaksi kimia kompleks dan memerlukan pemahaman yang mendalam tentang reaktivitas molekul dan strategi sintesis yang efisien. Pendekatan ini dapat melibatkan banyak langkah sintesis dan

sering kali merupakan tantangan yang kompleks, terutama jika molekul yang akan disintesis memiliki kerangka struktur yang rumit dan banyak gugus fungsional.

Sintesis parsial dapat lebih efisien jika bagian tertentu dari molekul dianggap sebagai inti aktif yang berkontribusi terhadap aktivitas biologi, sementara sintesis total dilakukan ketika sintesis keseluruhan molekul diperlukan untuk memastikan keseluruhan struktur dengan aktivitas yang akurat.

### **6.2.9 Preparasi turunan berguna untuk mempelajari hubungan aktivitas struktur kimia.**

Uji derivatisasi dengan senyawa asli dapat dilakukan diantaranya melalui variasi kerangka struktur senyawa dan substitusi atom atau grup atom. Tehnik variasi kerangka struktur molekul misalnya dilakukan penggantian cincin aromatik dengan cincin heteroaromatik, penggantian ikatan tunggal dengan ikatan rangkap, atau penambahan atau penghapusan gugus penyangga. Variasi pada kerangka struktur memungkinkan pengkajian dampak perubahan struktural terhadap aktivitas biologi, seperti afinitas terhadap target biologis, selektivitas, atau kestabilan senyawa.

Penggantian atom atau grup atom misalnya mengganti atom hidrogen dengan isotop berat seperti *deuterium*, yang dapat mempengaruhi *stabilitas*, *kinetika reaksi*, atau interaksi dengan target biologis. Contoh lain mengganti atom oksigen dengan atom sulfur atau nitrogen, atau penggantian atom halogen dengan atom halogen lainnya. Penggantian ini dapat memberikan informasi tentang pengaruh spesifik dari konfigurasi atom dalam molekul terhadap aktivitas biologi senyawa (Reetz, 2021)

## **6.3 Pendekatan yang digunakan dalam Penemuan Senyawa Bioaktif di era Moderen**

### **6.3.1 Pendekatan rasional**

Pendekatan rasional melibatkan pengembangan senyawa berdasarkan pengetahuan tentang target biologis yang dituju. Dalam pendekatan ini, para peneliti mempelajari sifat target biologis dan cara kerjanya, dan kemudian merancang senyawa yang dapat berinteraksi dengan target tersebut. Pendekatan rasional ini sering dilakukan dalam pengembangan obat-obatan yang ditargetkan pada penyakit tertentu, seperti kanker atau diabetes.

Contoh menggunakan pendekatan rasional untuk menemukan senyawa aktif dari tanaman jenis rimpang. Hampir semua jenis rimpang dari species temu-temuan memiliki senyawa aktif fungsional berdasarkan empiris dan rasional penggunaan di masyarakat.

### **6.3.2 Pemetaan aktivitas biologis**

Pemetaan aktivitas biologis melibatkan pengujian sejumlah senyawa untuk melihat apakah mereka memiliki aktivitas biologis tertentu. Dalam strategi ini, senyawa-senyawa tersebut diuji terhadap target biologis yang spesifik untuk melihat apakah mereka dapat berinteraksi dengan target tersebut. Pemetaan aktivitas biologis ini sering dilakukan dalam skala besar menggunakan teknologi robotik dan otomatisasi.

Pemetaan aktivitas biologi adalah salah satu strategi penting dalam penemuan senyawa aktif. Dikenal dengan metode uji bioaktivitas. Pemetaan ini dilakukan dengan tujuan untuk mengidentifikasi senyawa yang memiliki potensi dalam mengikat target biologis tertentu, seperti protein atau enzim yang terkait dengan suatu penyakit. Beberapa teknologi yang sering digunakan dalam pemetaan aktivitas biologi antara lain:

*High-throughput screening* (HTS), *Virtual Screening* (VS), *Fragment-Based Screening* (FBS), *DNA-encoded library* (DEL) screening, *Surface plasmon resonance* (SPR), (Jiang, et al. 2020)

Dalam pemetaan aktivitas biologi, senyawa uji akan diuji terhadap berbagai target biologis dengan cara yang cepat dan efisien. Senyawa yang memiliki aktivitas biologis yang tinggi kemudian dapat dikembangkan lebih lanjut untuk pengobatan penyakit. Dalam beberapa kasus, teknologi pemetaan aktivitas biologi juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi target baru yang belum diketahui sebelumnya.

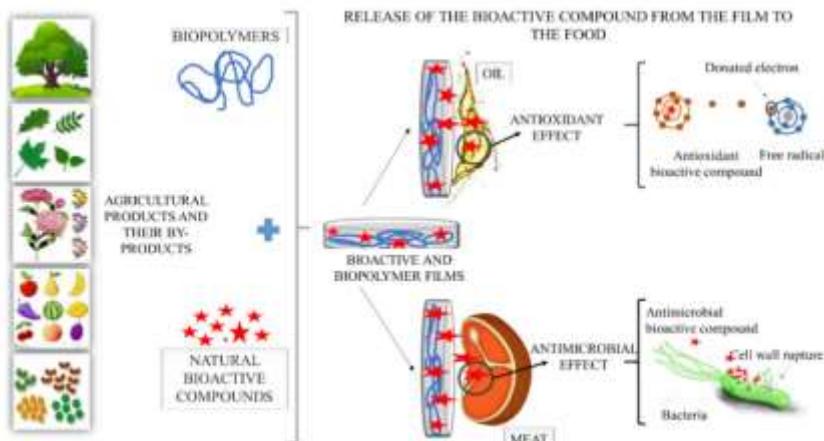
### **6.3.3 Pendekatan kombinasi**

Pendekatan kombinasi melibatkan penggunaan senyawa-senyawa yang sudah diketahui memiliki aktivitas biologis untuk merancang senyawa baru dengan aktivitas biologis yang lebih kuat. Dalam strategi ini, senyawa-senyawa yang sudah ada dikombinasikan untuk membuat senyawa baru yang lebih aktif. Pendekatan ini sering digunakan dalam pengembangan obat-obatan untuk memperkuat aktivitas biologis yang sudah ada.

Pendekatan kombinasi dalam strategi penemuan senyawa aktif mengacu pada penggabungan dua atau lebih senyawa dengan tujuan meningkatkan aktivitas biologis atau mengurangi efek samping. Pendekatan ini dilakukan dengan menggabungkan senyawa-senyawa yang memiliki target atau mekanisme aksi yang berbeda, sehingga dapat meningkatkan potensi pengobatan. Beberapa contoh pendekatan kombinasi antara lain, (Tu, Y. 2020)

1. Kombinasi senyawa-senyawa kimia dengan senyawa-senyawa alami
2. Kombinasi senyawa-senyawa dengan target dan mekanisme aksi yang berbeda
3. Kombinasi senyawa-senyawa dengan sifat fisikokimia yang berbeda

4. Beberapa keuntungan pendekatan kombinasi antara lain:
  - a) Meningkatkan aktivitas biologis
  - b) Mengurangi efek samping
  - c) Meningkatkan stabilitas dan farmakokinetik senyawa
  - d) Meningkatkan keamanan dan efikasi terapi



**Gambar 6.2.** Ilustrasi kombinasi sifat bioaktif film dari polimer berbasis agro dan dikombinasi dengan senyawa bioaktif yang berasal dari tumbuhan (Gislaine , *et al.* 2020)

### 6.3.4 Penelitian serendipitous

Penelitian serendipitous atau keberuntungan adalah strategi penemuan senyawa aktif yang melibatkan penemuan secara tidak sengaja. Dalam strategi ini, senyawa aktif ditemukan secara kebetulan dalam penelitian yang awalnya tidak berkaitan dengan pengembangan obat. Contohnya, senyawa Viagra yang sekarang digunakan untuk mengobati disfungsi ereksi awalnya dikembangkan untuk mengobati tekanan darah tinggi.

### 6.3.5 Pendekatan in silico

Pendekatan in silico melibatkan penggunaan soft hard perangkat komputer, saat ini berkembang pesat dikenal dengan istilah kimia komputasi. Metode komputasi sangat berperan penting terutama mempelajari kimia medisinal, terutama untuk studi hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR) dalam memodelkan senyawa aktif yang diinginkan. Dalam strategi ini, para peneliti memprediksi sifat-sifat senyawa dan cara kerjanya dan kemudian merancang senyawa yang diharapkan akan memiliki aktivitas biologis yang ditargetkan. Metode ini mempersingkat periode penyarian dan dapat mengurangi hingga 50% biaya. Hasil penelitian in silico kemudian divalidasi dengan studi in vitro dan in vivo. Contoh dari hasil penelitian dengan pendekatan ini antara lain hibridisasi imidazol-piridin sebagai agen anti kanker yang potensial ( Aruchamy. *et al.* 2023).

### 6.3.6 Pendekatan metabolomik

Kajian metabolomik adalah suatu metode penelitian yang saat ini berkembang pesat. Penelitian untuk mengidentifikasi senyawa yang terkandung pada bagian tanaman (simplisia) herbal dengan menggunakan instrumen moderen seperti HPLC, GS-MS, UPLC-MS, kromatografi cair- spektrometri massa (LC-HRMS), dan alat kromatografi lainnya serta mengevaluasi hasil prediksi senyawa tersebut dan potensi aktivitas bioassay-nya.

Sejauh ini pencarian senyawa aktif dengan metode *bioassay-directed fractionation and isolation* (BDFI) terkendala oleh proses yang panjang dan terkadang senyawa isolatnya memiliki aktivitas yang lebih rendah daripada ekstraknya. Pendekatan metabolomik menjadi metode alternatif karena waktu analisis yang relatif lebih singkat. Selama ini, penelitian hanya terbatas menduga keberadaan senyawa aktif pada suatu

ekstrak tertentu (mis; berdasarkan pustaka) tanpa pembuktian aktivitas biologinya.

Salah satu contoh penggunaan pendekatan metabolomik pada penelitian yang telah dilaporkan oleh (Septaningsih, dkk. 2022), adalah sebagai berikut: diawali dengan seleksi data informasi aktivitas senyawa ekstrak terhadap sel kanker dan komposisi metabolit dalam ekstrak, disiapkan model untuk mendapat informasi senyawa target antikanker. Senyawa aktif dicari dengan pendekatan metabolomik menggunakan informasi kandungan senyawa sebagai prediktor dan aktivitas antikanker sebagai respons. Data hasil identifikasi dianalisis menggunakan teknik multivariat *orthogonal partial least square discriminant analysis* (OPLS-DA). Hasil penelitian menampilkan bahwa tiga metabolit, yaitu annoretikuin, skuadiolin C, dan xilopina, serta enam metabolit (golongan asetogenin) yang belum berhasil teridentifikasi, diduga sebagai senyawa bioaktif antikanker dari daun sirsak. Hasil ini membuktikan bahwa metabolomik yang tak tertarget dapat mengidentifikasi senyawa antikanker pada daun sirsak. Untuk mengkaji lebih lanjut dilakukan evaluasi senyawa target secara in silico dan in vitro. Evaluasi secara in silico membuktikan bahwa ada interaksi yang kuat antara struktur senyawa target dan makromolekul protein 3ERT dari sel kanker. Nilai afinitas pengikatan senyawa annoretikuin, skuadiolin C, dan xilopina mendekati *doksorubisin*, yakni obat antikanker komersial. Evaluasi lebih lanjut dilakukan dengan fraksinasi dari ekstrak daun sirsak dan analisis target senyawa aktif. Evaluasi secara in vitro terhadap enam fraksi menunjukkan peningkatan persentase penghambatan sel kanker (80–96%) lebih tinggi daripada hasil ekstrak etanol (73%). Hasil ini mempertegas bahwa senyawa dugaan dari pendekatan metabolomik dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa aktif antikanker tumbuhan obat. Penelitian ini membuktikan pendekatan

metabolomik dapat menjadi metode dalam penemuan senyawa aktif antikanker dari tumbuhan obat Indonesia dan dapat menjadi metode efektif dengan mengevaluasi senyawa aktif yang teruji.

## DAFTAR PUSTAKA

- Azmir, I.S.M. Zaidul, M.M. Rahman, K.M. Sharif, A. Mohamed, F. Sahena, M.H.A. Jahurul, K. Ghafoor, N.A.N. Norulaini, A.K.M. Omar. 2013. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*. Volume 117, Issue 4, August 2013, Pages 426-436.
- Abdurrashid Haruna, Sharhabil Musa Yahaya. 2021. Recent Advances in the Chemistry of Bioactive Compounds from Plants and Soil Microbes: *a Review*. *Chemistry Africa* 4:231–248 <https://doi.org/10.1007/s42250-020-00213-9>
- Aruchamy, Baladhandapani, Carmelo Drago, Venera Russo, Giovanni Mario, Pitari Prasanna Ramani, T P Aneesh, Sonu Benny, VR Vishnu. 2023. Midazole-Pyridine Hybrids as Potent Anti-Cancer Agents. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejps](http://www.elsevier.com/locate/ejps)
- Bohlin L., Alsmark C. et al. 2012. Bioactive compounds from natural sources; Natural products as lead compounds in drug discovery. Chapter 1 pp 1–36. Ed. Corrado Tringali. CRC Press, USA.
- Borsari, C., Lucarelli, D., & Pozzi, C. 2021. Virtual screening strategies in drug discovery: a critical review. *Current Medicinal Chemistry*, 28(27), 5586-5615.
- Franziska Hemmerling & Jorn Piel. 2022. Strategies to access biosynthetic novelty in bacterial genomes for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*. Volume 21, pages 359–378
- Deng, L., Wang, Y., Lu, Z., Yan, X., Liu, J., & Han, Y. 2022. Combination of Chinese herbal medicine and small molecule drugs for cancer therapy: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 227, 114354.

- Klaassen, Curtis. D. 2019. Casarett & Doull's Toxicology; The Basic Science of Poisons. 9rd edn. McGraw-Hill Companies, Inc.
- Thomas, Gareth., 2007, Medicinal Chemistry, edisi II, John Willey & Sons, New York, USA
- Gislaine Ferreira Nogueira, Rafael Augustus de Oliveira, José Ignacio Velasco and Farayde Matta Fakhouri. 2020. Methods of Incorporating Plant-Derived Bioactive Compounds into Films Made with Agro-Based Polymers for Application as Food Packaging: *A Brief Review*
- Predrag Putnik, Danijela, et al. 2017. Innovative "Green" and Novel Strategies for the Extraction of Bioactive Added Value Compounds from Citrus Wastes—A Review; *Molecules*, 22, 680; doi:10.3390/molecules22050680 [www.mdpi.com/journal/molecules](http://www.mdpi.com/journal/molecules)
- Simanjuntak, Partomuan, 2003. Strategi Pencarian Senyawa Bioaktif Baru dari Sumber Bahan Alami Tumbuhan. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, vol 1. no 2. LIPI; Jakarta
- Tu, Y. 2020. Artemisinin—a gift from traditional Chinese medicine to the world (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 59(51), 24116-24124.
- Kostova, I., Rangelov, M., & Pencheva, T. 2021. Advances in high-throughput screening for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(11), 1225-1240.
- Jiang, Y., Gong, T., & Ding, X. 2020. A review on the applications of DNA-encoded libraries in drug discovery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(8), 1343-1356.
- Septaningsih, Dewi Anggraini Suparto, Irma Herawati Achmadi, Suminar Setiati Rafi, Mohamad. 2022. Pendekatan Metabolomik untuk Mengidentifikasi Senyawa Bioaktif Antikanker pada Tumbuhan Obat Indonesia. <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/115505>

Reetz, M. T. 2021. Directed evolution as a tool for the development of enantioselective biocatalysts. *Nature Reviews Chemistry*, 5(1), 26-36.



# BAB 7

## OBAT RASIONAL

*Oleh Lisna Gianti*

### 7.1 Pendahuluan

Menurut FDA (*Food and Drug Administration*), obat adalah suatu zat (selain makanan atau alat), yang digunakan dalam diagnosis, penyembuhan, pereda, perawatan atau pencegahan penyakit, atau dimaksudkan untuk mempengaruhi struktur atau fungsi tubuh. Penemuan obat dimulai oleh mempelajari biokimia penyakit dan kemungkinan cara untuk mengembangkan molekul terapeutik untuk menyembuhkan penyakit. Sehingga hasil awal dari penelitian akan menjadi identifikasi dan analisis reseptor spesifik (target) di area khusus (Kumar & Parthasarathi, 2018).

Desain obat rasional obat semakin banyak diminati dan cenderung menggantikan pendekatan klasik dengan pendekatan molekul disintesis berdasarkan intuisi kimia dari ahli kimia obat. Ada banyak alasan yang berkontribusi terhadap preferensi desain rasional dibandingkan dengan klasik pendekatan yaitu:

1. Kemajuan ilmu komputer yang mengarah untuk pembangunan komputer yang canggih dan mudah digunakan;
2. Pengembangan paket statistik yang dapat memanfaatkan basis data berisi data teoritis atau eksperimental yang dapat digunakan untuk hubungan aktivitas struktur kuantitatif (QSAR);
3. Pengembangan teknik baru dalam prosedur eksperimental untuk mengkarakterisasi protein dan target biologis (yaitu sinar-X kristalografi dan spektroskopi NMR);
4. Metodologi baru dalam perhitungan teoritis (penggunaan Molecular Mekanika (MM), semi-empiris dan Mekanika

- Kuantum (QM) perhitungan untuk mengoptimalkan geometri dan menghitung total energi sistem;
5. Peningkatan pengetahuan tentang dasar molekuler dari aksi obat;
  6. Aplikasi dari metodologi pencarian konformasi (yaitu Molecular Dynamics (MD) dan simulasi Monte Carlo (MC));
  7. Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas (ADMET) simulasi juga memberikan kontribusi yang signifikan dalam obat perkembangan. (Mavromoustakos dkk,2011)

## **7.2 Desain Obat Rasional**

Rancangan obat yang rasional secara luas dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu:

1. Pengembangan molekul kecil dengan sifat yang diinginkan untuk target, biomolekul (protein atau asam nukleat), yang peran fungsionalnya dalam proses seluler dan informasi struktural 3D diketahui. Pendekatan dalam desain obat ini sudah banyak diterapkan secara luas oleh industri farmasi.
2. Pengembangan molekul kecil dengan sifat yang telah ditetapkan untuk target, yang fungsi selulernya dan informasi strukturalnya dapat diketahui atau tidak diketahui. Pengetahuan tentang target yang tidak diketahui (gen dan protein) dapat diperoleh dengan menganalisis gen globaldata ekspresi sampel yang tidak diobati dan diobati dengan obat menggunakan komputasi. (Mandal dkk,2009)

### **7.2.1 Docking Molekuler**

Docking molekuler adalah untuk memprediksi seakurat mungkin konformasi (pose) terbaik dari suatu ligan - dengan menggunakan fungsi skor-diarea konformasi, yang dibatasi oleh pengikatan target molekuler (Takahashi dkk, 2010). Proses desain obat untuk memprediksi mode pengikatan ligan yang sudah diketahui dan juga digunakan untuk mengidentifikasi ligan baru

dan kuat untuk sebagai alat prediksi afinitas pengikatan (Krovat dkk, 2005). Pertama algoritme docking molekul hanya mempertimbangkan translasi dan orientasi (derajat kebebasan), dan menggunakan ligan-protein. Perbaikan dalam ilmu komputer memungkinkan pembuatan algoritma baru dan akurat secara berurutan menggunakan ligan fleksibel dengan reseptor kaku/hampir kaku (Leach dkk, 2006). Metodologi ini digambarkan sebagai proses multi langkah, dimana setiap langkah memiliki satu atau beberapa tingkat kompleksitas. Penambatan molekul yang berperan untuk menempatkan ligan di situs pengikatan (*binding site*). Pengambilan sampel tingkat kebebasan harus dilakukan secara akurat untuk mengidentifikasi konformasi terbaik untuk pengikatan lokasi reseptor. Selain itu, harus dilakukan dengan cukup cepat untuk menilai beberapa senyawa dalam waktu yang relatif singkat (Kitchen dkk, 2004). Berdasarkan hal tersebut, docking molekuler merupakan teknik yang cukup cepat dan efektif dari segi waktu dan biaya relatif murah.

Docking molekuler telah banyak digunakan dalam desain obat rasional dalam beberapa dekade terakhir dengan aplikasi yang luas di beberapa persoalan seperti:

1. Studi teoritis agen antitubulin dengan aktivitas anti-kanker.
2. Studi tentang domain pengikat reseptor estrogen.
3. Interaksi nanopartikel dengan protein resistensi multidrug.
4. Prediksi obat anti kanker untuk pengobatan kanker hipofaring.
5. Membuat protokol untuk mengidentifikasi pola interaksi antara neurotoksin anemon laut dan saluran kalium.
6. Mempelajari perilaku metabolisme anisol dengan menggunakan Molecular Docking.

(David,2016)

## 7.2.2 Skrining virtual

Skrining virtual dapat dilakukan melalui dua pendekatan, yaitu Ligand-Based Virtual Screening (LBVS) dan Penyaringan Virtual Berbasis Struktur (SBVS). LBVS digunakan ketika tidak ada pengetahuan tentang tiga dimensi struktur target terapeutik (reseptor). Karakteristik ini memungkinkan interaksi antara molekul dan sasaran molekuler. Berdasarkan akseptor dan donor ikatan hidrogen, logam, gugus hidrofobik, cincin aromatik antara lain, sehingga dapat menyaring database untuk menemukan molekul lain agar sesuai dengan profil kelompok deskriptor molekuler yang sama yang dapat menunjukkan aktivitas biologis terhadap target terapi (Reddy dkk, 2007). Dalam LBSV, ligan yang dihasilkan diurutkan berdasarkan skor kesamaan yang diperoleh oleh metode atau algoritma yang berbeda. Di sisi lain, Penyaringan Virtual Berbasis Struktur (SBVS) menetapkan mekanisme aksinya dalam mempelajari struktur target molekuler dan dimulai dengan identifikasi situs pengikatan ligan potensial pada target. Kemudian menentukan struktur target 3D dengan NMR, kristalografi sinar-X atau pemodelan molekuler. Selanjutnya dilakukan docking secara otomatis dan dengan cepat sejumlah besar senyawa kimia terhadap struktur 3D target molekuler selesai. Teknik ini telah membantu identifikasi molekul terapeutik potensial untuk patologi spesifik (Koeppen dkk, 2011).

Untuk menggunakan teknik ini secara efektif, protokol dengan beberapa tahapan harus dibuat:

1. Persiapan Database Ligan. Penting untuk menyiapkan semua molekul yang akan dipelajari dengan SBVS. Tautomer, isomer, keadaan protonasi, keadaan ionisasi, enansiomer, dll. harus dipertimbangkan. Database ini harus disiapkan sesuai dengan perangkat lunak untuk digunakan.

2. Persiapan Reseptor. Selanjutnya, target molekuler (Reseptor) harus disediakan. Menggunakan persiapan database ligan yang sama perangkat lunak. Docking
3. Molekuler. Penting untuk menentukan farmakofor umum dalam basis data ligan; setelah ini melalui program yang sesuai yaitudocking molekul yang sering digunakan.
4. Pasca Pemrosesan. Pasca-pemrosesan dilakukan sesuai dengan kebutuhan pengguna melalui analisis skor fungsi, analisis geometris, komplementaritas bentuk, koreksi solvasi, perubahan entropik, pengelompokan pose, dll.
5. Seleksi Senyawa. Langkah terakhir adalah pemilihan senyawa untuk uji biologi, atau untuk dianalisis lebih lanjut dengan komputasi.

(Lyne,2002)

### **7.2.3 Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)**

Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) memiliki peran penting dalam proses desain obat saat ini, karena merupakan alternatif yang lebih murah. Dalam penemuan obat dan toksikologi lingkungan, model HKSA dianggap kredibel secara ilmiah sebagai alat untuk memprediksi dan mengklasifikasikan aktivitas biologis senyawa yang belum teruji, resistensi obat, prediksi toksisitas dan prediksi sifat fisikokimia. Metodologi HKSA didasarkan pada konsep bahwa perbedaan diamati dalam aktivitas biologis dari serangkaian senyawa dapat dikorelasikan secara kuantitatif dengan perbedaan struktur molekulnya (Layla dkk, 2017).

Hubungan kuantitatif aktivitas struktur (HKSA) adalah salah satu pendekatan yang banyak digunakan dalam obat berbasis ligan merancang proses. Dalam studi HKSA berkorelasi secara kuantitatif dan merekapitulasi hubungan antara tren kimia perubahan struktur dan perubahan masing-masing dalam biologis titik akhir untuk memahami sifat kimia yang mana penentu yang

paling mungkin untuk aktivitas biologis mereka atau sifat fisikokimia. Hubungan Aktivitas Struktur Kuantitatif (HKSA) berarti metode statistik terkomputerisasi yang membantu menjelaskan varian yang diamati dalam perubahan struktur (Verma dkk, 2010).

Tujuan utama dari Aktivitas Struktur Kuantitatif Relationship (HKSA)/ Properti Struktur Kuantitatif Studi hubungan (QSPR) adalah untuk menemukan hubungan matematika antara kegiatan atau properti di bawah investigasi, dari satu atau lebih parameter deskriptif atau deskriptor yang berkaitan dengan struktur molekul (Pathan dkk, 2016). Dalam HKSA, struktur molekul harus mengandung fitur dan properti yang bertanggung jawab untuk fisik, kimia, dan aktivitas biologis. HKSA terlibat dalam penemuan dan perancangan obat mengidentifikasi struktur kimia dengan efek penghambatan yang baik pada target spesifik dan dengan tingkat toksisitas rendah. Implementasi HKSA dalam mendesain tipe yang berbeda obat sebagai antimikroba, dan senyawa antitumor oleh banyak karya adalah bukti kuat efisiensinya dalam perancangan obat (Layla dkk, 2017).

### **7.3 ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekresi)**

Interaksi antara obat dan tubuh manusia adalah proses dua arah: obat mempengaruhi tubuh manusia, mengakibatkan penghambatan reseptor, aktivasi, dan pemblokiran jalur sinyal, dan tubuh manusia mengeluarkan obat melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Kedua proses ini bersifat interaksional dan simultan dan mengarah pada fungsi farmakologis yang diinginkan. atau efek samping yang tidak diinginkan. Akibatnya, sifat ADME adalah faktor yang mengatur aktifitas dari senyawa kimia. Proses *in vivo* suatu obat dikaitkan dengan banyak faktor dan melibatkan mekanisme yang kompleks, prediksi properti ADME sering disederhanakan menjadi komponen utama atau

dibagi menjadi beberapa proses tunggal. Misalnya, prediksi metabolisme hanya dapat mempertimbangkan biotransformasi yang dimediasi oleh satu enzim di hati, dan distribusi prediksi bution dapat dibagi lebih lanjut menjadi simulasi untuk pengikatan protein plasma (PPB) dan penghalang darah-otak. Upaya signifikan telah dicurahkan untuk memodelkan dan memprediksi berbagai masalah terkait ADME selama dekade terakhir.

(Yulan dkk,2015)

### **7.3.1 Human Intestinal Absorption (HIA)**

Penyerapan usus manusia (HIA) adalah salah satu sifat ADME yang paling penting. Pemanfaatan obat dalam tubuh manusia merupakan proses yang sangat rumit sehingga hampir tidak dapat dianalisis secara tepat dengan model statistik. HIA juga merupakan salah satu langkah kunci selama pengangkutan obat ke targetnya. Selain itu, sulit untuk memprediksi bioavailabilitas oral untuk beragam rangkaian obat-obatan, karena terdapat berbagai komponen yang berperan dalam proses ini. Karena jalur penyerapan obat yang beragam, deskriptor kuat yang terkait dengan transportasi yang dimediasi pembawa dan metabolisme lintas pertama diperlukan untuk membangun model prediksi yang berguna untuk bioavailabilitas oral manusia. Dan HIA dianggap sebagai salah satu komponen penting yang mempengaruhi bioavailabilitas, sehingga banyak upaya telah dilakukan untuk memprediksi HIA secara akurat (Aixia dkk, 2008).

Beberapa peneliti telah membuat prediksi penyerapan usus manusia dari model berbasis grafik molekuler. Aplikasi tipikal dibuat oleh Klopman dan rekannya; mereka membangun model HIA dengan 37 deskriptor struktural yang berasal dari struktur kimia untuk kumpulan data 417 obat. Model tersebut mampu memprediksi persentase obat yang diserap dari saluran cerna. Pérez dan rekannya menggunakan pendekatan sub-struktural topologi (TOPS-MODE) untuk mengklasifikasikan properti HIA menjadi tiga kelas (<30%, 30%-79%, >80%). Dua analisis

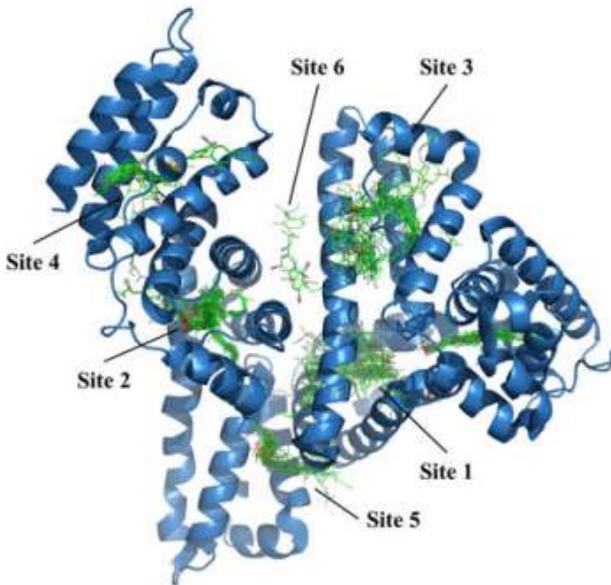
diskriminasi linier dilakukan. Satu set prediksi eksternal dari 127 obat dan satu set tes dari 109 obat oral dengan nilai bioavailabilitas dilaporkan. Sun dan rekannya memprediksi LogP, LogS, LogBB, dan HIA dengan klasifikasi tipe atom dan metode partial least-square (PLS). Model lima komponen PLS-DA HIA memisahkan senyawa menjadi tiga kelas (Aixia dkk, 2008).

### 7.3.2 Caco-2 (*Human Colon Adenocarcinoma*)

Paling umum digunakan untuk mempelajari mekanisme penyerapan usus adalah Caco-2, yang berasal dari adenokarsinoma usus besar manusia. Dicitrakan oleh fenotipe enterositik yang memiliki vili dan mikrovili. Otoritas regulasi untuk studi ADME - Tox menganggap model ini sebagai standar karena memberikan fraksi senyawa yang diserap dan dimetabolisme di seluruh epitel usus. *Food and Drug Administration* (FDA) mengakui sistem model Caco-2 dimanfaatkan dalam mengklasifikasikan karakteristik penyerapan senyawa dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasi. Model garis sel Caco-2 dianggap efisien untuk mempelajari difusi pasif senyawa lipofilik karena kesamaan penyerapannya dengan enterosit usus. Laporan juga menunjukkan bahwa koefisien permeabilitas model Caco-2 berkorelasi dengan fraksi in vivo yang diserap. Meskipun Caco-2 dianggap sebagai metode untuk skrining obat yang diangkut secara pasif, keterbatasan diamati ketika menggunakan model untuk transpor aktif karena tidak adanya protein P-glikoprotein (P-gp) dan multi-drug resistant (MDR). Selain itu, defisiensi beberapa enzim metabolisme seperti sitokrom P450 3A4 (CYP3A4), tidak adanya lapisan mukosa dan pertumbuhan yang lambat juga merupakan kelemahan utama dan secara signifikan berdampak pada akurasi. Selain itu, resistensi transmembran (TEER) juga lebih tinggi (250-2500  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ) dibandingkan dengan usus kecil (12-120  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ). (Venkatesh & Srinivas, 2023)

### 7.3.3 Plasma protein binding (PPB)

Obat-obatan dapat berikatan dengan protein plasma dengan kecepatan konstan, dan PPB ini dapat menyebabkan bioavailabilitas yang lebih sedikit dan obat-obat yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, sangat penting untuk memprediksi tingkat pengikatan dan memodifikasi kandidat yang bermasalah. Sebuah penelitian dalam penemuan obat adalah dengan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) skrining album serum manusia (HSA) mengikat afinitas. Untuk konsentrasi situs pengikatan obat tertentu dan dengan asumsi hanya satu situs pengikatan per HSA molekul, konstanta pengikatan diberikan oleh  $\log K_{HSA} = \log((t - t_0)/t_0)$ , di mana  $t$  dan  $t_0$  adalah waktu retensi obat dan waktu. Namun, metode ini memiliki beberapa kekurangan. Pertama, seperti yang diungkapkan oleh studi kristalografi, sebenarnya ada lebih dari satu tempat pengikatan ligan yang potensial (Gambar. 7.1). Kedua, kolom yang diimobilisasi HSA tidak dapat secara tepat mewakili sifat dinamis tinggi dari HSA. Masalah ini bisa lebih baik ditangani oleh kombinasi komputasi docking, analisis dinamika molekuler (MD), dan model penambangan data HPLC. Misalnya, ke situs PPB mana suatu senyawa akan diikat dapat diprediksi dengan studi docking atau dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik strukturalnya; afinitas pengikatan antara senyawa dan situs docking dapat diprediksi dengan docking atau Metode simulasi MD dikombinasikan dengan data HPLC.



**Gambar 7.1.** Superimposisi semua struktur kristal HSA yang tersedia untuk umum dengan ligan terikat (hanya satu struktur protein tipikal yang ditampilkan, PDB ID: 1N5U). Enam situs pengikatan obat ditampilkan.

Banyak model *in silico* telah diusulkan mengenai dua aspek mendasar: (1) tingkat pengikatan dan afinitas, yang dapat langsung digunakan untuk mengevaluasi seberapa erat suatu obat berikatan dengan HSA; dan (2) situs dan pose yang mengikat, yang dapat memberikan informasi yang berguna informasi untuk modifikasi struktur. Model ini juga dapat diklasifikasikan sebagai model berbasis ligan dan reseptor. Karakteristik molekul kecil dapat langsung digunakan untuk situs pengikatan dan prediksi afinitas, membentuk beberapa model pengikatan HSA berbasis ligan. (Yulan dkk,2015)

#### **7.3.4 Blood-Brain Barrier (BBB)**

BBB adalah lapisan sel endotel mikrovaskular otak dan memainkan peran penting dalam memisahkan otak dari darah. Penetrasi tinggi diperlukan untuk sebagian besar obat yang menargetkan sistem saraf pusat (SSP), sedangkan penetrasi BBB seharusnya diminimalkan untuk obat non-SSP untuk menghindari efek samping yang tidak diinginkan. Penetrasi BBB senyawa melibatkan kompleks mekanisme. Senyawa dapat melintasi BBB dengan difusi pasif atau melalui berbagai sistem transpor terkatalisis yang membawa senyawa ke otak (transportasi yang dimediasi oleh pembawa, transcytosis yang dimediasi reseptor) atau keluar dari otak (Yulan dkk, 2015).

Metodologi yang berbeda telah dikembangkan untuk mengukur potensi senyawa baru untuk menembus BBB. Di antara metode ini, eksperimen serapan otak *in vivo*, termasuk teknik non-invasif dan invasif, memberikan evaluasi yang paling akurat untuk penetrasi BBB. Konsep yang digunakan untuk memperkirakan permeabilitas BBB di antara eksperimen *in vivo* termasuk tingkatan permeasi otak, yang dinyatakan sebagai log PS (logaritma produk area permukaan permeabel) dan log BB (logaritma rasio partisi otak). Log BB merupakan parameter yang paling sering digunakan untuk mengevaluasi penetrasi BBB namun, parameter ini hanya mencerminkan konsentrasi obat total di otak sehingga tidak memberikan wawasan tentang konsentrasi obat bebas. Log PS adalah indeks yang lebih tepat karena menghilangkan efek PPB atau pengikatan otak non-spesifik dan memberikan langsung ukuran permeabilitas semu BBB. Namun, model *in vivo* seringkali memiliki throughput rendah, mahal, dan tidak ada model *in vitro* yang dapat meniru semua sifat BBB *in vivo* (Carpenter dkk. 2014).

## DAFTAR PUSTAKA

- Aixia,Y.,Zhi,W.,Zongyuan,C. 2008. Prediction Of Human Intestinal Absorption by GA Feature Selection and Support Vector Machine Regression. *Int.J. Mol. Sci.* Vol:9,1961-1976
- David,R., 2016. Computational Methods Applied to Rational Drug Design. *The Open Medicinal Chemistry Journal.* Vol: 10, 7-20
- Kitchen, D.B.; Decornez, H.; Furr, J.R.; Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, 3(11), 935-949.
- Koepfen, H.; Kriegl, J.; Lessel, U.; Tautermann, C. S.; Wellenzohn, B. Structure-based virtual screening: an overview. *Drug Discov.*, 2011, 7(20), 1047-1055.
- Krovat, E.M.; Steindl, T.; Langer, T. Recent advances in docking and scoring. *Curr. Comput. Aided. Drug Des.*, 2005, 1(1), 93-102.
- Kumar,A,Parthasarathi,S.,2018.A Review On Rational Drug Design Approach: Novel Tool For Drug Discovery.India. *Int.J.Res. Ayurveda Pharm.*9 (6),2018
- Layla,A,Elma,V., Lejla,G., Almir,B. 2017. Applications of QSAR Study in Drug Design. *IJERT.*Vol 6 Issue 06
- Leach, A.R.; Shoichet, B.K.; Peishoff, C.E. Prediction of protein-ligand interactions. Docking and scoring: successes and gaps.docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *J. Med. Chem.*, 2006, 49(20), 5851-5855.
- Lyne, P.D. Structure-based virtual screening: an overview. *Drug Discov. Today*, 2002, 7(20), 1047-1055.
- Mandal,S.,Moudgil,M.,Sanat,M. 2009. Rational Drug Design. *European Journal of Pharmacology.* Vol:625, 90-100

- Mavromoustakos,T, Durdagi,S, Koukoulitsa,C, Simcic,M, Papadopoulos, M.G., Hodoscek.M., Golic,S. 2011. Strategies in the Rational Drug Design. *Curret Medicinal Chemistry*. Vol: 18, 2517-2530.
- Pathan S, Ali SM, Shrivastava M. Quantitative structure activity relationship and drug design: A Review. *Int. J. Res. Biosciences*. 2016; 5(4), 1-5.
- Reddy, a, S.; Pati, S. P.; Kumar, P. P.; Pradeep, H. N.; Sastry, G. N. Virtual screening in drug discovery - a computational perspective. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2007, 8(4), 329-351.
- Takahashi, O.; Masuda, Y.; Muroya, A.; Furuya, T. Theory of docking scores and its application to a customizable scoring function. *SAR QSAR Environ. Res.*, 2010, 21(5-6), 547-558.
- Venkatesh,C., Srinivas,M., 2023. Role of in Vitro Two-Dimensional (2D) and Three-Dimensional (3D) cell culture systems for ADME-Tox screening in drug discovery and development: a comprehensive review. Vol:11,1-32.
- Verma J, Khedkar VM, Coutinho EC. 3D-QSAR in Drug Design - A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2010; 10, 95-115
- Yulan,W., Jing,X, Yuan,X, Nannan,Z, Jianlong,P, Zhaoping,X, Xian,L, Xiaomin,L, Cheong,L, Kaixian, C., Mingyue,Z, Hualiang,J. 2015. Drug Design. *China. Quarterly Review of Biophysics*. Vol: 48, 488-515



# **BAB 8**

## **OBAT YANG DIKEMBANGKAN MELALUI DESAIN RASIONAL: CIMETIDINE**

*Oleh Heri Nur Cahyanto*

### **8.1 Desain Rasional Obat: Pengenalan Konsep**

Pengembangan obat yang dikembangkan melalui desain rasional memiliki pendekatan yang berbeda dengan pengembangan obat tradisional. Pendekatan ini didasarkan pada pemahaman yang lebih baik tentang struktur dan fungsi molekul biologis. Dalam hal ini, para ilmuwan melakukan studi terhadap target molekuler tertentu yang terlibat dalam penyakit tertentu. Kemudian, menggunakan teknik desain molekuler untuk merancang senyawa obat baru yang dapat berinteraksi secara spesifik dengan target molekuler tersebut. Dalam hal ini, teknik sintesis molekuler juga digunakan untuk menghasilkan senyawa obat baru yang didesain melalui desain molekuler. Dalam keseluruhannya, pendekatan pengembangan obat yang dikembangkan melalui desain rasional didasarkan pada pemahaman yang lebih baik tentang struktur dan fungsi molekul biologis (Abadi *et al.*, 2009).

Pendekatan desain rasional merupakan suatu metode yang banyak digunakan dalam pengembangan obat-obatan modern. Pendekatan ini berdasarkan pada pemahaman yang lebih baik tentang struktur dan fungsi molekul biologis, sehingga memungkinkan para peneliti untuk merancang senyawa-senyawa obat baru dengan lebih selektif dan efektif dalam menghambat aktivitas biologis yang diinginkan. Metode desain rasional obat

memungkinkan peneliti untuk secara efektif dan efisien merancang senyawa obat baru dengan memanfaatkan informasi tentang struktur molekul target biologis dan hubungannya dengan aktivitas biologisnya. Selain itu, dapat mengidentifikasi sifat-sifat molekul biologis yang diinginkan, seperti aktivitas dan selektivitas, sehingga dapat merancang senyawa-senyawa obat yang lebih poten dan spesifik. Dengan demikian, pendekatan ini dapat membantu meningkatkan keberhasilan pengembangan obat baru dan mengurangi biaya serta waktu yang diperlukan dalam tahap uji klinis (Beny, Yana and Leorita, 2020).

Pendekatan desain rasional dalam pengembangan obat merupakan pendekatan yang berfokus pada penggunaan pengetahuan tentang target biologis dan struktur molekul untuk merancang obat yang lebih efektif dan selektif dalam memenuhi kebutuhan terapeutik pasien. Pendekatan ini menggabungkan pemahaman tentang struktur molekul obat dan interaksi molekuler dengan target biologis yang spesifik untuk menciptakan obat yang lebih optimal. Keuntungan utama dari pendekatan desain rasional adalah meningkatkan kemampuan pengembang obat dalam merancang obat yang memiliki sifat terapeutik yang diinginkan, seperti efektivitas dan selektivitas yang lebih baik. Dalam jangka panjang, pendekatan ini diharapkan dapat memberikan manfaat yang signifikan bagi pasien dalam meningkatkan efektivitas pengobatan dan menurunkan efek samping yang tidak diinginkan. Selain itu, pendekatan desain rasional juga dapat membantu dalam pengembangan obat baru yang lebih efektif dan efisien, yang pada gilirannya dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan membantu mengatasi masalah kesehatan global (Zhuangzhi Sun dan Jun Xu, 2015).

Dalam industri farmasi modern, pengembangan obat baru yang efektif dan aman menjadi tantangan yang semakin kompleks dan memerlukan pendekatan yang sistematis dan terintegrasi. Oleh karena itu, pendekatan desain rasional telah menjadi salah

satu pendekatan yang sangat penting dalam pengembangan obat baru. Pendekatan ini melibatkan pemahaman mendalam tentang sifat biologis target molekuler dan interaksi molekuler obat dengan target tersebut. Dengan demikian, pengembang obat dapat merancang obat yang lebih efektif dan selektif, serta mengurangi kemungkinan efek samping yang tidak diinginkan. Keuntungan utama dari pendekatan desain rasional dalam pengembangan obat adalah dapat mempercepat proses pengembangan dan penerapan obat-obatan yang lebih efektif dan aman bagi pasien. Dalam pendekatan ini, pengembang obat memanfaatkan pengetahuan yang diperoleh dari riset dan pengembangan sebelumnya untuk memprediksi interaksi antara obat dan target molekuler. Dengan melakukan hal tersebut, obat yang dihasilkan dapat memiliki aktivitas terapeutik yang lebih kuat, selektivitas yang lebih tinggi, dan efek samping yang lebih rendah (Mavromoustakos *et al.*, 2011).

## **8.2 Sejarah dan Latar Belakang Cimetidine**

Cimetidine merupakan salah satu contoh sukses dari pengembangan obat melalui pendekatan desain rasional. Penemuan cimetidine sangat penting pada zamannya karena dapat mengatasi masalah pencernaan yang sangat umum dialami oleh banyak orang. Sebelum cimetidine ditemukan, pengobatan untuk masalah pencernaan seperti tukak lambung masih sangat terbatas dan tidak efektif. Namun, berkat riset dan pengembangan yang dilakukan oleh Sir James Black, masalah pencernaan tersebut dapat diatasi dengan lebih efektif dan aman (Molinder HK, 1994).

Cimetidine adalah obat antagonis reseptor H<sub>2</sub> yang bekerja dengan cara menghambat produksi asam lambung dalam tubuh. Dalam proses pengembangannya, Sir James Black memanfaatkan pengetahuan tentang struktur molekul dan interaksi dengan target molekuler untuk merancang senyawa yang lebih efektif dan selektif dalam mengobati masalah pencernaan. Melalui uji klinis yang

dilakukan, cimetidine akhirnya mendapatkan persetujuan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) pada tahun 1977. Setelah disetujui oleh FDA, cimetidine menjadi obat yang sangat populer dan banyak digunakan pada tahun 1980-an. Selain digunakan untuk mengobati masalah pencernaan seperti tukak lambung dan refluks asam, cimetidine juga digunakan dalam pengobatan HIV/AIDS untuk mengurangi gejala yang muncul akibat infeksi HIV. Penggunaan obat ini tidak hanya dapat membantu mengurangi rasa sakit yang disebabkan oleh tukak lambung, tetapi juga meningkatkan kondisi pasien dan mengurangi biaya pengobatan (Molinder HK, 1994).

Meskipun sekarang sudah ada obat-obatan yang lebih modern dan efektif untuk mengatasi masalah pencernaan, namun cimetidine tetap menjadi salah satu obat penting dalam pengobatan masalah pencernaan. Pengembangan obat melalui pendekatan desain rasional seperti yang dilakukan oleh Sir James Black pada cimetidine menunjukkan betapa pentingnya pengetahuan tentang target biologis dan struktur molekul dalam membantu mengatasi masalah kesehatan yang dihadapi oleh masyarakat (Ganellin, 2011).

### **8.3 Cimetidine: Antagonis H<sub>2</sub> dan Potensinya sebagai Obat Anti-kanker**

Cimetidine digunakan untuk mengobati kondisi yang disebabkan oleh produksi asam lambung yang berlebihan, seperti ulkus lambung dan refluks gastroesofageal. Obat ini bekerja sebagai antagonis reseptor H<sub>2</sub> yang berarti ia menghambat aktivitas reseptor H<sub>2</sub> di sel-sel asam lambung yang memproduksi asam lambung. Selain itu, cimetidine juga diketahui memiliki potensi sebagai obat anti-kanker karena kemampuannya dalam menghambat aktivitas enzim CYP450, yang terlibat dalam metabolisme beberapa senyawa karsinogenik. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa cimetidine dapat membantu

menghambat pertumbuhan sel kanker dan meningkatkan efektivitas terapi kanker lainnya(Siegers, Andresen and Keogh, 1999).

Mekanisme kerja cimetidine didasarkan pada kemampuannya untuk mengikat reseptor H<sub>2</sub> pada sel-sel asam lambung, yang mengurangi produksi asam lambung. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim histamin yang dilepaskan sel-sel ECL (enterochromaffin-like) di perut yang merangsang produksi asam lambung. Selain itu, cimetidine juga menghambat enzim sitokrom P450, yang bertanggung jawab untuk memetabolisme beberapa obat-obatan. Struktur kimia cimetidine terdiri dari cincin imidazol dengan gugus guanidin pada posisi 2 dan gugus metilsulfonyl pada posisi 5. Struktur kimia ini memungkinkan cimetidine untuk berikatan dengan reseptor H<sub>2</sub> dan menghambat aktivitasnya (Young *et al.*, 1987).

Dalam pengobatan, cimetidine biasanya diberikan secara oral atau intravena. Efek samping yang dapat terjadi antara lain sakit kepala, mengantuk, diare, dan penurunan libido pada pria. Namun, cimetidine masih menjadi obat yang efektif untuk mengobati kondisi yang disebabkan oleh produksi asam lambung yang berlebihan. Meskipun cimetidine telah digunakan secara luas dalam pengobatan penyakit asam lambung, namun penggunaannya tidak selalu bebas dari risiko efek samping. Beberapa efek samping yang mungkin timbul akibat penggunaan cimetidine adalah sakit kepala, pusing, diare, dan reaksi alergi. Oleh karena itu, penting bagi pasien untuk selalu berkonsultasi dengan dokter sebelum menggunakan obat ini, terutama bagi mereka yang memiliki riwayat alergi atau kondisi medis lainnya yang dapat memengaruhi kesehatan (Mahayati and Pertiwi, 2017).

## **8.4 Pengembangan Cimetidine melalui Desain Rasional**

Pengembangan cimetidine melalui desain rasional dapat memberikan beberapa keuntungan, seperti peningkatan selektivitas dan efektivitas obat. Melalui desain rasional, peneliti dapat memodifikasi struktur kimia cimetidine dengan tujuan meningkatkan interaksi obat-reseptor dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan. Salah satu strategi yang dapat dilakukan dalam desain rasional adalah mengoptimalkan struktur kimia obat dengan menggunakan metode komputasi. Metode ini memungkinkan peneliti untuk memprediksi interaksi antara obat dan reseptor secara lebih akurat, sehingga dapat memperbaiki struktur kimia cimetidine sehingga lebih selektif dalam mengikat reseptor H<sub>2</sub> (Syamsi Dhuha *et al.*, 2014).

Peningkatan selektivitas dapat membantu mengurangi efek samping yang tidak diinginkan dan meningkatkan efektivitas obat dalam mengobati kondisi yang disebabkan oleh produksi asam lambung yang berlebihan. Selain itu, pengembangan cimetidine melalui desain rasional juga dapat mengurangi biaya dan waktu dalam pengembangan obat, karena dapat mempercepat proses seleksi kandidat obat yang paling efektif dan selektif. Dengan demikian, pengembangan cimetidine melalui desain rasional memiliki potensi untuk meningkatkan keefektifan dan keamanan obat dalam pengobatan kondisi yang disebabkan oleh produksi asam lambung yang berlebihan, serta mempercepat proses pengembangan obat secara keseluruhan (Jiang *et al.*, 2020).

## **8.5 Uji klinis dan efektivitas cimetidine**

Cimetidine telah terbukti efektif dalam pengobatan ulkus peptikum. Sebuah Penelitian membahas perbandingan efektivitas antara pengobatan dengan cimetidine dan antasida dalam pengobatan ulkus peptikum. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memantau penyembuhan ulkus dan peredaan gejala pada 38

pasien dengan ulkus peptikum yang diobati selama 6 minggu dengan cimetidine atau antasida yang mengandung aluminium-magnesium. Penelitian dilakukan dengan cara single-blind dan para dokter yang melakukan penilaian tidak mengetahui jenis pengobatan yang diberikan kepada pasien. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok dalam peredaan gejala. Namun, terdapat perbedaan yang signifikan dalam penyembuhan ulkus selama 6 minggu antara kedua kelompok, dimana kelompok yang diberikan cimetidine memiliki tingkat penyembuhan ulkus yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberikan antasida. Penelitian ini memberikan informasi penting bagi dokter dan pasien dalam memilih jenis pengobatan yang paling efektif dan memberikan manfaat yang optimal dalam pengobatan ulkus peptikum. Hal ini menunjukkan, cimetidine lebih efektif dalam mengurangi gejala ulkus, menurunkan pH lambung dan mempercepat penyembuhan ulkus. Uji klinis ini dilakukan di Belgia pada tahun 1985 dan hasilnya telah dipublikasikan pada *Journal of Clinical Gastroenterology* (Sherbaniuk *et al.*, 1985).

Cimetidine juga terbukti efektif dalam mengatasi penyakit refluks gastroesofageal (GERD). Sebuah uji klinis dilakukan pada tahun 1990, dengan empat rencana dosis cimetidine yang berbeda, dan telah diinvestigasi dalam tiga uji klinis multicenter besar berdasarkan data dari lebih dari 1100 pasien dengan esofagitis refluks. Hasil analisis menunjukkan bahwa persentase penyembuhan endoskopik setelah 6 dan 12 minggu pengobatan relatif konstan pada pasien dengan tingkat keparahan esofagitis refluks yang sama pada awal pengobatan, apakah mereka diobati dengan 800 mg u.i.d. (HS atau dinnertime), 800 mg b.i.d., atau 400 mg q.i.d. Meskipun persentase penyembuhan berbeda untuk tiga tingkat keparahan esofagitis, perbedaan dalam persentase tersebut tidak mencapai signifikansi statistik. Selain itu, ketiga jadwal pengobatan menghasilkan penurunan signifikan dalam Indeks

Total Heartburn Standar, yang dievaluasi sebagai parameter peredaan gejala. Terapi dengan cimetidine 800 mg u.i.d. selama 6-12 minggu terbukti efektif pada sebagian besar pasien dengan esofagitis refluks tingkat I-III. Peredaan gejala lebih baik dengan dosis setelah makan malam dibandingkan dengan dosis sebelum tidur. Berdasarkan hasil ini, regime pengobatan cimetidine u.i.d. tampaknya menjadi pilihan utama untuk pendekatan awal pada pasien dengan esofagitis refluks, karena meningkatkan kepatuhan pasien, kenyamanan, keamanan, kemudahan preskripsi, dan juga biaya yang lebih rendah (Tytgat, Nicolai and Reman, 1990).

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan potensi penggunaan cimetidine dalam pengobatan penyakit autoimun. Salah satu penelitian terbaru menunjukkan bahwa cimetidine memiliki sifat imunomodulator yang dapat bermanfaat dalam pengobatan penyakit yang terkait dengan gangguan sistem kekebalan tubuh. Cimetidine adalah obat yang umumnya digunakan untuk mengobati kondisi seperti tukak lambung dan refluks asam, tetapi studi terbaru menunjukkan bahwa obat ini memiliki potensi dalam mengobati penyakit autoimun, termasuk lupus sistemik, sklerosis sistemik, dan dermatomiositis. Penelitian ini menunjukkan bahwa cimetidine dapat menghambat aktivitas sel T yang terlibat dalam patogenesis penyakit autoimun. Selain itu, cimetidine juga dapat meningkatkan fungsi sel T regulator (Treg) yang dapat membantu mengontrol reaksi autoimun dan menghambat inflamasi. Studi juga menunjukkan bahwa cimetidine dapat mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi dan meredakan gejala penyakit autoimun pada hewan percobaan (Jafarzadeh *et al.*, 2019).

Selain penyakit autoimun, cimetidine juga menunjukkan potensi untuk mengobati penyakit yang terkait dengan gangguan sistem kekebalan tubuh lainnya, seperti sindrom Stevens-Johnson dan penyalahgunaan obat opioid. Oleh karena itu, cimetidine dapat dianggap sebagai agen terapi yang menjanjikan untuk pengobatan

penyakit-penyakit yang terkait dengan sistem kekebalan tubuh yang terganggu. Meskipun penelitian ini masih dalam tahap awal, potensi penggunaan cimetidine dalam pengobatan penyakit-penyakit ini harus dieksplorasi lebih lanjut melalui studi lebih lanjut pada manusia (Jafarzadeh *et al.*, 2019).

## **8.6 Efek samping dan kontraindikasi penggunaan cimetidine**

Cimetidine merupakan obat antagonis reseptor H<sub>2</sub> yang efektif digunakan dalam pengobatan penyakit lambung dan saluran pencernaan lainnya. Namun, seperti obat lainnya, cimetidine juga dapat menyebabkan efek samping dan memiliki beberapa kontraindikasi penggunaan. Beberapa efek samping yang paling umum terkait dengan penggunaan cimetidine adalah sakit kepala, diare, pusing, dan mual. Selain itu, penggunaan jangka panjang cimetidine dapat menyebabkan peningkatan kadar prolaktin, yang dapat menyebabkan masalah hormon pada pria dan wanita, seperti ginekomastia, galaktorea, dan gangguan menstruasi. Cimetidine juga dapat menyebabkan hipotensi, bradikardia, dan peningkatan risiko infeksi pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah (Mahayati and Pertiwi, 2017).

Para peneliti menemukan bahwa setelah penggunaan cimetidine, terjadi peningkatan kadar kreatinin serum, yang menandakan penurunan fungsi ginjal. Meskipun efek samping ini umumnya reversible dan terbatas pada pasien tertentu, penelitian ini menunjukkan bahwa cimetidine dapat memiliki dampak pada kesehatan ginjal. Pasien yang memiliki riwayat gangguan ginjal atau masalah kesehatan terkait ginjal lainnya sebaiknya berkonsultasi dengan dokter terlebih dahulu sebelum menggunakan cimetidine. Namun, penelitian ini dilakukan pada beberapa dekade yang lalu, dan mungkin perlu ada penelitian lebih lanjut untuk mengkonfirmasi temuan tersebut pada populasi saat ini. Pasien juga sebaiknya tetap mematuhi rekomendasi

pengobatan dari dokter dan melakukan pemantauan kesehatan ginjal secara berkala selama penggunaan cimetidine atau obat-obatan lainnya yang dapat memengaruhi fungsi ginjal (Van Acker *et al.*, 1993).

Cimetidine merupakan obat golongan H<sub>2</sub>-reseptor antagonist, dapat menimbulkan peningkatan kreatinin serum yang tidak signifikan secara klinis pada sebagian besar pasien. Masalah tersebut dapat teratasi dengan menghentikan penggunaan. Para ahli merekomendasikan bahwa pasien dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) antara 10 hingga 50 ml/menit sebaiknya menerima dosis 50% dari dosis normal, sementara pasien dengan GFR kurang dari 10 ml/menit harus menerima dosis 300 mg setiap 8 hingga 12 jam. Rekomendasi dosis yang tepat sangat penting untuk menghindari efek samping yang lebih serius, terutama pada pasien lanjut usia atau dengan gangguan fungsi ginjal (Delpre, Kadish and Livni, 1982).

Pasien lanjut usia lebih rentan terhadap efek samping cimetidine, terutama gangguan mental seperti kebingungan dan depresi (P.C Sharpe, 1980). Oleh karena itu, mereka harus mendapatkan dosis yang lebih rendah untuk mencegah risiko ini. Selain itu, perlu diingat bahwa cimetidine sebaiknya tidak digunakan bersama dengan obat-obatan lain yang dapat memengaruhi fungsi ginjal, seperti antibiotik aminoglikosida atau diuretik. Pada pasien dengan riwayat penyakit ginjal, penggunaan cimetidine harus dilakukan dengan hati-hati dan dosis harus disesuaikan dengan tingkat kerusakan ginjal (Van Acker *et al.*, 1993).

Penggunaan obat penghambat asam selama trimester pertama kehamilan tidak terkait dengan risiko teratogenik yang signifikan, sehingga perlu dilakukan penilaian risiko dan manfaat sebelum menggunakan obat ini pada wanita hamil. Cimetidine diberikan kategori B pada wanita hamil oleh FDA, yang berarti bahwa studi pada hewan tidak menunjukkan risiko janin.

Meskipun begitu, tidak ada studi yang memadai dan terkontrol dengan baik yang dilakukan pada wanita hamil, sehingga penggunaan cimetidine pada wanita hamil harus dilakukan dengan hati-hati dan dengan pengawasan medis yang ketat (Matok *et al.*, 2010).

Penggunaan cimetidine juga memiliki beberapa kontraindikasi yang perlu diperhatikan. Obat ini tidak boleh digunakan pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap cimetidine atau komponen lainnya. Selain itu, penggunaan cimetidine juga harus dihindari pada pasien dengan gangguan hati atau ginjal yang parah, karena dapat menyebabkan peningkatan kadar obat dalam darah. Cimetidine juga harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit jantung atau tekanan darah rendah, karena dapat menyebabkan penurunan tekanan darah dan detak jantung yang lambat (Paakkari *et al.*, 1982).

## **8.7 Desain Rasional Obat Baru dengan Teknologi untuk Masa Depan**

Desain rasional obat-obatan merupakan teknologi terbaru dalam pengembangan obat-obatan masa depan yang diharapkan dapat membawa perubahan signifikan dalam dunia kedokteran. Teknologi ini memanfaatkan informasi tentang struktur molekul target dan interaksi antara target dengan senyawa obat. Dalam desain rasional, struktur molekul senyawa obat direkayasa sedemikian rupa sehingga dapat berikatan secara optimal dengan target, sehingga meningkatkan efektivitas dan selektivitasnya (Vucicevic J, 2018).

Teknologi desain rasional juga telah digunakan dalam pengembangan obat-obatan kanker, seperti pembrolizumab, obat yang bekerja melalui penghambatan PD-1, suatu reseptor yang memblokir aktivitas sel T untuk melawan sel kanker. Protein kematian sel terprogram (PD-1) adalah salah satu titik kontrol yang mengatur respons kekebalan tubuh. Pengikatan PD-1 dengan

ligandnya, PD-L1 dan PD-L2, menghasilkan transduksi sinyal negatif ke sel T. Ekspresi PD-1 pada sel T efektor dan PD-L1 pada sel kanker memungkinkan sel kanker menghindari kekebalan tubuh untuk melawannya. Pemblokiran PD1 adalah strategi imunoterapi yang penting untuk kanker. Pembrolizumab (Keytruda) adalah antibodi monoklonal anti-PD1 yang telah banyak diselidiki pada berbagai jenis kanker. Pada melanoma yang refrakter terhadap terapi target, pembrolizumab menghasilkan tingkat respons keseluruhan (ORR) sebesar 21-34%. Pembrolizumab juga lebih unggul dibandingkan dengan inhibitor titik kontrol imun lainnya, yaitu ipilimumab (Yervoy), pada melanoma yang stadium III/IV tak dapat dioperasi. Pada kanker paru-paru sel non-kecil yang refrakter, pembrolizumab menghasilkan ORR sebesar 19-25%. Berdasarkan hasil ini, pembrolizumab telah disetujui oleh FDA AS untuk pengobatan melanoma dan kanker paru-paru sel non-kecil yang telah berkembang. Ekspresi PD-L1 pada sel kanker dapat menjadi prediktor respons yang valid. Analisis molekuler juga menunjukkan bahwa tumor dengan beban mutasi gen yang tinggi, yang mungkin menghasilkan pembentukan neoantigen terkait tumor yang lebih banyak, memiliki respons yang lebih baik terhadap pembrolizumab. Pada beberapa jenis kanker, termasuk limfoma dan tumor padat lainnya, data awal menunjukkan bahwa ORR sekitar 20-50% dapat dicapai. Efek samping terjadi pada hingga 60% pasien, tetapi toksisitas derajat 3/4 diamati pada <10% kasus. Efek samping terkait kekebalan tubuh, termasuk disfungsi tiroid, hepatitis, dan pneumonitis, lebih serius dan dapat menyebabkan penghentian pengobatan (Kwok *et al.*, 2016).

Namun, teknologi desain rasional obat-obatan masih memerlukan penelitian yang lebih lanjut dan pengembangan teknologi yang lebih canggih. Salah satu kendala utama dalam desain rasional adalah kompleksitas interaksi antara senyawa obat dengan target, serta adanya variasi dalam target antara individu

yang berbeda (Garibsingh and Schlessinger, 2019). Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperbaiki keakuratan dan ketepatan teknologi desain rasional obat-obatan, sehingga dapat diaplikasikan secara lebih luas dalam pengembangan obat-obatan masa depan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abadi, A. H. *et al.* 2009. 'Design, synthesis and biological evaluation of novel pyridine derivatives as anticancer agents and phosphodiesterase 3 inhibitors', *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17(16), pp. 5974–5982. doi: 10.1016/j.bmc.2009.06.063.
- Van Acker, B. A. C. *et al.* 1993. 'Effect of prednisone on renal function in man', *Nephron*, 65(2), pp. 254–259. doi: 10.1159/000187484.
- Beny, R., Yana, N. R. A. and Leorita, M. 2020. 'Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat Anti Inflamasi', *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), pp. 181–191. doi: 10.22487/j24428744.2020.v6.i1.15025.
- Delpre, G., Kadish, U. and Livni, E. 1982. 'Hepatitis following cimetidine administration', *American Journal of the Medical Sciences*, 283(3), pp. 153–156. doi: 10.1097/00000441-198205000-00006.
- Ganellin, C. R. 2011. 'Personal reflections on Sir James Black (1924–2010) and histamine', *Inflammation Research*, 60(1), pp. 103–110. doi: 10.1007/s00011-010-0269-2.
- Garibhsingh, R. A. A. and Schlessinger, A. 2019. 'Advances and Challenges in Rational Drug Design for SLCs', *Trends in Pharmacological Sciences*, 40(10), pp. 790–800. doi: 10.1016/j.tips.2019.08.006.
- Jafarzadeh, A. *et al.* 2019. 'Immunomodulatory properties of cimetidine: Its therapeutic potentials for treatment of immune-related diseases', *International Immunopharmacology*, 70 (February), pp. 156–166. doi: 10.1016/j.intimp.2019.02.026.

- Jiang, X. *et al.* 2020. 'Rational design, synthesis and biological evaluation of novel multitargeting anti-AD iron chelators with potent MAO-B inhibitory and antioxidant activity', *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 28(12), p. 115550. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115550.
- Kwok, G. *et al.* 2016. 'Pembrolizumab (Keytruda)', *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 12(11), pp. 2777–2789. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310.
- Mahayati, L. N. and Pertiwi, N. T. 2017. 'Obat-obatan yang Memengaruhi Motilitas Gastrointestinal', *Fakultas Kedokteran Universitas Udayana*, (1202006173), pp. 1–14.
- Matok, I. *et al.* 2010. 'The safety of H2-blockers use during pregnancy', *Journal of Clinical Pharmacology*, 50(1), pp. 81–87. doi: 10.1177/0091270009350483.
- Mavromoustakos, T. *et al.* 2011. 'Strategies in the Rational Drug Design', *Current Medicinal Chemistry*, 18(17), pp. 2517–2530. doi: 10.2174/092986711795933731.
- Molinder HK. 1994. 'The development of cimetidine', *J Clin Gastroenterol*, p. 248. doi: 10.1097/00004836-199410000-00017.
- P.C Sharpe, W. . B. 1980. 'Mental Confusion And H2-Receptor Blockers', p. 924. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92087-5.
- Paakkari, I. *et al.* 1982. 'Peripheral hypotensive and central hypertensive effects of cimetidine', *Agents and Actions*, 12(1–2), pp. 152–155. doi: 10.1007/BF01965129.
- Sherbaniuk, R. W. *et al.* 1985. 'Comparative study of cimetidine and mylanta II in the 6-week treatment of gastric ulcer', *Journal of Clinical Gastroenterology*, 7(3), pp. 211–215. doi: 10.1097/00004836-198506000-00006.
- Siegers, C. P., Andresen, S. and Keogh, J. P. 1999. 'Does cimetidine improve prospects for cancer patients? A reappraisal of the evidence to date', *Digestion*, 60(5), pp. 415–421. doi: 10.1159/000007686.

- Syamsi Dhuha, N. *et al.* 2014. 'APLIKASI KIMIA KOMPUTASI DALAM HUBUNGAN STRUKTUR AKTIVITAS SENYAWA ANALOG TURUNAN QUINOLIN DARI *Cinchona ledgeriana* Moens SEBAGAI ANTIMALARIA', *Jf Fik Uinam*, 2(2), pp. 46–55.
- Tytgat, G. N. J., Nicolai, J. J. and Reman, F. C. 1990. 'Efficacy of different doses of cimetidine in the treatment of reflux esophagitis. A review of three large, double-blind, controlled trials', *Gastroenterology*, 99(3), pp. 629–634. doi: 10.1016/0016-5085(90)90947-Y.
- Vucicevic J, N. K. and M. J. 2018. 'Rational drug design of antineoplastic agents using 3D-QSAR, cheminformatic, and virtual screening approaches', *Bentham Science Publishers Ltd.* doi: 10.2174/0929867324666170712115411.
- Young, R. C. *et al.* 1987. 'Zwitterionic Analogues of Cimetidine as H<sub>2</sub> Receptor Antagonists', *Journal of Medicinal Chemistry*, 30(7), pp. 1150–1156. doi: 10.1021/jm00390a006.
- Zhuangzhi Sun dan Jun Xu. 2015. *Rational Drug Design: Novel Methodology and Practical Applications*. 1st edn. Edited by Zhuangzhi Sun dan Jun Xu. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons.

## **BIODATA PENULIS**



**apt. Adhe Septa Ryant Agus, M. Farm., AAAK.**

Dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, STIKes Dirgahayu Samarinda

Penulis merupakan kelahiran Balikpapan pada 29 September 1982. Saat ini penulis merupakan dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, STIKes Dirgahayu Samarinda. Juga mengajar pada program studi Keperawatan, Ilmu Gizi Kampus Andalusia, serta program studi Kebidanan pada Akademi Kebidanan Bina Permata Medika Tangerang. Pendidikan akademik diselesaikan penulis pada program studi S1 Farmasi Universitas Surabaya, dilanjutkan menyelesaikan program studi profesi Apoteker pada kampus yang sama di tahun berikutnya. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan pada program studi Magister di Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga Surabaya, pada minat bidang ilmu Biomedik. Selain aktif sebagai anggota komite etik dan di kefarmasian, saat ini penulis juga berfokus pada penulisan dan penelitian di bidang farmakologi molekuler dan juga tentang penyakit neurodegeneratif, juga sebagai praktisi ahli asuransi kesehatan yang tergabung pada Perkumpulan Ahli Manajemen Jaminan & Asuransi Kesehatan (Pamjaki).

## **BIODATA PENULIS**



### **Apt. Sri Rahayu Dwi Purnaningtyas, S.Si., M.Kes**

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas FAKAR Institut Ilmu Kesehatan STRADA Indonesia

Penulis lahir di Jombang tanggal 15 April 1972. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas FAKAR, Institut Ilmu Kesehatan STRADA Indonesia. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan melanjutkan S2 pada prodi Kedokteran Keluarga Fakultas Pasca Sarjana Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta. Penulis menekuni bidang Farmasi.

Penulis mulai terjun di dunia pendidikan Farmasi sejak tahun 1998 sampai sekarang. Pada tahun 1998 – 2017 Penulis bekerja menjadi dosen di Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata. Pada tahun 2019 – sekarang menjadi dosen tetap di Institut Ilmu Kesehatan STRADA Indonesia.

## **BIODATA PENULIS**



### **Apt. Drs. Wahidin, MSI**

Dosen Tetap Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta

Penulis bernama Wahidin, tempat tanggal lahir Ciamis 27 Agustus 1953. Penulis adalah dosen Tetap pada Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta. Penulis menyelesaikan pendidikan dari SD, SMP dan SMA diselesaikan di kota kelahiran. S1 Sarjana farmasi lulus tahun 1983 dan apoteker dari Fakultas Farmasi UGM lulus tahun 1984. Menyelesaikan program pascasarjana farmasi bidang kimia farmasi medisinal dari PPS Farmasi UGM Yogyakarta tahun 1999. Pengalaman; mengajar ilmu kimia di SMA Karya Bakti Bekasi tahun 1985, ngajar ilmu farmakologi di Sekolah Perawat Kesehatan (SPK) Bakti Husada Cikarang. Ngajar sebagai dosen di program studi farmasi Fak. MIPA ISTN Jakarta. Mulai tahun 2018 sebagai dosen tetap di Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, sebagai pengampu mata kuliah Kimia Farmasi Analisis kualitatif dan kuantitatif, Kimia Farmasi Medisinal, Radiofarmasi dan analisis instrumen.

## **BIODATA PENULIS**



**Dr. Dewi Ratih Tirto Sari, S.Si., M.Si**

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy

Penulis lahir di Kabupaten Blitar pada 27 April 1994. Bidang yang digeluti yaitu Biologi, utamanya dalam bidang Genetika, Nutrigenomik, Biokimia, dan Bioinformatika. Dr. Dewi menempuh S1 di bidang Biologi dengan kajian genetika pada tahun 2012 dan lulus tahun 2016. Selanjutnya menempuh studi S2-S3 melalui program menuju doktor sarjana unggul (PMDSU) di Tahun 2017 dan lulus pada tahun 2021. Saat ini aktif mengajar pada program studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy dan ketua kelompok riset Biologi Farmasi – Universitas Ibrahimy. Selain itu, aktif pada organisasi ilmiah seperti Pusat studi Smonagenes – Universitas Brawijaya, Indonesia Nutrigenomik Nutri-genetic Society (INNS), Korean Endocrinology Society (KES), Perkumpulan Perhimpunan Dosen Indonesia (PPDI). Keaktifan dalam bidang keilmuan dituangkan dalam 74 hasil karya publikasi pada jurnal internasional dan jurnal nasional, serta 7 buku ber ISBN.

## **BIODATA PENULIS**



**Dr. Netty Ino Ischak, Dra, M.Kes**  
Dosen Program Studi Kimia Fakultas MIPA  
Universitas Negeri Gorontalo

Penulis lahir di Gorontalo tanggal 23 Pebruari 1968. Lulus Pendidikan sarjana (S1) di bidang Kimia pada Universitas Samratulangi Manado, Pascasarjana (S2) Biokimia Kesehatan UNPAD Bandung, dan menyelesaikan studi Pascasarjana Doktorat (S3) bidang Ilmu Kesehatan di UNAIR pada tahun 2013. Saat ini aktif menulis tentang biokimia, kimia makanan dan herbal medicine. Sejak tahun 1993 sampai sekarang tercatat sebagai dosen aktif mengajar di Program studi Kesehatan Masyarakat dan Program studi Kimia Universitas Negeri Gorontalo.

## **BIODATA PENULIS**



### **apt. Lisna Gianti, M. Farm.**

Dosen Program Studi Diploma Tiga Farmasi  
Akademi Farmasi YPF

Penulis bernama lengkap apt. Lisna Gianti, M. Farm; lahir di Bandung, 9 Februari 1991. Penulis menempuh pendidikan S1 Farmasi (2009-2013) di Universitas Islam Bandung, Profesi Apoteker (2014-2015) di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung dan Magister Ilmu Farmasi (2018-2019) di Universitas Padjadjaran. Bidang minat yang diambil penulis adalah Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal. Penulis adalah dosen tetap di Akademi Farmasi YPF mulai tahun 2021 hingga saat ini.

## **BIODATA PENULIS**



**Heri Nur Cahyanto, S.Kep.,Ns.,M.T.**  
Dosen Program Studi Ilmu Keperawatan  
Fakultas Kesehatan  
Institut Kesehatan dan Bisnis Surabaya

Penulis lahir di Lamongan tanggal 09 Februari 1989. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Keperawatan, Fakultas Kesehatan, Institut Kesehatan dan Bisnis Surabaya. Menyelesaikan pendidikan S1 dan profesi Ners pada Fakultas Ilmu Keperawatan dan melanjutkan S2 pada Jurusan Teknobiomedik Universitas Airlangga Surabaya. Penulis menekuni bidang menulis dan Pendidikan. Beberapa karyanya telah dipublikasikan di berbagai jurnal nasional dan internasional. Penulis juga aktif sebagai pembicara dengan spesialisasi dalam bidang medis dan kesehatan. Selain itu, penulis juga aktif sebagai pengajar ilmu keperawatan, sistem informasi dan Teknik informasi. Penulis memiliki minat dalam pengembangan keterampilan menulis dan kreativitas mahasiswa serta penggunaan teknologi dalam Pendidikan.